

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Replagal 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Elke injectieflacon van 1 ml concentraat bevat 1 mg agalsidase alfa.

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

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Replagal wordt om de andere week (één week overslaan) toegediend in een dosering van 0,2 mg/kg lichaamsgewicht middels een intraveneus infuus gedurende 40 minuten. Voor instructies voor het prepareren en toedienen, zie rubriek 6.6.

Patiënten ouder dan 65 jaar

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Patiënten met een nierfunctiestoornis

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

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

Kinderen

De ervaring bij kinderen is beperkt. Er kan op dit moment geen doseringsschema voor kinderen (0-6 jaar) worden aanbevolen, omdat de veiligheid en werkzaamheid nog niet voldoende zijn vastgesteld. Er is geen onderzoek verricht bij kinderen (0-6 jaar), en voor de patiënten kan op dit moment geen aanbevolen doseringsregime worden gegeven omdat de veiligheid en werkzaamheid nog niet zijn vastgesteld. Door de beperkte klinische gegevens bij kinderen van 7-18 jaar is een aanbeveling voor een optimaal doseringsregime momenteel niet mogelijk (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Omdat zich in de 6 maanden onderzoek waarin Replagal 0,2 mg/kg aan deze populatie werd toegediend geen veiligheidsproblemen voordeden, wordt dit doseringsregime voor kinderen van 7-18 jaar voorgesteld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Idiosyncratische infusiegerelateerde bijwerkingen

13,7% van de volwassen patiënten die in klinisch onderzoek met Replagal werden behandeld, kreeg last van idiosyncratische reacties die met infuustoediening samenhangen. Vier van 17 (23,5%) pediatrie patiënten >7 jaar die aan klinische onderzoeken deelnamen, kregen ten minste één infusiereactie gedurende een behandelingsperiode van 4,5 jaar (gemiddelde duur van circa 4 jaar). Drie van 8 (37,5%) pediatrie patiënten <7 jaar kregen ten minste één reactie gerelateerd aan de infusie gedurende een gemiddelde observatieperiode van 4,2 jaar. De meest voorkomende symptomen zijn rillingen, hoofdpijn, misselijkheid, pyrexie, roodheid in het gezicht en vermoeidheid. Slechts zelden zijn ernstige infusiereacties gemeld. De gerapporteerde symptomen waren onder meer pyrexie, rillingen, tachycardie, urticaria, misselijkheid/overgeven, angioneurotisch oedeem met opgezette keel, stridor en een gezwollen tong. Andere infusiegerelateerde symptomen zijn onder meer duizeligheid en hyperhidrose. Een beoordeling van cardiale gebeurtenissen toonde aan dat infusiereacties in verband kunnen worden gebracht met hemodynamische stress, wat cardiale gebeurtenissen tot gevolg heeft bij patiënten met reeds bestaande cardiale manifestaties die veroorzaakt worden door de ziekte van Fabry. De aanvang van infusiegerelateerde bijwerkingen trad over het algemeen in de eerste twee tot vier maanden na het begin van de behandeling met Replagal op, hoewel ook een latere aanvang (na 1 jaar) werd gemeld. Deze bijwerkingen namen in de loop der tijd af. Indien er lichte of matige acute idiosyncratische reacties optreden, moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen en moeten de vereiste handelingen worden verricht. Het infuus kan tijdelijk (vijf tot tien minuten) worden onderbroken tot de symptomen zijn verdwenen, waarna het infuus opnieuw kan worden gestart. Als de effecten licht en van voorbijgaande aard zijn, hoeft er geen medische zorg te worden geboden en hoeft het infuus niet te worden onderbroken. Daarnaast voorkomen orale of intraveneuze behandeling vooraf met antihistamine en/of corticosteroïden, 1 tot 24 uur vóór het infuus, mogelijk het voorkomen van daaropvolgende afweerreacties in die gevallen waar de symptomen behandeld moesten worden.

Allergieachtige overgevoelighedsreacties

Zoals bij alle intraveneuze eiwitproducten kunnen allergieachtige overgevoelighedsreacties optreden. Bij ernstige allergische of anafylactische reacties moet de toediening van Replagal onmiddellijk worden gestaakt en een adequate behandeling worden ingesteld, overeenkomstig de geldende medische standaard voor spoedeisende medische behandeling.

IgG-antistoffen tegen het eiwit

Zoals bij alle farmaceutische eiwitproducten, kunnen patiënten IgG-antistoffen tegen het eiwit ontwikkelen. Bij ongeveer 24% van de mannen die met Replagal werden behandeld werd de ontwikkeling van een lage titer IgG-antistoffen waargenomen. Op basis van de beperkte gegevens is vastgesteld dat dit percentage bij de mannelijke pediatrie populatie lager is (7%). Deze IgG-antistoffen lijken zich ongeveer drie tot twaalf maanden na behandeling te ontwikkelen. Na 12 tot 54 maanden behandeling werden bij 17% van de met Replagal behandelde patiënten nog steeds antistoffen aangetroffen, terwijl bij meer dan 7% aanwijzingen waren voor de ontwikkeling van immunologische tolerantie, gebaseerd op het na verloop van tijd verdwijnen van de IgG-antistoffen. Bij de resterende 76% bleef de uitslag van de test op antistoffen gedurende de gehele behandeling

negatief. Bij pediatrie patiënten >7 jaar, testte 1/16 mannelijke patiënten positief voor antistoffen tegen IgG-anti-agalsidase alfa tijdens het onderzoek. Bij deze patiënt werd er geen toename vastgesteld van de incidentie van bijwerkingen. Bij pediatrie patiënten <7 jaar, testte 0/7 mannelijke patiënten positief voor antistoffen tegen IgG-anti-agalsidase alfa. Er zijn geen IgE-antistoffen ontdekt bij patiënten die met Replagal werden behandeld.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Uit de zeer beperkte klinisch gegevens over aan Replagal (n=4) blootgestelde zwangerschappen bleken geen bijwerkingen voor de moeder en de pasgeborene. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus bij gebruik van Replagal tijdens de orgaanvorming (zie 5.3).

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen waren infusiegerelateerd en traden in klinisch onderzoek naar Replagal bij 13,7% van de volwassen patiënten op. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig van aard. In tabel 1 staan de gemelde bijwerkingen van 177 patiënten die in klinische studies met Replagal zijn behandeld, inclusief 21 patiënten met nierziekte in het eindstadium, 25 pediatrie patiënten (met een leeftijd van 7 tot 17 jaar) en 17 vrouwelijke patiënten. De gegevens zijn gerangschikt naar SOC (Systeemorgaanklasse) en frequentie (zeer vaak >1/10; vaak >1/100, <1/10; soms >1/1000, <1/100). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Gezien het aantal behandelde patiënten is bij optreden van de bijwerking bij één enkele patiënt de frequentie aangeduid als 'soms'. In sommige gevallen traden bij één patiënt meerdere bijwerkingen op.

Tabel 1

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Vaak:	perifeer oedeem
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak: Vaak: Soms:	hoofdpijn duizeligheid, dysgeusie, neuropathische pijn, tremor, hypersomnie, hypo- esthesie, paresthesie parosmie
Oogaandoeningen Vaak:	verhoogde traanvochtproductie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Vaak:	tinnitus, verergerde tinnitus
Hartaandoeningen Vaak:	tachycardie, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen Zeer vaak: Vaak:	blozen hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak:	hoesten, heesheid, opgezette keel, dyspneu, nasofaryngitis, faryngitis, toegenomen keelafscheiding, rinorroe
Maagdarmstelsel- aandoeningen Zeer vaak: Vaak:	misselijkheid diarree, overgeven, buikpijn/buikklachten
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak: Soms:	acne, erytheem, pruritus, uitslag, livedo reticularis angioneurotische oedeem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen Vaak: Soms:	skeletspierklachten, myalgie, rugpijn, pijn aan ledematen, perifere zwellings, artralgie, gewrichtszwelling zich zwaar voelen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen Zeer vaak: Vaak:	rillingen, pyrexie, pijn en ongemak, vermoeidheid toenemende vermoeidheid, zich warm voelen, het koud hebben, asthenie, pijn op de borst, drukkend gevoel op de borst, griepachtige ziekteverschijnselen, uitslag op de injectieplaats, malaise
Onderzoeken Vaak: Soms:	tragere corneale reflex lagere zuurstofsaturatie

Zie ook rubriek 4.4.

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

Infusiegerelateerde reacties (zie ook rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) kunnen tevens cardiale gebeurtenissen zijn, zoals hartritmestoornissen (voorkamerfibrillatie,

ventriculaire extrasystolen, tachyarritmie), myocardischeemie, en hartfalen bij patiënten met de ziekte van Fabry waarbij de structuren van hart zijn aangetast. Infusiegerelateerde symptomen kunnen ook duizeligheid en hyperhidrose zijn. De meest voorkomende symptomen waren lichte infusiegerelateerde reacties met voornamelijk rillingen, pyrexie, roodheid in het gezicht, hoofdpijn, misselijkheid en dyspneu.

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling – Enzymen, ATC-code: A16AB03 agalsidase alfa.

De ziekte van Fabry is een stoornis van de opslag van glycosfingolipiden, veroorzaakt door een gebrekkige activiteit van het lysosomale enzym α -galactosidase A, die er toe leidt dat globotriaosylceramide (ook wel aangeduid als Gb3 of CTH), het glycosfingolipide substraat voor dit enzym, zich ophoopt. Agalsidase alfa katalyseert de hydrolyse van Gb3 doordat het een terminaal galactose-residue van het molecuul afsplijft. Het is gebleken dat behandeling met dit enzym leidt tot een afname van accumulatie Gb3 in vele soorten cellen, waaronder endotheel- en parenchymcellen. Agalsidase alfa wordt gemaakt in een menselijke cellijn om te voorzien in een menselijk glycosylatieprofiel dat opname door mannose-6-fosfaat receptoren op de oppervlakte van targetcellen kan beïnvloeden.

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

Twaalf tot 18 maanden behandeling met Replagal resulteerden in een verbetering van de kwaliteit van leven (KvL), gemeten met gevalideerde meetinstrumenten. Voor patiënten tussen 0 en 7 jaar gaven de beperkt beschikbare gegevens geen aanwijzing over specifieke veiligheidsproblemen.

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

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

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

Bij mannelijke pediatrische patiënten > 7 jaar was de hartslagvariabiliteit vóór aanvang van de behandeling abnormaal en verbeterde na 6 maanden behandeling met Replagal bij 15 jongens. Deze verbetering werd gedurende 4,0 jaar behandeling met Replagal 0,2 mg/kg behouden in een open-label uitbreidingsonderzoek op lange termijn bij 9 jongens. De individuele linkerventrikelmassa-index vastgelegd op basis van de lengte^{2,7} was binnen het normale bereik voor kinderen (< 39 g/m^{2,7} bij jongens) vóór aanvang van de behandeling. Er werd een relatieve vermindering van de gemiddelde LVM met 11% waargenomen gedurende de behandeling van 4,5 jaar. De individuele linkerventrikelmassa-index vastgelegd op basis van de lengte^{2,7} was op de rand van verhoogd of verhoogd ($> 95\%$) bij 5/6 kinderen < 7 jaar (< 39 g/m^{2,7} bij jongens) vóór aanvang van de behandeling. Na aanvang van de behandeling waren de LVMI-waarden voor elk van de 5 kinderen binnen het normale bereik.

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

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

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

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie betreffende de baten en risico's van dit geneesmiddelen te verkrijgen.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal alle nieuwe informatie die ieder jaar beschikbaar komt, bekijken en deze SPC zal worden aangepast indien noodzakelijk.

5.2 Farmacokinetische gegevens

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

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

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

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

Agalsidase alfa is een eiwit en daarom is de verwachting dat 1) het zich niet zal binden aan eiwitten, 2) de metabole afbraak dezelfde routes zal volgen als bij andere eiwitten, bijvoorbeeld peptide hydrolyse, en 3) het waarschijnlijk niet gevoelig is voor interactie met andere geneesmiddelen.

Eliminatie van agalsidase alfa door de nieren wordt beschouwd als een onbelangrijke klaringsroute omdat farmacokinetische parameters niet veranderen door een gestoorde nierfunctie. Omdat normaal gesproken metabolisme optreedt door middel van peptide hydrolyse, zal een gestoorde leverfunctie naar verwachting de farmacokinetiek van agalsidase alfa niet klinisch significant wijzigen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Men verwacht geen genotoxisch en carcinogeen effect.

Onderzoek naar toxiciteit bij voortplanting van vrouwelijke ratten en konijnen wijzen niet op effecten voor zwangerschap of de groeiende foetus. Er is geen onderzoek gedaan met betrekking tot de bevalling of peri/postnatale ontwikkeling. Het is niet bekend of Replagal de placenta passeert.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumfosfaat monobase, monohydraat
Polysorbaat 20
Natriumchloride
Natriumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

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

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons Replagal.
- Verdun het totale benodigde volume Replagalconcentraat in 100 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Zorg dat de geprepareerde oplossing steriel blijft, aangezien Replagal geen conserveringsmiddelen of bacteriostatische stoffen bevat; er dient gebruik gemaakt te worden van aseptische technieken. Beweeg de verdunde oplossing bij het mengen voorzichtig heen en weer; niet schudden.
- Oplossingen dienen visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en verkleuring voordat ze worden toegediend.
- Dien de infuusoplossing toe met behulp van een intraveneuze lijn met een integraalfilter over een periode van 40 minuten. Aangezien het product geen conserveringsmiddel bevat, wordt aanbevolen om zo snel mogelijk en in ieder geval binnen drie uur na verdunning met de toediening te beginnen.
- Dien Replagal niet gelijktijdig met andere werkzame stoffen in dezelfde intraveneuze lijn toe.
- Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11 D, 182 33 Danderyd, Zweden

Tel: +46 8 5449 6400

Fax: +46 8 5449 6429

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

EU/1/01/189/001-006

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 03/08/2001

Datum van laatste hernieuwing: 03/08/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
- C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E)
BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzaam bestanddeel

TK3
205 Alewife Brook Parkway
Cambridge, MA 02138
V.S.

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Shire Human Genetic Therapies AB
Åldermansgatan 13, 227 64 Lund
Zweden

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

De PSUR's moeten jaarlijks worden ingediend, ten tijde van de jaarlijkse herbeoordeling.

**C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient het navolgende onderzoeksprogramma binnen de daarvoor aangegeven termijn af te ronden. De resultaten hiervan zullen de basis vormen van de jaarlijkse herbeoordeling van de baten/risicoverhouding.

Ia. Klinische-uitkomststudie (over een periode van vijf jaar)

Er wordt een studie opgezet met een toepasselijk aantal mannelijke en vrouwelijke patiënten ter evaluering van de effecten van een langetermijnbehandeling met agalsidase alfa op de frequentie van klinische gebeurtenissen, zoals bijvoorbeeld die welke het gevolg zijn van cerebrovasculaire en cardiovasculaire pathologie of van nierfunctiestoornissen. In deze patiëntengroep zal met name worden gekeken naar de progressie en tevens de reversibiliteit van de orgaandysfunctie. Ter vergelijking zullen gegevens uit historisch patiëntencohortonderzoek worden verzameld.

1b. Alternatieve Doseringstudie

Alternatieve doseringsschema's bij aanvang van de behandeling dienen te worden geëvalueerd. Het eindverslag wordt na voltooiing ingediend.

1c. Onderhoudsdoseringstudie

Doseringsschema's voor een onderhoudsbehandeling en bewakingsmethoden dienen geëvalueerd te worden na beëindiging van de uitkomststudie die 5 jaar duurt. Het eindverslag wordt na voltooiing ingediend.

2a. Studie bij kinderen:

Uit een pediatrisch onderzoek naar de onderhoudsdosering (TKT029) worden zodra het onderzoek is afgerond aanvullende farmacokinetische analyses ingediend.

2b. Bijwerkingen

Bijwerkingen uit onderzoek TKT023 en andere beschikbare gegevens voor kinderen worden op leeftijd geanalyseerd en bij de volgende jaarlijkse herbeoordeling ingediend. Indien de gerapporteerde bijwerkingen verergerde pijn, reacties op infusies, nasofaryngitis en hoesten relatief frequenter voorkomen bij jongere kinderen (ten opzichte van de oudere kinderen) en/of als dit fenomeen het gevolg is van een relatieve overdosering zal het bedrijf een toelichting geven.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING / 3,5 ML INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Een injectieflacon bevat 3,5 mg agalsidase alfa

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumfosfaat monobase, monohydraat
polysorbaat 20
natriumchloride
natriumhydroxide
water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Voor het gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}
Binnen 3 uur na verdunning gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

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

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

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11 D, 182 33 Danderyd, Zweden

Tel: +46 8 5449 6400

Fax: +46 8 5449 6429

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

EU/1/01/189/001

EU/1/01/189/002

EU/1/01/189/003

13. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

INJECTIEFLACON 3,5 ML PRESENTATIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Replagal 1 mg/ml steriel concentraat
Agalsidase alfa
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor het gebruik de bijsluiters lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3,5 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING / 1 ML INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Een injectieflacon bevat 1 mg agalsidase alfa

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumfosfaat monobase, monohydraat
polysorbaat 20
natriumchloride
natriumhydroxide
water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 x 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie
4 x 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie
10 x 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Voor het gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}
Binnen 3 uur na verdunning gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

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

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

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11 D, 182 33 Danderyd, Zweden

Tel: +46 8 5449 6400

Fax: +46 8 5449 6429

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

EU/1/01/189/004

EU/1/01/189/005

EU/1/01/189/006

13. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON 1 ML PRESENTATIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Replagal 1 mg/ml steriel concentraat
Agalsidase alfa
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor het gebruik de bijsluiter lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Replagal 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

Agalsidase alfa

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Replagal en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Replagal gebruikt
3. Hoe wordt Replagal gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Replagal
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS REPLAGAL EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

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

Replagal wordt gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Fabry. Het wordt toegepast als therapie met vervangende enzymen wanneer de hoeveelheid enzym in het lichaam lager is dan normaal, zoals bij de ziekte van Fabry.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U REPLAGAL GEBRUIKT

Neem Replagal niet in

Als u allergisch (overgevoelig) bent voor agalsidase alfa of voor één van de andere bestanddelen van Replagal.

Wees extra voorzichtig met Replagal

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

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

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

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

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

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

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

Gebruik bij kinderen

Er zijn beperkte klinische gegevens bij kinderen van 7-18 jaar. Er deden zich geen onverwachte veiligheidsproblemen voor tijdens onderzoek naar Replagal bij kinderen van 7-18 jaar. Na een behandeling met Replagal 0,2 mg/kg om de week waren de veranderingen in de klinische parameters van de ziekte van Fabry bij kinderen vergelijkbaar met de veranderingen die voordien werden vastgesteld in onderzoek met volwassen patiënten met de ziekte van Fabry.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Er is geen interactie bekend van Replagal met andere geneesmiddelen.

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Gebruik van Replagal met voedsel en drank

Het is onwaarschijnlijk dat zich interacties met voedsel en drank voordoen.

Zwangerschap en borstvoeding

Uit de zeer beperkte klinisch gegevens over aan Replagal (n=4) blootgestelde zwangerschappen bleken geen bijwerkingen voor de moeder en de pasgeborene. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

U kunt autorijden en machines bedienen wanneer u Replagal gebruikt.

3. HOE WORDT REPLAGAL GEBRUIKT

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

De gebruikelijke dosering is een infuus van 0,2 mg/kg lichaamsgewicht. Een volwassene van gemiddeld gewicht (70 kg) krijgt ongeveer 14 mg ofwel vier injectieflacons (glazen flesjes) Replagal toegediend. De infusie wordt om de andere week (één week overslaan) toegediend.

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

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Replagal in te nemen

Als u een infusie met Replagal hebt gemist, neem dan contact op met uw arts.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Replagal bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig van aard. Ongeveer een op de zeven patiënten kan tijdens of kort na toediening van Replagal een reactie krijgen. Deze bijwerkingen zijn onder meer koude

rillingen, hoofdpijn, misselijkheid, koorts, blozen in het gezicht (rood worden) en vermoeidheid. Ernstige bijwerkingen zijn echter niet uitgesloten; behandeling door een arts kan noodzakelijk zijn.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (die bij meer dan 1 van de 10 behandelde patiënten optreden) zijn onder meer:

- hoofdpijn
- blozen (roodheid in het gezicht)
- misselijkheid
- rillingen, koorts
- algehele pijn of ongemak, vermoeidheid.

Vaak voorkomende bijwerkingen (die bij minder dan 1 van de 10 behandelde patiënten optreden) zijn onder meer:

- tintelingen of gevoelloosheid of pijn in vingers of tenen, een verandering in de smaak van voedsel, tranende ogen, oorsuizen, rillingen, onstabiliteit, langdurig slapen
- hartkloppingen, snellere hartslag, hogere bloeddruk
- hoesten, pijn of een drukkend gevoel op de borst, heesheid, zere of opgezette keel, kleverige keelafscheiding, loopneus
- braken, buikpijn of buikklachten, diarree
- acne, rode of jeukerige of vlekkerige huid, huiduitslag op de infusieplaats
- pijn in rug of ledematen, zwelling van de ledematen of gewrichten
- het warm of koud hebben, griepachtige symptomen, malaise.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U REPLAGAL

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gebruik Replagal niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket achter de letters EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Replagal mag niet worden gebruikt als u opmerkt dat er sprake is van verkleuring of aanwezigheid van andere vreemde deeltjes.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Replagal

- Het werkzame bestanddeel is agalsidase alfa.
- De andere bestanddelen zijn: Natriumfosfaat monobase, monohydraat
Polysorbaat 20
Natriumchloride
Natriumhydroxide
Water voor injecties

Hoe ziet Replagal er uit en de inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Registratiehouder

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11 D, 182 33 Danderyd, Zweden

Tel: +46 8 5449 6400

Fax: +46 8 5449 6429

Fabrikant

Shire Human Genetic Therapies AB, Äldermansgatan 13, 227 64 Lund, Zweden

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van deze ziekte het onmogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te krijgen.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal ieder jaar alle nieuwe informatie over het geneesmiddel bekijken en deze bijsluiter zal worden aangepast indien noodzakelijk.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>. Er zijn ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en behandelingen.

De volgende informatie is uitsluitend bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

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