

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Replagal 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 mg agalsidase alfa*.

Hvert hetteglass på 3,5 ml med konsentrat inneholder 3,5 mg agalsidase alfa.

*agalsidase alfa er humanproteinet α -galaktosidase A som produseres ved genteknologi i en human cellelinje.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 14,2 mg natrium per hetteglass

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

En klar og fargeløs løsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Replagal er beregnet til langsiktig enzymsubstitusjonsbehandling hos pasienter med bekreftet diagnose Fabrys sykdom (α -galaktosidase A-mangel).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Replagalbehandlingen skal administreres under tilsyn av lege med erfaring fra håndtering av pasienter med Fabrys sykdom eller andre arvelige metabolske lidelser.

Dosering

Replagal administreres i en dose på 0,2 mg/kg kroppsvekt annen hver uke ved intravenøs infusjon over 40 minutter.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Studier av pasienter over 65 år er ikke utført, og ingen doseringsplan kan anbefales for disse pasientene på det nåværende tidspunkt, da sikkerheten og effektiviteten ennå ikke er fastlagt.

Pasienter med leversvikt

Ingen studier er utført på pasienter med leversvikt.

Pasienter med nyresvikt

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med nyresvikt.

Forekomst av omfattende nyreskade (eGFR < 60 ml/min) kan begrense nyrenes respons på enzymerstatningsbehandling. Det foreligger begrensede data om pasienter som får dialyse, eller som har fått nyretransplantasjon. Ingen dosejustering anbefales.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Replagal hos barn i alderen 0–6 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

I kliniske studier hos barn (7-18 år) som fikk Replagal 0,2 mg/kg annenhver uke, ble det ikke påvist uventede sikkerhetsproblemer (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se punkt 6.6.

Administrer infusjonsløsningen over en periode på 40 minutter ved hjelp av en intravenøs slange med integrert filter.

Replagal må ikke infunderes samtidig med andre legemidler i samme intravenøsslange.

Infusjon av Replagal i hjemmet og administrering utført av pasienten i nærvær av en ansvarlig voksen eller administrering utført av pasientens omsorgsperson (egenadministrasjon), kan vurderes for pasienter som tåler infusjonen godt. Beslutningen om at en pasient skal bytte til hjemmeinfusjon og/eller egenadministrering bør tas etter evaluering og anbefaling fra behandlende lege.

Passende opplæring bør gis av behandlende lege og/eller sykepleier til pasienten og/eller omsorgspersonen før oppstart av egenadministrasjon. Dose og infusjonsfrekvens bør forbli konstant mens du er hjemme, og ikke endres uten tilsyn av helsepersonell. Egenadministrasjon bør overvåkes nøye av behandlende lege.

Alle pasienter som opplever bivirkninger under hjemmeinfusjonen/egenadministrasjonen, må umiddelbart stoppe infusjonsprosessen og oppsøke helsepersonell. Påfølgende infusjoner må kanskje skje i en klinisk setting.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Idiosynkratiske infusjonsrelaterte reaksjoner

13,7 % av voksne pasientene behandlet med Replagal ved kliniske utprøvinger opplevde idiosynkratiske infusjonsrelaterte reaksjoner. 4 av 17 (23,5 %) av de pediatriske pasientene ≥ 7 år som deltok i kliniske forsøk, opplevde minst én infusjonsreaksjon over en periode på 4,5 års behandling (gjennomsnittlig varighet på omtrent 4 år). 3 av 8 (37,5 %) av de pediatriske pasientene < 7 år opplevde minst én infusjonsrelatert bivirkning over en gjennomsnittlig observasjonstid på 4,2 år. Den generelle prosentandelen av infusjonsrelaterte reaksjoner var signifikant lavere hos kvinner enn hos menn. De vanligste symptomene har vært rigor, hodepine, kvalme, pyreksi, rødme og tretthet. Mindre vanlige alvorlige bivirkninger det er rapportert om, er infusjonsreaksjoner; symptomene det er rapportert om, omfatter pyreksi, rigor, takykardi, urticaria, kvalme/oppkast, angionevrotisk ødem med trang hals, stridor, og hoven tunge. Andre infusjonsrelaterte symptomer kan omfatte svimmelhet og hyperhidrose. En vurdering av hjerteproblemer viste at infusjonsreaksjoner kan være forbundet med hemodynamisk stress som utløser hjerteproblemer hos pasienter med eksisterende hjertemanifestasjoner av Fabrys sykdom.

De infusjonsrelaterte bivirkningene har vanligvis oppstått i løpet av de første 2-4 månedene etter at behandlingen med Replagal ble innledet, selv om det også er rapportert om senere start (etter 1 år). Disse bivirkningene reduseres over tid. Hvis milde eller moderate akutte infusjonsreaksjoner oppstår, må legehjelp tilkalles straks og egnede tiltak treffes. Infusjonen kan avbrytes midlertidig (5 til 10 minutter) til symptomene går tilbake, slik at infusjonen kan startes igjen. Milde og forbigående virkninger krever kanskje ikke medisinsk behandling eller at infusjonen stanses. I tillegg kan oral eller intravenøs forhåndsbehandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider fra 1 til 24 timer før infusjon forhindre senere reaksjoner i de tilfellene da symptomatisk behandling var nødvendig.

Overfølsomhetsreaksjoner

Det er rapportert om overfølsomhetsreaksjoner. Hvis alvorlige overfølsomhetsreaksjoner eller anafylaktiske reaksjoner oppstår, bør Replagal-behandlingen avsluttes umiddelbart, og egnet behandling startes. Gjeldende medisinske standarder for behandling må overholdes.

Antistoffer mot proteinet

Som med alle proteinbaserte farmasøytiske produkter, kan pasientene utvikle antistoffer mot proteinet. En IgG-antistoffrespons med lav titer er observert hos omtrent 24 % av de mannlige pasientene som ble behandlet med Replagal. Basert på begrensede data er denne prosentandelen funnet å være lavere (7 %) hos mannlig, pediatrik populasjon. Disse IgG-antistoffene så ut til å utvikles etter omtrent 3-12 måneders behandling. Etter 12 til 54 måneders behandling var 17 % av pasientene behandlet med Replagal fremdeles antistoffpositive, mens 7 % viste tegn på utvikling av immunologisk toleranse, basert på at IgG-antistoffene forsvinner over tid. De gjenværende 76 % var fortsatt antistoffnegative gjennom hele perioden. Hos pediatriske pasienter > 7 år testet 1/16 mannlige pasienter positivt for IgG-antiagalsidase alfa-antistoffer i løpet av studien. Ingen økning i forekomsten av bivirkninger ble påvist for denne pasienten. Hos pediatriske pasienter < 7 år testet 0/7 mannlige pasienter positivt for IgG-antiagalsidase alfa-antistoffer. Positivitet for IgE-antistoffer som ikke er forbundet med anafylakse, er rapportert ved kliniske studier hos et svært begrenset antall pasienter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Forekomst av omfattende nyreskade kan begrense nyrenes respons på enzymsubstitusjonsbehandling, muligens på grunn av underliggende irreversibelt patologiske endringer. I slike tilfeller forblir tapet av nyrefunksjon innenfor forventet område for naturlig sykdomsutvikling.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 14,2 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 0,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Replagal bør ikke administreres samtidig med klorokin, amiodaron, benoklin eller gentamycin, da disse stoffene potensielt kan hemme intracellulær α -galaktosidase-aktivitet.

Da α -galaktosidase A selv er et enzym, vil den være en usannsynlig kandidat for cytokrom P450-medierte interaksjoner mellom legemidler. Ved kliniske studier ble nevrologiske smertelindrende legemidler (som carbamazepin, fenytoin, og gabapentin) administrert samtidig til de fleste pasientene uten at interaksjon ble påvist.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger svært begrensede data om svangerskap eksponert for Replagal. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp eller embryo-/fosterutvikling ved eksponering under organogenesen (se punkt 5.3). Forsiktighet må utvises ved forskriving til gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om Replagal blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Forsiktighet må utvises ved forskriving til ammende kvinner.

Fertilitet

Det ble ikke sett effekter på fertiliteten hos hannrotter ved reproduksjonsstudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Replagal har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Bivirkningene det oftest er rapportert om, var infusjonsrelaterte reaksjoner som oppsto hos 13,7 % av voksne pasientene som ble behandlet med Replagal ved kliniske utprøvinger. De fleste bivirkningene var av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Tabell over bivirkninger

Tabell 1 viser bivirkningene som ble rapportert for de 344 pasientene som ble behandlet med Replagal i kliniske forsøk, inkludert 21 pasienter med tidligere nyresykdom i siste stadium, 30 pediatriske pasienter (≤ 18 år) og 17 kvinnelige pasienter, og fra spontan rapportering etter markedsføringen. Informasjonen presenteres etter systemorganklasse og frekvens (svært vanlige $\geq 1/10$; vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/100$; mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Bivirkningene som er klassifisert som «ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)» er avledet av den spontane rapporteringen etter markedsføring. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Forekomst av et tilfelle hos en enkelt pasient defineres som mindre vanlig, på grunn av antallet pasienter som ble behandlet. En enkelt pasient kunne være rammet av flere bivirkninger.

Følgende bivirkninger er blitt observert for agalsidase alfa:

Tabell 1				
Organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	perifert ødem			
Nevrologiske sykdommer	hodepine, svimmelhet, nevrologiske smerter, skjelvinger, hypoestesi, parestesi	dysgeusi, hypersomni,	parosmi	
Øyesykdommer		økt lakrimasjon	redusert korneal refleks	

Tabell 1				
Organklasser	Bivirkninger			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	tinnitus	forverret tinnitus		
Hjertesykdommer	palpasjoner	takykardi, atrieflimmer	takyarytmi	iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt, ventrikulære ekstrasystoler
Karsykdommer		hypertensjon, hypotensjon, rødme		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	dyspné, hoste, naso-faryngitt, faryngitt	heshet, følelse av sammensnøring i halsen, rhinoré	reduert oksygenmetning, økt sekresjon i halsen	
Gastrointestinale sykdommer	oppkast, kvalme, abdominalsmerter, diaré	abdominalt ubehag		
Hud- og underhudssykdommer	utslett	urtikaria, erytem, pruritus, akne, hyperhidrose	angionevrotisk ødem, livedo reticularis	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artralgi, smerter i armer og ben, myalgi, rygg smerter	ubehag i muskler og skjelettsystem, perifer hovenhet, hovenhet i leddene	tyngdefølelse	
Forstyrrelser i immunsystemet		overfølsomhet	anafylaktisk reaksjon,	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	brystsmerter, rigor, pyreksi, smerte, asteni, fatigue	tetthet i brystet, økt fatigue, varmekfølelse, kuldefølelse, influensalignende symptomer, ubehag, malaise	utslett på injeksjonsstedet	

Se også pkt 4.4.

Beskrivelse av noen av bivirkningene

Infusjonsrelaterte reaksjoner som ble rapportert etter markedsføring (se også pkt. 4.4) kan omfatte hjerteproblemer, som arytmi (atrieflimmer, ventrikulære ekstrasystoler, takyarytmi), iskemisk hjertesykdom og hjertesvikt hos pasienter med Fabrys sykdom som omfatter hjertestrukturene. De vanligste infusjonsrelaterte reaksjonene var milde og omfattet rigor, pyreksi, rødme, hodepine, kvalme, dyspné, tremor, og pruritus. Infusjonsrelaterte symptomer kan også omfatte svimmelhet, hyperhidrose, hypotensjon, hoste, oppkast og fatigue. Det har vært rapportert om overfølsomhet, inkludert anafylakse.

Pediatrisk populasjon

Rapporterte bivirkninger hos den pediatriske populasjonen (barn og ungdom) var generelt sett de samme som bivirkningene rapportert hos voksne. Infusjonsrelaterte reaksjoner (pyreksi, dyspné, brystsmerter) og smerteeksaserbasjoner oppsto imidlertid hyppigere.

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med nyresykdom

Bivirkningene som ble rapportert hos pasienter med tidligere nyresykdom i siste stadium, var de samme som de som ble rapportert hos den generelle pasientpopulasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved kliniske studier ble det brukt doser på opptil 0,4 mg/kg per uke, og sikkerhetsprofilen var ikke annerledes enn ved anbefalt dose på 0,2 mg/kg annen hver uke.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre produkter for matveier og metabolisme – Enzymer. ATC-kode: A16AB03.

Virkningsmekanisme

Fabrys sykdom er en glykosphingolipid lagringssykdom som forårsakes av utilstrekkelig aktivitet hos lysosomalenzymet α -galaktosidase A. Dette fører til en oppsamling av globotriaosylceramid (Gb3 eller GL-3, også kalt ceramidtriheksosid [CTH]), som er glykosphingolipid substratet til dette enzymet. Agalsidase alfa katalyserer hydrolysen av Gb3 og spalter en terminal galaktoserest fra molekylet. Behandlingen med enzymet er påvist å redusere akkumuleringen av Gb3 i mange celletyper, inkludert endotel- og parenkymceller. Agalsidase alfa er produsert i en human cellelinje, for å gi en human glykosyleringsprofil som kan påvirke opptaket av mannose-6-fosfatreseptorer på overflaten til målcellene. Valg av dose på 0,2 mg/kg (infundert over 40 minutter) ved kliniske registreringsstudier skulle midlertidig mette evnen til mannose-6-fosfatreseptorene til å internalisere agalsidase alfa i leveren og muliggjøre distribusjon av enzym til annet relevant organvev. Data fra pasientene antyder at minst 0,1 mg/kg er nødvendig for å oppnå farmakodynamisk respons.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effektiviteten til Replagal ble vurdert ved to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier og utvidede åpne (ikke blindede) studier, hos totalt 40 pasienter med diagnosen Fabrys sykdom basert på kliniske og biokjemiske tegn. Pasientene fikk anbefalt dose på 0,2 mg/kg Replagal. 25 pasienter fullførte den første studien og gikk over til en utvidet studie. Etter 6 måneders behandling var det en signifikant reduksjon i smerten hos pasientene som ble behandlet med Replagal sammenlignet med placebo ($p=0,021$), målt ifølge Brief Pain Inventory (en validert smertemålingsskala). Dette ble forbundet med en signifikant reduksjon i kronisk nevropatisk smertemedisinbruk og antallet dager smertestillende midler ble brukt. Ved påfølgende studier hos mannlige pediatriske over 7 års alder pasienter ble det observert en smertereduksjon etter 9 og 12 måneder med Replagal-terapi sammenlignet med baseline før behandling. Denne smertereduksjonen vedvarte i de 4 årene de 9 pasientene fikk Replagal-terapi (de pasientene 7 – 18 års alder).

12 til 18 måneders behandling med Replagal førte til forbedret livskvalitet (QoL), som målt med godkjente instrumenter.

Etter 6 måneders behandling stabiliserte Replagal nyrefunksjonen, sammenlignet med en reduksjon hos de placebobehandlede pasientene. Nyrebiopsiprøver viste en signifikant økning i andelen normale glomeruli, og en signifikant reduksjon i andelen glomeruli med mesangial utvidelse hos pasienter behandlet med Replagal, i motsetning til pasientene som ble behandlet med placebo. Etter 12 til 18 måneders vedlikeholdsbehandling, forbedret Replagal nyrefunksjonen, målt ved den inulinbaserte glomerulære filtrasjonshastigheten med $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p=0,030$). Behandling over lengre tid (48–54 måneder) førte til stabilisering av GFR hos mannlige pasienter med normal baseline-GFR (≥ 90 ml/min/1,73 m²) og med mild til moderat renal dysfunksjon (GFR 60 til < 90 ml/min/1,73 m²), og til at hastigheten på reduksjonen i nyrefunksjon og progresjonen til siste stadium av nyresykdom ble redusert hos mannlige pasienter med Fabrys sykdom med mer alvorlig renal dysfunksjon (GFR 30 til < 60 ml/min/1,73 m²).

I en annen studie fullførte 15 pasienter med venstre ventrikkellhypertrofi en 6-måneders placebokontrollert studie, og gikk over i en utvidet studie. Behandlingen med Replagal førte til en reduksjon på 11,5 g i venstre ventrikkelmasse målt ved nukleær magnetisk resonans (NMR) i den kontrollerte studien, mens pasientene som fikk placebo viste en økning i venstre ventrikkelmasse på 21,8 g. I den første studien, som omfattet 25 pasienter, førte Replagal også til en signifikant reduksjon i hjertemassen etter 12 til 18 måneders vedlikeholdsbehandling ($p<0,001$). Replagal ble også forbundet med forbedret myokard kontraktilitet, en reduksjon i gjennomsnittlig QRS-varighet og en samtidig reduksjon i den septale tykkelsen ved ekkokardiografi. To pasienter med høyre grenblokk gikk tilbake til normal tilstand under studiene etter behandling med Replagal. Påfølgende åpne studier viste signifikant reduksjon fra baseline i venstre ventrikkelmasse (LV-masse) målt med EKG hos både menn og kvinner med Fabrys sykdom etter 24 til 36 måneder med Replagalbehandling. Reduksjonen i LV-masse som ble observert ved EKG hos både menn og kvinner med Fabrys sykdom etter 24 til 36 måneder med Replagalbehandling, var assosiert med betydelig symptomforbedring målt ved bruk av NYHA og CCS for pasienter med Fabrys sykdom med alvorlig hjertesvikt eller anginasymptomer ved baseline.

Sammenlignet med placebo førte behandling med Replagal også til redusert akkumulering av Gb3. Etter de første 6 månedene med behandling ble det påvist reduksjoner på omtrent 20-50 % i plasma, urinsediment, lever-, nyre- og hjertebiopsiprøver. Etter 12 til 18 måneders behandling ble en reduksjon på 50-80 % observert i plasma og urinsediment. De metabolske virkningene ble også forbundet med signifikant vektøkning, økt svetteutsondring og økt energi. I samsvar med den kliniske virkningen av Replagal, reduserte behandlingen med enzymet akkumuleringen av Gb3 i mange celletyper, inkludert glomerulære og tubulære epitelceller i nyrene, kapillære endotelceller i nyrene (kapillære endotelceller i hjertet og dermis ble ikke undersøkt) og myocytter i hjertet. Hos mannlige pediatriske pasienter med Fabrys sykdom gikk plasma-Gb₃ tilbake 40-50 % etter 6 måneders Replagalbehandling 0,2 mg/kg, og denne reduksjonen vedvarte etter totalt til sammen 4 års behandling hos 11 pasienter.

Infusjon med Replagal hjemme kan vurderes for pasienter som tåler infusjonene godt.

Pediatrisk populasjon

Hos mannlige pediatriske pasienter ≥ 7 års alder med Fabrys sykdom kan hyperfiltrering være den første manifestasjonen av renal involvering i sykdommen. Reduksjon i hypernormale eGFR-er ble observert innen 6 måneder etter at Replagal-terapi ble initiert. Etter ett års behandling med agalsidase alfa 0,2 mg/kg annen hver uke ble den unormalt høye eGFR-verdien redusert fra $143,4 \pm 6,8$ til $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² i denne undergruppen, og disse eGFR-verdiene ble stabilisert i normalområdet i løpet av 4 års behandling med Replagal 0,2 mg/kg. Det samme gjorde eGFR-verdiene til ikke-hyperfiltratorene.

Hos mannlige, pediatriske pasienter ≥ 7 års alder var variasjonen i hjerterefrekvens unormal ved baseline og ble forbedret etter 6 måneders terapi med Replagal hos 15 gutter. Forbedringen ble opprettholdt gjennom 6,5 år ved behandling med Replagal 0,2 mg/kg i en langsiktig utvidelsesstudie

med åpen etikett hos 9 gutter. Blant 9 gutter med masse for venstre ventrikkel (LVMI) indeksert til høyde^{2,7} innenfor normalområdet for barn ($< 39 \text{ g/m}^{2,7}$ hos gutter) ved baseline, var LVMI stabil på nivåer under terskelen for venstre ventrikkelhypertrofi (LVH) gjennom alle de 6,5 årene med behandling. I en annen studie hos 14 pasienter ≥ 7 år, var resultatene for variasjon i hjerterefrekvens konsistente med tidligere funn. I denne studien hadde bare én pasient LVH ved baseline, noe som fortsatte å være stabilt over tid.

For pasientene mellom 0 og 7 år kan en konkludere med at de begrensede dataene ikke antyder noen spesifikke sikkerhetsspørsmål.

Studie hos pasienter som gikk over fra agalsidase beta til Replagal (agalsidase alfa)

100 pasienter [behandlingsnaive (n=29) eller tidligere behandlet med agalsidase beta, og som gikk over til Replagal (n=71)] ble behandlet i opptil 30 måneder i en åpen studie uten kontrollgruppe. En analyse viste at det ble rapportert alvorlige bivirkninger hos 39,4 % av pasientene som gikk over fra agalsidase beta, sammenlignet med 31,0 % hos pasientene som var behandlingsnaive før studiestart. Pasienter som gikk over fra agalsidase beta til Replagal hadde en sikkerhetsprofil som var konsistent med den som ble sett i andre kliniske erfaringer. Infusionsrelaterte reaksjoner ble opplevd av 9 behandlingsnaive pasienter (31,0 %) sammenlignet med 27 pasienter i overgangspopulasjonen (38,0 %).

Studie med forskjellige doseregimer

Ved en åpen, randomisert studie var det ingen statistiske forskjeller mellom voksne pasienter som ble behandlet i 52 uker med 0,2 mg/kg intravenøst annen hver uke (n=20) og de som ble behandlet med 0,2 mg/kg hver uke (n=19) med tanke på gjennomsnittlig endring fra LVMI ved baseline eller andre endepunkter (hjerterefunksjonsstatus, nyrefunksjon og farmakodynamisk aktivitet). I hver behandlingsgruppe holdt LVMI seg stabil gjennom behandlingsperioden i studien. Total forekomst av bivirkninger etter behandlingsgruppe viste ingen tydelig effekt av behandlingsregime på bivirkningsprofilen i de forskjellige behandlingsgruppene.

Immunogenisitet

Antistoffer mot agalsidase alfa er ikke påvist å være forbundet med noen klinisk signifikant innvirkning på sikkerhet (f.eks. infusjonsreaksjoner) eller effektivitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Enkelt doser med agalsidase alfa (fra 0,007-0,2 mg enzym per kg kroppsvekt) ble gitt til voksne mannlige pasienter som intravenøse infusjoner på 20-40 minutter, mens kvinnelige pasienter fikk 0,2 mg enzym per kg kroppsvekt som infusjoner på 40 minutter. De farmakokinetiske egenskapene var hovedsakelig upåvirket av enzymdosen. Etter en enkel intravenøs dose på 0,2 mg/kg hadde agalsidase alfa en bifasisk fordeling og elimineringsprofil fra sirkulasjonssystemet. De farmakokinetiske parameterne var ikke signifikant forskjellige for de mannlige og kvinnelige pasientene. Halveringstiden var omtrent 108 ± 17 minutter hos menn, sammenlignet med 89 ± 28 minutter hos kvinner, og distribusjonsvolumet var omtrent 17 % av kroppsvekten for begge kjønn. Clearance normalisert for kroppsvekt var 2,66 og 2,10 ml/min/kg for henholdsvis menn og kvinner. På grunn av de tilsvarende farmakokinetiske egenskapene til agalsidase alfa hos både menn og kvinner, forventes vevsfordeling i sentralt vev og sentrale organer å være tilsvarende hos mannlige og kvinnelige pasienter.

Etter 6 måneders behandling med Replagal viste 12 av 28 mannlige pasienter endret farmakokinetikk, inkludert en tydelig clearance-økning. Disse endringene var assosiert med utviklingen av antistoffer mot agalsidase alfa med lav titer, men ingen klinisk signifikante virkninger på sikkerhet eller effekt ble påvist hos pasientene i studien.

Med utgangspunkt i analysen av leverbiopsier før og etter dosering hos menn med Fabrys sykdom ble halveringstiden i vev anslått til i overkant av 24 timer og hepatisk opptak av enzymet anslått til 10 % av administrert dose.

Agalsidase alfa er et protein. Det forventes ikke å bindes til proteiner. Det forventes at den metabolske nedbrytingen følger banene til andre proteiner, dvs. Peptidhydrolyse. Agalsidase alfa har sannsynligvis ingen interaksjoner med andre legemidler.

Nedsatt nyrefunksjon

Utskillelse av agalsidase alfa i nyrene anses som en mindre betydningsfull clearance-bane, da de farmakokinetiske parameterne ikke endres ved nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Da metabolismen forventes å foregå ved peptidhydrolyse, forventes ikke nedsatt leverfunksjon å påvirke farmakokinetikken til agalsidase alfa på en klinisk signifikant måte.

Pediatrisk populasjon

Hos barn mellom 7 og 18 år ble Replagal administrert ved 0,2 mg/kg eliminert raskere fra sirkulasjonen enn hos voksne. Gjennomsnittsclearance av Replagal hos barn mellom 7 og 11 år, hos ungdom mellom 12 og 18 år og hos voksne var hhv 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg og 2,3 ml/min/kg. Farmakokinetiske data antyder at ved en dose på 0,2 mg/kg Replagal er reduksjonene i plasma Gb₃ tilnærmet like blant ungdom og barn (se punkt 5.1).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering. Gentoksisitet og karsinogenitet forventes ikke. Reproduksjonstoksikologiske studier hos hunnrotter og -kaniner viste ingen virkning på drektigheten eller fosterutviklingen. Ingen studier er utført i forbindelse med fødsel eller peri-/post-natal utvikling. Det er ikke påvist om Replagal går over i placenta.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Polysorbat 20
Natriumklorid
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 24 timer ved 25°C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet administreres umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstider ved bruk og forhold før bruk brukerens ansvar, og vil normalt ikke

overskride 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

3,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i 5 ml hetteglass (glass av type 1) med propp (fluoresinbelagt butylgummi), forsegling i én del (aluminium) med flipp-lokk. Pakningsstørrelser på 1, 4 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

- Beregn dosen og antallet hetteglass som trengs med Replagal.
- Enhver endring i dosen skal kun skje som instruert av behandlende lege.
- Fortynn det nødvendig totale volum med Replagal-konsentrat i 100 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-infusjonsløsning. De tilberedte løsningene må holdes sterile, da Replagal ikke inneholder konserveringsmidler eller bakteriostatisk midler. Aseptisk teknikk må benyttes. Etter fortynning vugges løsningen forsiktig, slik at den blandes, men ikke ristes.
- Fordi legemidlet ikke inneholder konserveringsmidler, anbefales det at administrasjonen startes så snart som mulig etter fortynning (se pkt. 6.3).
- Løsningen bør undersøkes visuelt for partikler og misfarginger før administrasjon.
- Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/189/001-003/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03. august 2001
Dato for siste fornyelse: 28. juli 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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 pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis datoene for innsending av en PSUR og oppdateringen av en RMP sammenfaller, kan de sendes inn samtidig.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen må avtale innhold og format for opplæringsmateriell for bruk av Replagal ved egenadministrasjon, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet.

Opplæringsmateriell for bruk av Replagal er rettet mot å gi veiledning om hvordan man håndterer risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) og medisineringsfeil på grunn av egenadministrasjon/hjemmeinfusjon.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive, utlevere eller bruke Replagal i hver medlemsstat der Replagal markedsføres, har tilgang til / mottar følgende opplæringspakke:

- Veiledning til helsepersonell om egenadministrasjon av Replagal.
- Veiledning til pasient/omsorgsperson/helsepersonell om egenadministrasjon av Replagal.

Veiledning til helsepersonell om egenadministrasjon av Replagal bør inneholde følgende hovedelementer:

- Sjekkliste for å bestemme pasientkvalifisering før oppstart av selvadministrering av hjemmeinfusjonen.
 - Pasienten har fått et tilstrekkelig antall etterfølgende veltolererte infusjoner (ingen IRR) på klinikken.
 - Pasienten anses som medisinsk stabil.
 - Pasienten har historikk med overholdelse av infusjonsplanen.
 - Pasienten har sagt ja til å motta Replagal hjemme.
 - Pasienten og/eller omsorgspersonen har blitt opplært om assosierte risikoer, mulige komplikasjoner og kravet om å opprettholde åpen kommunikasjon med behandlende lege, inkludert nødkontakt detaljer.
 - Pasienten og/eller omsorgspersonen fremstår som tilstrekkelig opplært og klar over risikoen ved egenadministrasjon.
 - Pasientens hjem er trygt (rent, hygienisk, oppbevaringsområde for utstyr, legemidler og nødlegemidler) og passende tilrettelagt.
 - Det er etablert raske og pålitelige kommunikasjonstiltak, i tilfelle det skulle oppstå problemer.
- Helsepersonell bør sørge for at legemidlene er foreskrevet og lett tilgjengelige for å redusere enhver risiko som oppstår i nødstilfeller, om nødvendig, og at pasienten/omsorgspersonen vet hvordan disse skal benyttes.
- Viktigheten av at pasienten alltid har en omsorgsperson eller ansvarlig voksen i nærheten som er i stand til å varsle deg, behandlende lege eller akuttmedisinsk behandling om nødvendig.
- Gi pasienten/omsorgspersonen detaljert opplæring i hvordan man identifiserer og håndterer IRR, overfølsomhetsreaksjoner, medisineringsfeil og bivirkninger.
- Gi pasienten/omsorgspersonen detaljert opplæring om administrasjonsprosedyrene for Replagal samt dosering og infusjonshastighet som må inkluderes i infusjonsdagboken.
- Fremhev at pasienten/omsorgspersonen skal kommunisere med deg, behandlende lege, om eventuelle hendelser under og etter infusjonen, og at infusjonsdagboken skal oppdateres.

- Infusjonsdagboken må brukes som et toveis kommunikasjonsverktøy gjennom hele behandlingsforløpet med selvadministrasjon av Replagal.

Veiledning til pasient/omsorgsperson/helsepersonell om egenadministrasjon av Replagal bør inneholde følgende hovedelementer:

- Viktigheten av at pasienten alltid har en omsorgsperson eller ansvarlig voksen i nærheten som er i stand til å varsle behandlende lege eller akuttmedisinsk behandling om nødvendig.
- En beskrivelse av riktig tilberedning og administreringsteknikk for Replagal, inkludert riktig aseptisk teknikk.
- Viktigheten av å overholde den dosering og infusjonshastighet som er foreskrevet av legen.
- Eventuelle medisiner foreskrevet av legen din for forhåndsmedisinering eller behandling av eventuelle IRR bør være tilgjengelig hjemme. Viktigheten av å følge alle instruksjoner angående premedisinering eller behandling av alvorlige IRR.
- Informasjon om tegn og symptomer relatert til infusjonsrelaterte reaksjoner og anbefalte tiltak for håndtering av bivirkningene når symptomer oppstår.
- Infusjonsdagboken må tjene som en oversikt over anbefalte Replagal-infusjoner og tilrettelegge for regelmessig overvåking av pasientens helsestatus for å dokumentere eventuelle produktrelaterte IRR, inkludert allergiske hypersensitivetsreaksjoner før, under eller etter infusjonen og eventuelle medisineringsfeil.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE / 3,5 ML HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Replagal 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
agalsidase alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 3,5 mg agalsidase alfa

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
polysorbat 20
natriumklorid
natriumhydroksid
vann til injeksjonsvæsker
Se pakningsvedlegget for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 x 3,5 ml per hetteglass konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
4 x 3,5 ml per hetteglass konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
10 x 3,5 ml per hetteglass konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/01/189/001/NO
EU/1/01/189/002/NO
EU/1/01/189/003/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS, 3,5 ML PER HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Replagal 1 mg/ml sterilt konsentrat
agalsidase alfa
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3,5 ml

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Replagal 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning agalsidase alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Replagal er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Replagal
3. Hvordan du får Replagal
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Replagal
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Replagal er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Replagal er agalsidase alfa (1 mg/ml). Agalsidase alfa er en form av humanenzymet α -galaktosidase. Det produseres ved å aktivere genet for α -galaktosidase A i celler. Enzymet fjernes så fra cellene og lages til et sterilt konsentrat for infusjonsvæske.

Replagal benyttes til behandling av voksne pasienter, samt ungdom og barn fra 7 års alder, med diagnostisert Fabrys sykdom. Det benyttes som langsiktig enzymerstatningsbehandling når enzyminivået i kroppen er fraværende eller lavere enn normalt, som ved Fabrys sykdom.

Etter 6 måneders behandling reduserte Replagal smerten betydelig hos pasientene sammenlignet med hos pasienter som hadde fått placebobehandling (narremedisin). Replagal reduserte venstre ventrikkelmasse hos behandlede pasienter sammenlignet med placebobehandlede pasienter. Disse resultatene antyder at symptomene på sykdommen forbedres, eller at sykdommen blir stabil.

2. Hva du må vite før du får Replagal

Du skal ikke få Replagal

- dersom du er allergisk overfor agalsidase alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du får Replagal.

Dersom du merker noen av disse bivirkningene i løpet av eller etter en infusjon må du øyeblikkelig si fra til legen din:

- høy feber, frysninger, svetting, hjertebank
- oppkast
- ørhet

- elveblest
- hovenhet i hender, føtter, ankler, ansikt, lepper, munn eller hals som kan gjøre det vanskelig å svelge eller puste

Legen din kan stanse infusjonen midlertidig (i 5-10 minutter) til symptomene forsvinner, før infusjonen starter igjen.

Legen din kan også behandle symptomene med andre medisiner (antihistaminer eller kortikosteroider). Vanligvis kan du fremdeles få Replagal, selv om disse symptomene oppstår.

Hvis det oppstår alvorlige allergiske reaksjoner (av anafylaktisk type) vil administrasjonen av Replagal umiddelbart stanses og legen vil i stedet gi deg annen egnet behandling.

Hvis behandlingen med Replagal får kroppen din til å produsere antistoffer vil dette ikke forhindre at Replagal virker, og antistoffene kan forsvinne over tid.

Hvis du har fremskredet nyresykdom, kan du finne at Replagalbehandlingen har begrenset effekt på nyrene dine. Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Replagal.

Barn

Det er begrensede erfaringer med bruk hos barn mellom 0 og 6 år, derfor kan ingen dose anbefales for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Replagal

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informer legen din dersom du bruker legemidler som inneholder klorokin, amiodaron, benokin eller gentamycin. Det finnes en teoretisk risiko for redusert agalsidasealfaaktivitet.

Graviditet og amming

Svært begrensede mengde data på bruk av Replagal under graviditet har ikke vist noen bivirkninger for mor eller det nyfødte barnet.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan kjøre bil og bruke maskiner når du får Replagal.

Replagal inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 14,2 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,7 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Journalføring

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres av legen din.

Snakk med legen din hvis du er usikker.

3. Hvordan du får Replagal

Dette legemidlet skal brukes og bruken skal overvåkes av personale med egnet opplæring, som også vil beregne riktig dose for. Så fremt du forblir under legens tilsyn, kan Replagal administreres selv (av deg eller din omsorgsperson) etter passende opplæring av behandlende lege og/eller sykepleier. Egenadministrasjon bør skje i nærheten av en ansvarlig voksen.

Den anbefalte dosen er en infusjon på 0,2 mg/kg kroppsvekt. Dette utgjør omtrent 14 mg eller 4 hetteglass (glassflasker) Replagal til personer med gjennomsnittlig kroppsvekt (70 kg).

Bruk av Replagal hos barn og ungdom

Barn og ungdom mellom 7 og 18 år kan få en dose på 0,2 mg/kg annen hver uke.

Barn og ungdom kan ha større sannsynlighet enn voksne for infusjonsrelaterte bivirkninger. Informer legen din dersom du opplever bivirkninger mens du får infusjonen.

Administrasjonsmåte

Replagal må fortynnes i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridløsning før bruk. Etter fortynning tilføres Replagal i en blodåre, vanligvis i armen.

Infusjonen gis annenhver uke.

Hver gang du behandles, tar det 40 minutter å tilføre Replagal via blodåren din. Behandlingen blir overvåket av lege som har spesialisert seg på behandling av Fabrys sykdom.

For egenadministrasjon bør dosen og infusjonsfrekvensen ikke endres uten godkjenning fra behandlende lege.

Dersom du tar for mye av Replagal

Kontakt lege dersom du tror du har tatt mer Replagal enn nødvendig.

Dersom du tar for lite av Replagal

Kontakt lege dersom du tror du har tatt mindre Replagal enn nødvendig.

Dersom du har glemt å ta Replagal

Kontakt lege dersom du mangler en infusjon av Replagal.

Dersom du avbryter behandling med Replagal Ikke avbryt behandling med Replagal uten å rådføre deg med lege. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du opplever alvorlige allergiske reaksjoner (av anafylaktisk type), blir administrasjonen av Replagal stanset umiddelbart og legen igangsetter aktuell behandling.

De fleste bivirkningene er milde til moderate. Flere enn 1 av 10 personer (frekvens «svært vanlige») kan få reaksjoner under eller etter en infusjon med Replagal (infusjonsrelatert reaksjon). Disse virkningene omfatter kuldefølelse, hodepine, kvalme, feber, tretthet (fatigue), ustabilitet, pustebesvær, skjelvinger, hoste og oppkast. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling.

Infusjonsrelaterte reaksjoner som omfatter hjertet, inkludert utilstrekkelig blodgjennomstrømming til hjertemuskelen og hjertesvikt, kan oppstå hos pasienter med Fabrys sykdom som involverer hjertestrukturene (frekvens «ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)»). Legen din kan stanse infusjonen midlertidig (5–10 minutter) til symptomene forsvinner og så starte infusjonen igjen. Legen din kan også behandle symptomene med andre legemidler (antihistaminer eller kortikosteroider). Vanligvis vil du kunne få Replagal selv om disse symptomene oppstår.

Oversikt over andre bivirkninger:

Svært vanlige: (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- hevelse i vev (f.eks. armer, ben)
- prikking eller nummenhet eller smerter i fingre eller tær
- øresus
- palpitasjoner
- sår hals
- magesmerter, diaré
- utslett
- smerter i rygg eller armer og ben, muskelsmerter, leddsmerter
- brystmerter, forkjølelssymptomer, feber, kvalme

Vanlige: (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- smaksforstyrrelser, forlenget søvn
- økt tåreproduksjon
- økt øresus
- økt puls, hjerterytmeproblemer
- økt blodtrykk, lavt blodtrykk, ansiktsrødme
- heshet eller tilsnøring i halsen, rennende nese
- magebesvær
- akne, rød eller kløende eller flammete hud, unormalt mye svetting
- ubehag i muskler og skjelett, hovne armer og ben eller ledd
- overfølsomhet
- tetthet i brystet, økt følelse av energimangel, følelse av kulde eller varme, influensalignende symptomer, ubehag

Mindre vanlige: (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk type)
- unormal blunkerefleks
- økt puls
- redusert oksygennivå i blodet og klebrig sekret i halsen
- forstyrret luktesans
- væskeansamling under huden som kan føre til hevelse i kroppsdeler, flekkete misfarging i huden, f.eks. på bena
- tyngdefølelse
- utslett på injeksjonsstedet

Barn og ungdom

Bivirkninger som ble rapportert hos barn, var i hovedsak de samme som de som rapporteres hos voksne. Infusjonsrelaterte reaksjoner (feber, pustebesvær, brystmerter) og forsterket smerte oppsto imidlertid oftere.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Replagal

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager misfarging eller andre fremmede partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Replagal

- Virkestoff er agalsidase alfa. Hver ml Replagal inneholder 1 mg agalsidase alfa.
- Andre innholdsstoffer er: natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
polysorbat 20
natriumklorid
natriumhydroksid
vann til injeksjonsvæsker

Replagal inneholder natrium. Se avsnitt 2.

Hvordan Replagal ser ut og innholdet i pakningen

Replagal er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Legemidlet er tilgjengelig i hetteglass med 3,5 mg/3,5 ml agalsidase alfa. Pakningsstørrelser på 1, 4 eller 10 hetteglass er tilgjengelig. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering samt destruksjon

Replagalbehandlingen skal administreres under tilsyn av lege med erfaring fra behandling av pasienter med Fabrys sykdom eller andre arvelige metabolske lidelser.

Replagal administreres i en dose på 0,2 mg/kg kroppsvekt annenhver uke ved intravenøs infusjon over 40 minutter.

1. Beregn dosen og antallet hetteglass som trengs med Replagal.
2. Fortynn det nødvendig totale volum med Replagal-konsentrat i 100 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-infusjonsløsning. De tilberedte løsningene må holdes sterile, da Replagal ikke

inneholder konserveringsmidler eller bakteriostatisk midler. Aseptisk teknikk må benyttes. Etter fortynning vugges løsningen forsiktig, slik at den blandes, men ikke ristes.

3. Løsningen bør undersøkes visuelt for partikler og misfarginger før administrasjon.
4. Administrer infusjonsløsningen over en periode på 40 minutter ved hjelp av en intravenøs slange med integrert filter. Fordi legemiddelet ikke inneholder konserveringsmidler, anbefales at administrasjonen startes så snart som mulig. Den kjemiske og fysiske stabiliteten til den fortynnede oppløsningen er imidlertid påvist til 24 timer ved 25 °C.
5. Replagal må ikke infunderes samtidig med andre legemidler i samme intravenøsslange.
6. Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.