

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Replagal 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml πυκνού διαλύματος για Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 1 mg αγαλσιδάσης άλφα*. Κάθε φιαλίδιο 3,5 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 3,5 mg αγαλσιδάσης άλφα.

*Η αγαλσιδάση άλφα είναι η ανθρώπινη πρωτεΐνη α-γαλακτοζιδάση Α που παράγεται σε μια ανθρώπινη κυτταρική σειρά μέσω τεχνολογίας γενετικής μηχανικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Replagal ενδείκνυται ως μακροχρόνια θεραπεία ενζυμικής αντικατάστασης σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση της Νόσου του Fabry (ανεπάρκεια α-γαλακτοζιδάσης Α).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Replagal πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στο χειρισμό ασθενών που πάσχουν από τη Νόσο του Fabry ή άλλη κληρονομική μεταβολική νόσο.

Δοσολογία

Το Replagal χορηγείται σε δόσεις των 0,2 mg για κάθε kg σωματικού βάρους κάθε δεύτερη εβδομάδα με ενδοφλέβια έγχυση που διαρκεί 40 λεπτά.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Μελέτες σε ασθενείς άνω των 65 ετών δεν έχουν πραγματοποιηθεί και δεν υπάρχει, επί του παρόντος, προτεινόμενο σχήμα δοσολογίας για τους ασθενείς αυτούς καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν ακόμα διαπιστωθεί.

Ασθενείς με μείωση της ηπατικής λειτουργίας

Μελέτες σε ασθενείς με μείωση της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

Ασθενείς με μείωση της νεφρικής λειτουργίας

Στους ασθενείς με μείωση της νεφρικής λειτουργίας δεν απαιτείται ρύθμιση δόσης.

Η παρουσία εκτεταμένης νεφρικής βλάβης (eGFR < 60 ml/min) ενδέχεται να περιορίσει τη νεφρική ανταπόκριση στη θεραπεία ενζυμικής αντικατάστασης. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή έχουν κάνει μεταμόσχευση νεφρού. Δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Replagal σε παιδιά ηλικίας 0-6 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Σε κλινικές μελέτες σε παιδιά (7-18 ετών) που λάμβαναν Replagal 0,2 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα, δεν παρουσιάστηκαν μη αναμενόμενα ζητήματα ασφάλειας (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Χορηγήστε το διάλυμα έγχυσης σε διάστημα 40 λεπτών χρησιμοποιώντας μια ενδοφλέβια γραμμή με ενσωματωμένο φίλτρο.

Μην εγχύετε το Replagal στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή παράλληλα με άλλους παράγοντες.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις έγχυσης

Το 13,7% των ενήλικων ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Replagal σε κλινικές δοκιμές παρουσίασε ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις έγχυσης. Τέσσερις από 17 (23,5%) παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας \geq 7ετών που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές παρουσίασαν τουλάχιστον μια αντίδραση έγχυσης σε χρονικό διάστημα 4,5 ετών θεραπείας (μέση διάρκεια περίπου 4 χρόνια). Τρεις από 8 (37,5%) παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας $>$ 7ετών παρουσίασαν τουλάχιστον μια αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση σε μέσο διάστημα παρακολούθησης 4,2 ετών. Συνολικά, το ποσοστό των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση ήταν σημαντικά χαμηλότερο στις γυναίκες από ό,τι στους άντρες. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν ρίγη, κεφαλαλγία, ναυτία, πυρεξία, ερυθρίαση και κόπωση. Όχι συχνά έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις κατά την έγχυση. Μια ανασκόπηση καρδιακών συμβάντων έδειξε ότι οι αντιδράσεις έγχυσης μπορεί να σχετίζονται με αιμοδυναμικό στρες που πυροδοτεί καρδιακά συμβάντα σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές εκδηλώσεις της νόσου του Fabry.

Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιλαμβάνουν πυρεξία, ρίγη, ταχυκαρδία, κνίδωση, ναυτία/έμετο, αγγειονευρωτικό οίδημα με συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, συριγμό και διογκωμένη γλώσσα. Άλλα συμπτώματα που σχετίζονται με την έγχυση περιλαμβάνουν ζάλη και υπεριδρωσία. Η έναρξη των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση έχουν γενικά παρατηρηθεί 2 με 4 μήνες έπειτα από την έναρξη της αγωγής με το Replagal παρόλο που μεταγενέστερη έναρξη (έπειτα από 1 χρόνο) έχει επίσης αναφερθεί. Αυτές οι επιδράσεις μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Στην περίπτωση που προκύψουν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας οξείας μορφής αντιδράσεις έγχυσης, θα πρέπει να αναζητηθεί αμέσως ιατρική βοήθεια και να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα. Η έγχυση μπορεί να διακοπεί προσωρινά (για 5 με 10 λεπτά) έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν, και στη συνέχεια η έγχυση μπορεί να αρχίσει εκ νέου. Παρενέργειες ήπιας και παροδικής μορφής ενδέχεται να μην απαιτούν ιατρική αντιμετώπιση ή διακοπή της έγχυσης. Επιπλέον από του στόματος ή ενδοφλεβίως χορηγούμενη προθεραπεία με αντιισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή, 1 με 24 ώρες πριν από την έγχυση ενδέχεται να αποτρέψει τυχόν συνοδές αντιδράσεις στις περιπτώσεις όπου απαιτείτο συμπτωματική θεραπεία.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αν παρουσιαστούν σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις ή υπερευαισθησίας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης

Replagal και να ακολουθηθεί κατάλληλη αγωγή. Θα πρέπει να τηρούνται τα ισχύοντα ιατρικά πρότυπα περί επείγουσας αγωγής.

Αντισώματα στην πρωτεΐνη

Όπως με όλα τα πρωτεϊνικά φαρμακευτικά παρασκευάσματα, οι ασθενείς ενδέχεται να αναπτύξουν αντισώματα στην πρωτεΐνη. Σε περίπου το 24% από τους άντρες ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Replagal παρατηρήθηκε απάντηση αντισώματος IgG χαμηλού τίτλου. Με βάση τα περιορισμένα δεδομένα, το ποσοστό αυτό έχει βρεθεί ότι είναι μικρότερο (7%) στον παιδιατρικό πληθυσμό αρσενικού γένους. Αυτά τα αντισώματα IgG εμφανίζονται να αναπτύσσονται περίπου 3-12 μήνες έπειτα από την αγωγή. Έπειτα από 12 με 54 μήνες αγωγής, το 17% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το Replagal ήταν ακόμα θετικοί στα αντισώματα ενώ το 7% έμοιαζαν να αναπτύσσουν ανοσολογική ανοχή, βάσει της εξαφάνισης των αντισωμάτων IgG με την πάροδο του χρόνου. Το υπόλοιπο 76% ήταν αρνητικοί στα αντισώματα καθ' όλη τη διάρκεια. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας >7 ετών, 1/16 άρρενες ασθενείς εξετάστηκαν θετικοί για αντισώματα αντι-γαλακτιδάσης άλφα IgG κατά τη διάρκεια της μελέτης. Δεν ανιχνεύτηκε καμία αύξηση στα ποσοστά εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών για τον ασθενή αυτό. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας <7 ετών, 0/7 άρρενες ασθενείς εξετάστηκαν θετικοί για αντισώματα αντι-γαλακτιδάσης άλφα IgG. Οριακή θετικότητα για αντισώματα IgE που δεν σχετίζεται με αναφυλαξία έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές σε ένα πολύ περιορισμένο αριθμό ασθενών.

Ασθενείς με μείωση της νεφρικής λειτουργίας

Η παρουσία εκτεταμένης νεφρικής βλάβης ενδέχεται να περιορίσει τη νεφρική ανταπόκριση στη θεραπεία ενζυμικής αντικατάστασης, πιθανώς λόγω υποκείμενων μη αναστρέψιμα παθολογικών μεταβολών. Στις περιπτώσεις αυτές, η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας παραμένει εντός των αναμενόμενων πλαισίων της φυσιολογικής εξέλιξης της νόσου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Replagal δεν πρέπει να χορηγείται παράλληλα με χλωροκίνη, αμιοδαρόνη, βενοκίνη ή γενταμυκίνη καθώς οι ουσίες αυτές μπορούν δυνητικά να αναστείλουν ενδοκυτταρικά τη δράση της α-γαλακτοζιδάσης.

Καθώς η α-γαλακτοζιδάση Α αποτελεί από μόνη της ένζυμο, δεν θα αποτελούσε πιθανό υποψήφιο για αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων με μεσολάβηση του κυτοχρώματος P450. Σε κλινικές μελέτες, στους περισσότερους ασθενείς χορηγήθηκαν, παράλληλα, νευροπαθητικά αναλγητικά (όπως καρβαμαζεπίνη, φαιντοϊνη και γαβαπεντίνη) δίχως να συνοδεύονται από κάποια ένδειξη αλληλεπίδρασης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στο Replagal. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη ή στην ανάπτυξη του εμβρύου κατά την έκθεση επί οργανογένεσης (βλέπε 5.3). Η χορήγηση σε έγκυες γυναίκες πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η Replagal απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η χορήγηση θηλάζουσες γυναίκες πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα άρρενος σε μελέτες αναπαραγωγής σε αρσενικούς αρουραίους.

4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Replagal δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη Σύνοψη προφίλ ασφάλεια ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιδράσεις που σχετίζονταν με την έγχυση, οι οποίες παρουσιάστηκαν στο 13,7% των ενήλικων ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το Replagal σε κλινικές δοκιμές. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν από ήπιας μέχρι μέτριας σοβαρότητας.

λίστα Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 παρατίθενται ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για τους 177 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Replagal σε κλινικές μελέτες, περιλαμβανομένων 21 ασθενών με ιστορικό νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, 24 παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας 7 έως 17 ετών) και 17 γυναικών ασθενών, και από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η παρουσίαση των στοιχείων γίνεται ανά ομάδα οργάνων συστήματος και συχνότητα (πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1000$ έως $< 1/100$). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που κατηγοριοποιούνται ως συχνότερες εμφάνισης «μη γνωστές» (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Η εμφάνιση ενός περιστατικού σε ένα μόνο ασθενή προσδιορίζεται ως όχι συχνή λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή. Ένας ασθενής μπορεί να επηρεαστεί από διάφορες ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί για την αγγασιδάση άλφα:

Πίνακας 1				
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια			
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		περιφερικό οίδημα		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	ζάλη, δυσγευσία, νευροπαθητικό άλγος, τρόμος, υπερυπνία, υπαισθησία, παραισθησία	παροσμία	
Οφθαλμικές διαταραχές		μειωμένο αντανακλαστικό του κερατοειδούς, αυξημένη δακρύρροια		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		εμβοές, εμβοές επιδεινωθείσες		
Καρδιακές διαταραχές		ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών		καρδιακές αρρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακές έκτακτες συστολές, ταχυαρρυθμία), ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη	υπέρταση		υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		βήχας, βράγχος φωνής, συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, δύσπνοια, ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα, αυξημένες εκκρίσεις του λαιμού, ρινόρροια	κορεσμός οξυγόνου μειωμένος	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	ναυτία	διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος/δυσφορία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		ακμή, ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα, δικτυωτή πελλίωση	αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση	υπεριδρωσία

Πίνακας 1				
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια			
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		μυοσκελετική δυσανεξία, μυαλγία, οσφυαλγία, άλγος μέλους, περιφερική διόγκωση, αρθραλγία, διόγκωση άρθρωσης	καρηβαρία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	ρίγη, πυρεξία, άλγος και δυσφορία, κόπωση	κόπωση επιδεινωθείσα, αίσθηση θερμού, αίσθηση ψυχρού, εξασθένιση, θωρακικό άλγος, αίσθημα σύσφιγξης του θώρακα, γριπώδης συνδρομή, εξάνθημα στη θέση ένεσης, κακουχία		

Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και που έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4) μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν καρδιακά συμβάντα όπως καρδιακές αρρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακές έκτακτες συστολές, ταχυαρρυθμία), ισχαιμία του μυοκαρδίου, και καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με νόσο του Fabry εμπλέκοντας τις καρδιακές δομές. Οι πιο συχνές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ήταν ήπιες και περιλαμβάνουν ρίγη, πυρεξία, έξαψη, κεφαλαλγία, ναυτία, δύσπνοια, τρόμο και κνησμό. Συμπτώματα που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν ζάλη, υπεριδρωσία, υπόταση, βήχα, έμετο και κόπωση. Υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλαξίας, έχει αναφερθεί.

Ασθενείς με νεφρική νόσο

Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ιστορικό νεφρικής νόσου σε τελικό στάδιο ήταν παρόμοιες με εκείνες που αναφέρθηκαν στο γενικό πληθυσμό των ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον παιδιατρικό πληθυσμό (παιδιά και εφήβους) ήταν, γενικώς, παρόμοιες με εκείνες που αναφέρθηκαν στους ενήλικες. Ωστόσο, αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (πυρεξία, δύσπνοια, στηθάγχη) και παρόξυνση άλγους παρουσιάστηκαν πιο συχνά.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές δοκιμές χρησιμοποιήθηκαν δόσεις έως 0,4 mg/kg εβδομαδιαίως, και το προφίλ ασφαλείας τους δεν ήταν διαφορετικό από τη συνιστώμενη δόση των 0,2 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλη πεπτική οδό και προϊόντα μεταβολισμού - Ένζυμα. Κωδικός ATC: A16AB03.

Μηχανισμός δράσης

Η Νόσος του Fabry συνίσταται σε μια διαταραχή του αποθέματος γλυκοσφιγγολιπιδίων που οφείλεται σε ελαττωματική δραστηριότητα του λυσοσωματικού ενζύμου α-γαλακτοζιδάση Α, που έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση globotriaosylceramide (Gb3 ή GL-3, γνωστό επίσης ως τριεξοσιδάση κεραμιδίου [CTH]), που αποτελεί το υπόστρωμα αυτού του ενζύμου. Η αγαλσιδάση άλφα καταλύει την υδρόλυση του Gb3, αποκολλώντας ένα ακραίο κλάσμα γαλακτόζης από το μόριο. Η αγωγή με το ένζυμο αυτό έχει καταδειχτεί ότι μειώνει τη συσσώρευση Gb3 σε πολλούς τύπους κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών και παρεγχυματικών κυττάρων. Η αγαλσιδάση άλφα έχει παραχθεί σε ανθρώπινη κυτταρική γραμμή ώστε να παρέχει ένα προφίλ ανθρώπινης γλυκοσυλίας που να μπορεί να επηρεάσει την πρόσληψη από τους υποδοχείς φωσφορικής μαννόζης -6- επί της επιφάνειας των κυττάρων-στόχο. Η επιλογή δόσης των 0,2 mg/kg (που εγχέεται επί 40 λεπτά) για τις κλινικές μελέτες με εγγραφή προορίστηκε για να ικανοποιήσει παροδικά την ικανότητα των υποδοχέων φωσφορικής μαννόζης -6 να εσωτερικοποιούν την αγαλσιδάση άλφα στο ήπαρ και να επιτρέπουν τη διανομή του ενζύμου σε άλλους ιστούς σχετικών οργάνων. Δεδομένα ασθενών υποδεικνύουν ότι τουλάχιστον 0,1 mg/kg απαιτείται για να επιτευχθεί μια φαρμακοδυναμική απάντηση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Replagal εκτιμήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και μελέτες παράτασης ανοικτής ένδειξης σε ένα σύνολο σαράντα ασθενών στους οποίους διεγνώσθη η Νόσος του Fabry βάσει κλινικών και βιοχημικών στοιχείων. Οι ασθενείς έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 0,2 mg/kg Replagal. Εικοσιπέντε από τους ασθενείς ολοκλήρωσαν την πρώτη μελέτη και εντάχθηκαν σε μελέτη παράτασης. Έπειτα από 6 μήνες αγωγής, η μείωση του άλγους στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Replagal ήταν σημαντική σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, (p=0,021) σύμφωνα με την έγκυρη κλίμακα μέτρησης άλγους Brief Pain Inventory. Αυτό συσχετίστηκε με μια σημαντική μείωση στη χρήση αναλγητικών χρόνιας νευροπάθειας καθώς και με τον αριθμό των ημερών που έγινε λήψη αναλγητικών. Σε επακόλουθες μελέτες, σε παιδιατρικούς ασθενείς αρσενικού γένους ηλικίας άνω των 7 ετών, παρατηρήθηκε μείωση του πόνου έπειτα από θεραπεία 9 και 12 μηνών με το Replagal σε σύγκριση με τη γραμμή αναφοράς της προθεραπείας. Αυτή η μείωση του άλγους διατηρήθηκε επί 4 χρόνια θεραπείας με Replagal σε 9 ασθενείς (σε ασθενείς 7 – 18 ετών).

Δώδεκα έως 18 μήνες θεραπείας με Replagal κατέληξε σε βελτίωση στην ποιότητα ζωής (QoL), σύμφωνα με μέτρηση από επικυρωμένα όργανα.

Έπειτα από 6 μήνες αγωγής, το Replagal σταθεροποίησε τη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με μια επιδείνωση που σημείωσαν οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Βιοψία νεφρικών δειγμάτων αποκάλυψε μια σημαντική αύξηση του κλάσματος των φυσιολογικών σπειραμάτων και μια σημαντική μείωση στο κλάσμα των σπειραμάτων με μεσαγγειακή διεύρυνση στους ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν Replagal σε αντίθεση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Έπειτα από 12 με 18 μήνες συντηρητικής θεραπείας, το Replagal σύμφωνα με το ρυθμό σπειραματικής διηθήσεως που βασίζεται στη μέτρηση της ινουλίνης, βελτίωσε τη νεφρική λειτουργία κατά $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p=0,030$). Πιο μακροπρόθεσμη θεραπεία (48-54 μήνες) κατέληξε σε σταθεροποίηση του ρυθμού σπειραματικής διηθήσεως (GFR) σε ασθενείς αρσενικού γένους με φυσιολογικό GFR γραμμής αναφοράς (≥ 90 ml/min/1,73 m²) και με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 60 έως < 90 ml/min/1,73 m²), και σε μείωση του ρυθμού επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και της εξέλιξης της νεφρικής νόσου στο τελικό στάδιο σε ασθενείς αρσενικού γένους που έπασχαν από τη Νόσο του Fabry με πιο βαριά νεφρική δυσλειτουργία (GFR 30 έως < 60 ml/min/1,73 m²).

Σε μια δεύτερη μελέτη, δεκαπέντε ασθενείς που έπασχαν από υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ολοκλήρωσαν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 6 μηνών και εντάχθηκαν σε μελέτη παράτασης. Η αγωγή με Replagal κατέληξε, έπειτα από μέτρηση μέσω Μαγνητικής Απεικονιστικής Τομογραφίας (MRI), σε μία μείωση 11,5 g στη μάζα της αριστερής κοιλίας στην ελεγχόμενη μελέτη, ενώ οι ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν αύξηση στη μάζα της αριστερής κοιλίας κατά 21,8 g. Επιπλέον, στην πρώτη μελέτη όπου συμπεριελήφθηκαν 25 ασθενείς, το Replagal επίσης σημείωσε μια σημαντική μείωση της καρδιακής μάζας έπειτα από 12 με 18 μήνες συντηρητικής θεραπείας, ($p<0,001$). Το Replagal συσχετίστηκε επίσης με βελτίωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, με μείωση της μέσης διάρκειας QRS και συνοδό μείωση του διαφραγματικού πάχους στην ηχοκαρδιογραφία. Στα πλαίσια διεξαγωγής των μελετών δύο ασθενείς με αποκλεισμό δεξιού σκέλους επανήλθαν σε φυσιολογική κατάσταση ακολουθώντας αγωγή με το Replagal. Επακόλουθες μελέτες ανοικτής ένδειξης κατέδειξαν σημαντική μείωση από τη γραμμή αναφοράς στη μάζα της αριστερής κοιλίας μέσω ηχοκαρδιογραφίας τόσο σε ασθενείς αρσενικού όσο και θηλυκού γένους που έπασχαν από τη Νόσο του Fabry μέσα σε διάστημα 24 έως 36 μηνών θεραπείας με Replagal. Οι μειώσεις στη μάζα της αριστερής κοιλίας που παρατηρήθηκαν μέσω ηχοκαρδιογραφίας τόσο σε ασθενείς αρσενικού όσο και θηλυκού γένους που έπασχαν από τη Νόσο του Fabry μέσα σε διάστημα 24 έως 36 μηνών αγωγής με Replagal σχετίστηκαν με σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων όπως μετρήθηκε σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά NYHA και CCS σε ασθενείς που έπασχαν από τη Νόσο του Fabry με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια ή συμπτώματα στηθάγχης στη γραμμή αναφοράς.

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η αγωγή με το Replagal μείωσε επίσης τη συσσώρευση του Gb3. Έπειτα από τους πρώτους 6 μήνες αγωγής, η μέση μείωση του πλάσματος, της εναπόθεσης ούρων, των δειγμάτων βιοψίας ήπατος, νεφρού και καρδιάς ήταν της τάξης του 20-50%. Έπειτα από 12 με 18 μήνες αγωγής, παρατηρήθηκε μείωση του πλάσματος και της εναπόθεσης ούρων με εύρος μείωσης μεταξύ 50 - 80%. Οι επιδράσεις στο μεταβολισμό συσχετίστηκαν επίσης με κλινικά σημαντική αύξηση βάρους, αυξημένη εφίδρωση και αυξημένη ενέργεια. Συμβατό με το κλινικό αποτέλεσμα του Replagal, η αγωγή με το ένζυμο μείωσε τη συσσώρευση Gb3 σε πολλούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών σπειραματικών και των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων, των νεφρικών τριχοειδών ενδοθηλιακών κυττάρων (καρδιακά και δερματικά τριχοειδή ενδοθηλιακά κύτταρα δεν εξετάστηκαν) και των καρδιακών μυοκυττάρων. Σε παιδιατρικούς ασθενείς αρσενικού γένους που έπασχαν από τη Νόσο του Fabry, το Gb3 πλάσματος μειώθηκε κατά 40-50% έπειτα από 6 μήνες θεραπείας με το Replagal 0,2 mg/kg και η μείωση αυτή παρέμεινε έπειτα από συνολικά 4 μήνες θεραπείας σε 11 ασθενείς.

Η περίπτωση έγχυσης Replagal στο σπίτι μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι ανέχονται καλά τις εγχύσεις που τους γίνονται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιατρικούς ασθενείς αρσενικού γένους που έπασχαν από τη Νόσο του Fabry ≥ 7 ετών, η υπερβολική διήθηση μπορεί να είναι η πιο πρώιμη εκδήλωση της εμπλοκής των νεφρών στη νόσο. Μείωση των υπερφυσιολογικών τους υποδοχέων eGFR (υποδοχείς του παράγοντα επιδερμικής

ανάπτυξης) παρατηρήθηκε εντός 6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με το Replagal. Μετά από ένα χρόνο θεραπείας με αγκασιδάση άλφα 0,2 mg/kg βδομάδα παρά βδομάδα, οι μη φυσιολογικά υψηλοί eGFR μειώθηκαν από $143,4 \pm 6,8$ σε $121,3 \pm 5,6$ mL/min/1.73 m² σε αυτή την υποομάδα και αυτοί οι eGFR σταθεροποιήθηκαν στο φυσιολογικό εύρος κατά τη διάρκεια 4 ετών θεραπείας με Replagal 0,2 mg/kg, όπως και οι eGFR των μη υπεριδιηθητήρων.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς αρσενικού γένους ≥ 7 ετών, η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού ήταν μη φυσιολογική στη βασική γραμμή και βελτιώθηκε μετά από 6 μήνες θεραπείας με Replagal σε 15 αγόρια και η βελτίωση διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια 6,5 ετών θεραπείας με Replagal 0,2 mg/kg σε μια ανοικτή, μακροπρόθεσμη μελέτη παράταση σε 9 αγόρια. Μεταξύ 9 αγοριών με μάζα της αριστερής κοιλίας (LVMI) με δείκτη το ύψους^{2,7} εντός του φυσιολογικού εύρους για παιδιά (<39 g/m^{2,7} σε αγόρια) στη βασική γραμμή, ο LVMI παρέμεινε σταθερός σε επίπεδα κάτω από τον ουδό υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (LVH) καθ' όλη τη διάρκεια των 6.5 ετών θεραπείας. Σε μια δεύτερη μελέτη, σε 14 ασθενείς ηλικίας ≥ 7 ετών, τα αποτελέσματα σχετικά με τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού ήταν συνεπή με προηγούμενα ευρήματα. Σε αυτή τη μελέτη, μόνο ένας ασθενής είχε LVH στη βασική γραμμή και παρέμεινε σταθερός με την πάροδο του χρόνου.

Για τους ασθενείς ηλικίας μεταξύ 0 και 7 ετών τα περιορισμένα δεδομένα δεν δεικνύουν ειδικά ζητήματα ασφάλειας.

Μελέτη σε ασθενείς που μεταπηδούν από αγκασιδάση βήτα σε Replagal (αγκασιδάση άλφα)

100 ασθενείς [πρωτοθεραπευόμενοι (n=29) ή που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αγκασιδάση βήτα και οι οποίοι μεταπήδησαν σε Replagal (n=71)] έλαβαν θεραπεία για έως 30 μήνες σε μια ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη. Μια ανάλυση έδειξε ότι αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο 39,4% εκείνων των ασθενών οι οποίοι μεταπήδησαν από την αγκασιδάση βήτα σε σύγκριση με το 31,0% σε εκείνους που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Οι ασθενείς που μεταπήδησαν από την αγκασιδάση βήτα σε Replagal είχαν προφίλ ασφαλείας συνεπές με εκείνο που παρατηρήθηκε σε άλλη κλινική εμπειρία. Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση έχουν παρουσιαστεί σε 9 ασθενείς του πρωτοθεραπευόμενου πληθυσμού (31,0%) σε σύγκριση με τους 27 ασθενείς πληθυσμού που μεταπήδησε (38,0%).

Μελέτη με ποικίλα δοσολογικά σχήματα

Σε μια ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ενηλίκων ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 52 εβδομάδες με 0,2 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε δεύτερη εβδομάδα (n=20) και ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 0,2 mg/kg εβδομαδιαίως (n=19) στη μέση αλλαγή από τη LVMI γραμμής αναφοράς ή άλλα τελικά σημεία (καρδιακή λειτουργική κατάσταση, νεφρική λειτουργία, και φαρμακοδυναμική δραστηριότητα). Σε κάθε ομάδα θεραπείας, η LVMI παρέμεινε σταθερή κατά την περίοδο θεραπείας της μελέτης. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ΣΑΕ κατά ομάδα θεραπείας δεν έδειξε κάποια εμφανή επίδραση του σχήματος θεραπείας στο προφίλ ΣΑΕ των διαφορετικών ομάδων θεραπείας. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ΣΑΕ κατά ομάδα θεραπείας δεν έδειξε κάποια εμφανή επίδραση του σχήματος θεραπείας στο προφίλ ΣΑΕ των διαφορετικών ομάδων θεραπείας.

Ανοσογονικότητα

Τα αντισώματα στην αγκασιδάση άλφα δεν έχει καταδειχτεί να σχετίζονται με καμιά κλινικά σημαντική παρενέργεια αναφορικά με την ασφάλεια (π.χ. αντιδράσεις έγχυσης) ή την αποτελεσματικότητα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε ενήλικες ασθενείς αρσενικού γένους, χορηγήθηκαν μονές δόσεις (κυμαινόμενες από 0,007 έως 0,2 mg ενζύμου ανά kg σωματικού βάρους) με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 20-40 λεπτών, ενώ σε ασθενείς θηλυκού γένους χορηγήθηκαν 0,2 mg ενζύμου ανά kg σωματικού βάρους με τη μορφή έγχυσης διάρκειας 40 λεπτών. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες ουσιαστικά δεν επηρεάστηκαν από τη δόση του ενζύμου. Έπειτα από μία μοναδική ενδοφλέβια δόση 0,2 mg ανά kg, η αγκασιδάση άλφα ακολούθησε διφασική διανομή και προφίλ αποβολής από την κυκλοφορία. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν διέφεραν σημαντικά για τα δύο φύλα. Η ημίσεια ζωή αποβολής

ήταν 108 ± 17 λεπτά στους ασθενείς αρσενικού γένους, ενώ στους ασθενείς θηλυκού γένους ήταν της τάξης των 89 ± 28 . Ο όγκος διανομής ήταν κατά προσέγγιση 17% του σωματικού βάρους και για τα δύο φύλα. Η ομαλοποιημένη κάθαρση ήταν 2,66 ml ανά λεπτό για κάθε kg σωματικού βάρους για τους ασθενείς αρσενικού γένους και 2,10 ml ανά λεπτό για κάθε kg σωματικού βάρους για τους ασθενείς θηλυκού γένους, αντίστοιχα. Βάσει της ομοιότητας των φαρμακευτικών ιδιοτήτων της αγγαλιδάσης άλφα στους ασθενείς τόσο αρσενικού όσο και θηλυκού γένους, η διανομή τόσο στους κύριους ιστούς όσο και στα όργανα αναμένεται να είναι επίσης συγκρίσιμη για τα δύο φύλα.

Έξι μήνες έπειτα από την αγωγή με Replagal, 12 από τους 28 ασθενείς αρσενικού γένους παρουσίασαν αλλοιωμένη φαρμακοκινητική συμπεριλαμβανομένης εμφανούς αύξησης της κάθαρσης. Αυτές οι μεταβολές συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη αντισωμάτων χαμηλού τίτλου στην αγγαλιδάση άλφα αλλά στους ασθενείς που εξετάστηκαν δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις επί της ασφάλειας ή της αποτελεσματικότητας.

Βάσει της ανάλυσης των βιοψιών του ήπατος πριν και μετά τη χορήγηση δόσεων σε ασθενείς αρσενικού γένους που έπασχαν από τη Νόσο του Fabry, η ημίσεια ζωή του ιστού έχει υπολογιστεί να υπερβαίνει τις 24 ώρες και η ηπατική πρόσληψη του ενζύμου εκτιμάται στο 10% της χορηγηθείσας δόσης.

Η αγγαλιδάση άλφα αποτελεί πρωτεΐνη. Δεν αναμένεται να δεσμεύεται από πρωτεΐνες. Αναμένεται η μεταβολική της αποικοδόμηση να ακολουθεί τα μονοπάτια άλλων πρωτεϊνών, δηλ. την πεπτιδιακή υδρόλυση. Η αγγαλιδάση άλφα δεν αποτελεί πιθανό υποψήφιο για αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική αποβολή της αγγαλιδάσης άλφα θεωρείται δευτερεύον μονοπάτι κάθαρσης δεδομένου ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν αλλοιώνονται από την εξασθενημένη νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς ο μεταβολισμός αναμένεται να λάβει χώρα μέσω πεπτιδιακής υδρόλυσης, η εξασθενημένη ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την φαρμακοκινητική της αγγαλιδάσης άλφα σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιά (ηλικίας 7-18 ετών), η κάθαρση του Replagal που χορηγήθηκε στα 0,2 mg/kg έγινε ταχύτερα από την κυκλοφορία απ' ό,τι στους ενήλικες. Η μέση κάθαρση του Replagal σε παιδιά ηλικίας 7-11 ετών, σε εφήβους ηλικίας 12-18 ετών, και σε ενήλικες ήταν 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg, και 2,3 ml/min/kg, αντίστοιχα. Τα φαρμακοδυναμικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι σε δόση του Replagal στα 0,2 mg/kg, οι μειώσεις του Gb3 στο πλάσμα ήταν περίπου συγκρίσιμες μεταξύ εφήβων και μικρών παιδιών (βλέπε παράγραφο 5.1).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Γονοτοξικότητα ή καρκινογόνος δράση δεν αναμένονται. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε θηλυκούς επίμους και κονίκλους δεν έχουν δείξει επίδραση επί της κύησης ή επί του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες όσον αφορά τον τοκετό ή τη περιγεννητική/μεταγεννητική ανάπτυξη. Δεν είναι γνωστό αν το Replagal διαπερνά τον πλακούντα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Φωσφορικό νάτριο μονοβασικό, μονοϋδρικό
Polysorbate 20
Χλωριούχο νάτριο

Υδροξείδιο του νατρίου
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Έχει αποδειχθεί η φυσικοχημική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης για 24 ώρες στους 25° C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και συνθήκες αποθήκευσης κατά τη διάρκεια της χρήσης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8° C, εκτός εάν έχει γίνει αραίωση υπό ελεγχόμενες και επαληθευμένες ασηπτικές συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

3,5 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε φιαλίδιο των 5 ml (γυαλί Τύπου I) που σφραγίζεται από ένα ελαστικό πώμα εισχώρησης από βουτύλιο επικαλυμμένο με φορορητίνη, ένα μονοκόμματο αλουμινένιο κάλυμμα και αποσπώμενο καπάκι. Διατίθεται σε μεγέθη συσκευασίας 1, 4 ή 10 φιαλιδίων ανά κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

- Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων Replagal που θα χρειαστείτε.
- Αραιώστε το συνολικό όγκο του πυκνού διαλύματος Replagal που χρειάζεστε σε 100 ml διαλύματος προς έγχυση χλωριούχου νατρίου συγκέντρωσης 9 mg/ml (0,9%). Επιδείξτε προσοχή ώστε να εξασφαλίσετε τη στειρότητα των διαλυμάτων που προετοιμάζετε, δεδομένου ότι το Replagal δεν περιέχει κάποιο συντηρητικό ή βακτηριοστατικό παράγοντα. Ακολουθήστε ασηπτική τεχνική. Από τη στιγμή που αραιωθεί, το διάλυμα θα πρέπει να αναδευθεί ελαφρώς, δίχως, ωστόσο, να αναταραχτεί έντονα.
- Καθώς δεν υπάρχει παρόν κανένα συντηρητικό, συνιστάται η χορήγηση να ξεκινά το συντομότερο δυνατόν μετά την αραίωση.
- Πριν από τη χορήγηση, τα διαλύματα θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό ή αποχρωματισμό.
- Προορίζεται για μοναδική χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/189/001-003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03/08/2001
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03/08/2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ)ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δεν εφαρμόζεται.

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ / ΦΙΑΛΙΔΙΟ 3,5 ML

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Replagal 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Αγαλσιδάση άλφα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 3,5 mg αγαλσιδάσης άλφα

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό
polysorbate 20
χλωριούχο νάτριο
υδροξείδιο του νατρίου
ενέσιμο ύδωρ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1x 3,5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
4 x 3,5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
10 x 3,5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/189/001
EU/1/01/189/002
EU/1/01/189/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ 3,5 ML

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Replagal 1 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
Αγαλσιδάση άλφα
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

Replagal 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Αγαλσιδάση άλφα

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Replagal και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Replagal
3. Πώς χορηγείται το Replagal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Replagal
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Replagal και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία του Replagal είναι η αγαλσιδάση άλφα (1 mg/ml). Η αγαλσιδάση άλφα είναι μία μορφή του ανθρώπινου ενζύμου α-γαλακτοζιδάση. Παράγεται μέσω ενεργοποίησης του γονιδίου για την γαλακτοζιδάση Α στα κύτταρα. Το ένζυμο τότε απομακρύνεται από τα κύτταρα και τρέπεται σε στείρο συμπύκνωμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Replagal χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών, καθώς και εφήβων και παιδιών ηλικίας 7 ετών και άνω, με επιβεβαιωμένη διάγνωση της Νόσου του Fabry. Χρησιμοποιείται ως μακροχρόνια θεραπεία ενζυμικής αντικατάστασης όταν το επίπεδο της ενζυμικής δραστηριότητας στον οργανισμό είναι απόν ή χαμηλότερο του φυσιολογικού όπως παρατηρείται στη Νόσο του Fabry.

Μετά από 6 μήνες θεραπείας το Replagal μείωσε σημαντικά τον πόνο σε ασθενείς όταν έγινε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το Replagal μείωσε τη μάζα της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα αυτά δεικνύουν προτείνουν ότι τα συμπτώματα της νόσου βελτιώνονται ή ότι η νόσος γίνεται σταθερή.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χορηγηθεί το Replagal

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Replagal;

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αγαλσιδάση άλφα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιηθεί το Replagal.

Εάν παρατηρήσετε οποιοσδήποτε από αυτές τις επιδράσεις κατά τη διάρκεια ή κατόπιν μιας έγχυσης θα πρέπει να ειδοποιήσετε αμέσως το γιατρό σας:

- ψηλό πυρετό, ρίγη, εφίδρωση, ταχυκαρδία,
- έμετο,
- ζαλάδα,
- κνίδωση,
- πρήξιμο στα χέρια, στα πόδια, στους αστραγάλους, στο πρόσωπο, στα χείλη, στο στόμα ή στο -
λαιμό που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή.

Ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει προσωρινά την έγχυση (5-10 λεπτά) μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα και έπειτα να συνεχίσει την έγχυση.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να αντιμετωπίσει τα συμπτώματα με άλλα φάρμακα (αντιισταμινικά ή κορτικοστεροειδή). Τις περισσότερες φορές μπορεί να εξακολουθεί να σας χορηγείται το Replagal ακόμη και αν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Εάν εμφανίσετε μια σοβαρή αλλεργική (αναφυλακτικού τύπου) αντίδραση, η χορήγηση του Replagal θα διακοπεί αμέσως και ο γιατρός σας θα πρέπει να ξεκινήσει τη χορήγηση της κατάλληλης αγωγής.

Εάν η θεραπεία με Replagal κάνει τον οργανισμό σας να παράγει αντισώματα, αυτό δεν θα αναχαιτίσει τη δράση του Replagal και τα αντισώματα με την πάροδο του χρόνου ενδέχεται να εξαφανιστούν.

Εάν έχετε προχωρημένη νεφρική νόσο, ενδέχεται να βρείτε ότι η θεραπεία σας με το Replagal έχει περιορισμένη επίδραση στους νεφρούς σας. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Replagal.

Παιδιά

Η εμπειρία σε παιδιά ηλικίας 0-6 ετών είναι περιορισμένη και επομένως καμία δόση δεν μπορεί να συνιστάται για αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Replagal

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα που περιέχουν χλωροκίνη, αμιωδαρόνη, βενοκίνη ή γενταμυκίνη. Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος μειωμένης δραστηριότητας της αγγειοδότησης άλφα.

Κύηση και γαλουχία

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στο Replagal δεν κατέδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα και στο νεογέννητο παιδί.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μπορείτε να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές ενώ λαμβάνετε Replagal.

3. Πώς χορηγείται το Replagal

Το φάρμακο αυτό θα πρέπει να εφαρμόζεται και να επιβλέπεται από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, το οποίο θα υπολογίζει τη δόση που θα σας δίνεται.

Η συνιστώμενη δόση είναι η έγχυση 0,2 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους. Αυτό, για ένα άτομο μέσου μεγέθους (70 kg), ισοδυναμεί με περίπου 14 mg ή 4 φιαλίδια (φιάλες από γυαλί) Replagal.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Για παιδιά και εφήβους ηλικίας 7-18 ετών μπορεί να χρησιμοποιείται δόση των 0,2 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Τα παιδιά και οι έφηβοι ενδεχομένως να είναι πιο πιθανό από τους ενήλικες να παρουσιάσουν κάποια αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρουσιάζετε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω λαμβάνεται την έγχυση.

Τρόπος χορήγησης

Πριν από τη χρήση, το Replagal πρέπει να αραιώνεται σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου συγκέντρωσης 9 mg/ml (0,9%). Έπειτα από την αραιώση το Replagal χορηγείται σε φλέβα η οποία συνήθως βρίσκεται στο βραχίονά σας.

Η έγχυση θα πραγματοποιείται κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Κάθε φορά θα χρειάζονται τουλάχιστον 40 λεπτά για τη χορήγηση του Replagal στη φλέβα σας. Την αγωγή σας θα επιβλέπει ιατρός ειδικευμένος στη θεραπεία της Νόσου του Fabry.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν παρουσιάσετε κάποια βαριά αλλεργική (αναφυλακτικού τύπου) αντίδραση, η χορήγηση του Replagal θα διακοπεί αμέσως και θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία από το γιατρό σας.

Οι περισσότερες παρενέργειες είναι ήπιες έως και μέτριας σοβαρότητας. Περίπου 1 στους 7 ασθενείς (συχνότητα «πολύ συχνές») ενδεχομένως να παρουσιάσει αντίδραση κατά τη διάρκεια ή έπειτα από έγχυση του Replagal (αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση). Στις παρενέργειες αυτές συμπεριλαμβάνονται ρίγη, κεφαλαλγία, ναυτία, πυρετό, ερυθρίαση του προσώπου (ερυθρότητα), κόπωση, χαμηλή αρτηριακή πίεση, αστάθεια, εφίδρωση, δυσκολία στην αναπνοή, κνησμός, τρέμουλο, βήχας και έμετος. Ορισμένες, ωστόσο, ενδέχεται να είναι σοβαρές και να απαιτήσουν αγωγή. Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και εμπλέκουν την καρδιά συμπεριλαμβάνοντας προβλήματα καρδιακού ρυθμού, ισχαιμία του καρδιακού μυός, και καρδιακή ανεπάρκεια, ενδέχεται να παρουσιαστούν σε ασθενείς με νόσο του Fabry εμπλέκοντας τις καρδιακές δομές (συχνότητα «μη γνωστές» (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)). Ο γιατρός σας ενδέχεται να σταματήσει προσωρινά την έγχυση (5-10 λεπτά) μέχρι να εξαφανιστούν τα συμπτώματα και κατόπιν να ξαναξεκινήσει την έγχυση. Ο γιατρός σας ενδέχεται επίσης να αντιμετωπίσει τα συμπτώματα με άλλα φάρμακα (αντιισταμινικά ή κορτικοστεροειδή). Τις περισσότερες φορές μπορείτε να εξακολουθήσετε να λαμβάνετε το Replagal ακόμη κι αν παρουσιάζονται αυτά τα συμπτώματα.

Κατάλογος άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν απερισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- γενικά πόνους ή δυσφορία.

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν 1 στα 10 άτομα

- κνησμό ή αιμοδία ή άλγος στα δάκτυλα των χεριών ή των ποδιών, διαφορετική αίσθηση της γεύσης της τροφής, δακρύρροια, αντανακλαστικό βλεφαρισμού μη φυσιολογικό, εμβοές, τρέμουλο, παρατεταμένος ύπνος,
- αίσθημα παλμών, αυξημένος καρδιακός ρυθμός, αυξημένη αρτηριακή πίεση,
- βήχα, θωρακικό άλγος ή αίσθημα σύσφιγξης του θώρακα, βράγχος φωνής, φαρυγγίτιδα ή αίσθημα σύσφιγξης του λαιμού, κολλώδεις εκκρίσεις λαιμού, ρινικό κατάρρους, συμπτώματα κρυώματος,
- έμετο, κοιλιακό άλγος ή δυσφορία, διάρροια,
- ακμή, ερυθρό ή διάστικτο ή κνησμώδες δέρμα, εξάνθημα στη θέση της έγχυσης,
- οσφυαλγία ή άλγος μέλους, μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, δυσφορία στους μυς και στα οστά, διόγκωση άκρων ή αρθρώσεων,
- αίσθηση ψυχρού ή θερμού, συμπτώματα γρίπης, τάση προς έμετο, αίσθημα έλλειψης ενέργειας/ενέργειας.

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα:

- βαριά αλλεργική (αναφυλακτικού τύπου) αντίδραση

Παιδιά και έφηβοι

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στα παιδιά ήταν, γενικώς, παρόμοιες με εκείνες που αναφέρθηκαν στους ενήλικες. Ωστόσο, αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (πυρετός, δυσκολία στην αναπνοή, στήθαγγηθωρακικό άλγος) και επιδεινωθείς πόνος παρουσιάστηκαν πιο συχνά.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Replagal

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)

Να μη χρησιμοποιείτε το Replagal εάν παρατηρήσετε αποχρωματισμό ή παρουσία ξένων σωματιδίων.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Replagal

- Η δραστική ουσία είναι η αγαλσιδάση άλφα. Κάθε ml Replagal περιέχει 1 mg αγαλσιδάσης άλφα.
- Τα άλλα συστατικά είναι: φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό
polysorbate 20
χλωριούχο νάτριο
υδροξείδιο του νατρίου
ενέσιμο ύδωρ

Εμφάνιση του Replagal και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Replagal είναι πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το φάρμακο παρέχεται σε φιαλίδια που περιέχουν 3,5 mg/3,5 ml αγαλσιδάσης άλφα. Οι συσκευασίες περιέχουν 1, 4 ή 10 φιαλίδια ανά κουτί. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Σουηδία
Tel: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Παραγωγός

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού, και απόρριψη

Η θεραπεία με το Replagal θα πρέπει να επιβλέπεται από γιατρό πεπειραμένο στη διαχείριση ασθενών με τη νόσο του Fabry ή άλλες κληρονομικές μεταβολικές ασθένειες.

Το Replagal χορηγείται σε δόση 0,2 mg/kg σωματικού βάρους κάθε δεύτερη εβδομάδα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης επί 40 λεπτά.

1. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων Replagal που θα χρειαστείτε.
2. Αραιώστε το συνολικό όγκο του πυκνού διαλύματος Replagal που χρειάζεστε σε 100 ml διαλύματος προς έγχυση χλωριούχου νατρίου συγκέντρωσης 9 mg/ml (0,9% w/v). Επιδείξτε προσοχή ώστε να εξασφαλίσετε τη στείρωση των διαλυμάτων που προετοιμάζετε, δεδομένου ότι το Replagal δεν περιέχει κάποιο συντηρητικό ή βακτηριοστατικό παράγοντα. Ακολουθήστε ασηπτική τεχνική. Από τη στιγμή που αραιωθεί, το διάλυμα θα πρέπει να αναδευθεί ελαφρώς, δίχως, ωστόσο, να αναταραχτεί έντονα.
3. Πριν από τη χορήγηση, τα διαλύματα θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό ή αποχρωματισμό.
4. Χορηγήστε το προς έγχυση διάλυμα μέσα σε διάστημα 40 λεπτών χρησιμοποιώντας ενδοφλέβια γραμμή με ενιαίο φίλτρο. Δεδομένης της απουσίας συντηρητικού, η έναρξη της χορήγησης συνιστάται να πραγματοποιηθεί όσο το δυνατόν συντομότερα. Η φυσικοχημική σταθερότητα του αραιωμένου διαλύματος, ωστόσο, έχει καταδειχτεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 25° C.
5. Μην εγχύετε το Replagal στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή παράλληλα με άλλους παράγοντες.
6. Προορίζεται για μοναδική χρήση. Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.