

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Agalsidase alfa*.

Jede Durchstechflasche mit 3,5 ml Konzentrat enthält 3,5 mg Agalsidase alfa.

*Agalsidase alfa ist das auf gentechnologischem Weg in einer menschlichen Zell-Linie produzierte menschliche Protein α -Galactosidase A.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 14,2 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Dieses Arzneimittel enthält 0,836 mg Polysorbat 20 pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Replagal ist zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galactosidase A Mangel) angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Replagal muss von einem Arzt beaufsichtigt werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry oder anderen erbten Stoffwechselkrankheiten verfügt.

Dosierung

Replagal wird jede zweite Woche in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 40 Minuten verabreicht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Studien an Patienten über 65 Jahren wurden nicht durchgeführt, und für diese Patienten kann derzeit keine Dosierungsverordnung empfohlen werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit noch nicht nachgewiesen wurden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosierungsanpassung erforderlich.

Bei Vorliegen einer beträchtlichen Nierenschädigung (eGFR < 60 ml/min) kann die Nierenreaktion auf eine Enzyzersatztherapie eingeschränkt sein. Für Dialyse-Patienten oder Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben, liegen nur begrenzte Daten vor; es wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Replagal bei Kindern im Alter von 0-6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

In klinischen Studien mit Kindern (7-18 Jahren), die Replagal 0,2 mg/kg alle zwei Wochen erhalten hatten, sind keine unerwarteten Sicherheitsprobleme aufgetreten (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Verabreichen Sie die Infusionslösung über einen Zeitraum von 40 Minuten über eine intravenöse Leitung mit integriertem Filter.

Replagal nicht gleichzeitig mit anderen Mitteln über dieselbe intravenöse Leitung infundieren.

Bei Patienten, die ihre Infusionen gut vertragen, kann die Replagal-Infusion zu Hause und in Gegenwart eines verantwortlichen Erwachsenen durch den Patienten oder durch den Betreuer des Patienten (Selbstverabreichung) in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung darüber, ob ein Patient auf die häusliche Infusion und/oder Selbstverabreichung umgestellt werden kann, sollte nach Beurteilung und Empfehlung des behandelnden Arztes erfolgen.

Der behandelnde Arzt und/oder die Pflegekraft sollten den Patienten und/oder Betreuer vor Einleitung der Selbstverabreichung entsprechend unterweisen. Dosis und Infusionsgeschwindigkeit sollten zu Hause konstant gehalten und nicht ohne Aufsicht einer medizinischen Fachkraft geändert werden. Die Selbstverabreichung sollte engmaschig vom behandelnden Arzt überwacht werden.

Patienten, bei denen während der häuslichen Infusion/Selbstverabreichung unerwünschte Ereignisse auftreten, müssen die Infusion sofort beenden und eine medizinische Fachkraft kontaktieren. Nachfolgende Infusionen müssen gegebenenfalls in einer klinischen Einrichtung verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Idiosynkratische Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion

13,7 % der in klinischen Studien mit Replagal behandelten erwachsenen Patienten zeigten idiosynkratische Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion. Vier von 17 (23,5%) pädiatrischen Patienten im Alter von 7 Jahren oder älter, die an klinischen Studien teilnahmen, entwickelten im Lauf von 4,5 Behandlungsjahren (mittlere Dauer etwa 4 Jahre) mindestens eine infusionsbedingte Reaktion.

Bei drei von 8 (37,5%) pädiatrischen Patienten unter 7 Jahren trat über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 4,2 Jahren hinweg mindestens eine infusionsbedingte Reaktion auf. Insgesamt war der Prozentsatz der Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion bei weiblichen Patienten signifikant niedriger als bei männlichen Patienten. Die häufigsten Symptome waren Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Pyrexie, Rötung und Müdigkeit. Ernsthafte infusionsbedingte Reaktionen wurden gelegentlich berichtet; zu den Symptomen gehörten Pyrexie, Rigor, Tachykardie, Urtikaria, Übelkeit/Erbrechen, angioneurotisches Ödem mit Engegefühl im Hals, Stridor und geschwollene Zunge. Weitere mögliche Symptome im Zusammenhang mit der Infusion können Schwindel und Hyperhidrose sein. Eine Bewertung kardialer Ereignisse ergab, dass Infusionsreaktionen mit hämodynamischem Stress einhergehen können, der bei Patienten mit vorhandenen kardialen Manifestationen der Fabry-Krankheit kardiale Ereignisse auslöst.

Die Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 2-4 Monate nach Beginn der Behandlung mit Replagal auf; es wurde jedoch auch ein späteres Einsetzen (nach 1 Jahr) berichtet. Diese Wirkungen gingen mit der Zeit zurück. Wenn leichte oder mäßige akute Infusionsreaktionen auftreten, muss sofort ärztliche Versorgung aufgesucht werden, und geeignete Maßnahmen müssen ergriffen werden. Die Infusion kann vorübergehend (für 5 bis 10 Minuten) unterbrochen werden, bis die Symptome nachlassen, und die Infusion dann fortgesetzt werden kann. Leichte und vorübergehende Reaktionen erfordern möglicherweise keine medizinische Behandlung oder einen Abbruch der Infusion. Darüber hinaus kann eine orale oder intravenöse Vorbehandlung mit Antihistaminen und/oder Corticosteroiden, 1 bis 24 Stunden vor der Infusion, in den Fällen, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war, das nachfolgende Auftreten von Reaktionen verhindern.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es sind Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden. Wenn schwere Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit Replagal sofort abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Die gegenwärtigen medizinischen Standards zur Notfallbehandlung sind einzuhalten.

Antikörper gegen das Protein

Wie bei allen proteinhaltigen Arzneimitteln können die Patienten Antikörper gegen das Protein entwickeln. Bei etwa 24 % der mit Replagal behandelten männlichen Patienten wurden IgG-Antikörperreaktionen mit niedrigem Titer beobachtet. Bei der männlichen pädiatrischen Population war dieser Prozentsatz niedriger (7%), wie die begrenzten Daten gezeigt haben. Diese IgG-Antikörper schienen sich nach etwa 3-12 Monaten Behandlungszeit zu entwickeln. Nach 12 bis 54 Monaten Therapie waren 17 % der mit Replagal behandelten Patienten immer noch Antikörper-positiv, während 7 % aufgrund des allmählichen Verschwindens der IgG-Antikörper Anzeichen für die Entwicklung einer immunologischen Toleranz zeigten. Die übrigen 76 % waren durchgehend Antikörper-negativ. Bei pädiatrischen Patienten im Alter über 7 Jahren wurde 1 von 16 männlichen Patienten während der Studie positiv auf IgG-Antikörper gegen Agalsidase alfa getestet. Bei diesem Patienten wurde kein Anstieg der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse festgestellt. Bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 7 Jahren wurde von den 7 männlichen Patienten während der Studie keiner positiv auf IgG-Antikörper gegen Agalsidase alfa getestet. In den klinischen Prüfungen wurden bei einer sehr begrenzten Anzahl von Patienten positive IgE-Antikörpertiter ohne Zusammenhang mit Anaphylaxie festgestellt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Vorliegen einer erheblichen Nierenschädigung kann die renale Antwort auf die Enzym-Ersatz-Therapie eingeschränkt sein, möglicherweise wegen zugrunde liegender irreversibler pathologischer Veränderungen. In solchen Fällen bleibt der Verlust der renalen Funktion innerhalb der erwarteten Grenzen des natürlichen Fortschreitens der Erkrankung.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 14,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Polysorbat 20

Dieses Arzneimittel enthält 0,836 mg Polysorbat 20 pro Durchstechflasche entsprechend 0,22 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Replagal darf nicht zusammen mit Chloroquin, Amiodaron, Benoquin oder Gentamicin angewendet werden, da diese Substanzen die intrazelluläre α -Galactosidase-Aktivität hemmen können.

Da α -Galactosidase A selbst ein Enzym ist, ist es ein unwahrscheinlicher Kandidat für durch Cytochrom P450 vermittelte Interaktionen zwischen Arzneimitteln. In klinischen Studien wurden den meisten Patienten gleichzeitig Arzneimittel zur Behandlung neuropathischer Schmerzen (wie Carbamazepin, Phenytoin und Gabapentin) verabreicht, ohne dass sich Hinweise auf Wechselwirkungen ergeben hätten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Daten über Replagal-exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien mit Expositionen während der Organogenese ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Replagal in die Muttermilch übergeht. Bei der Anwendung bei stillenden Frauen ist Vorsicht geboten.

Fertilität

Die an männlichen Ratten durchgeführten Reproduktionsstudien ergaben keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Replagal hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion, die bei 13,7 % der in klinischen Studien mit Replagal behandelten erwachsenen Patienten auftraten. Die meisten Nebenwirkungen waren ihrer Stärke nach leicht bis mäßig.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der Tabelle 1 sind Nebenwirkungen aufgeführt, die bei den 344 in klinischen Studien mit Replagal behandelten Patienten berichtet wurden, darunter 21 Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium in der Vorgeschichte, 30 pädiatrische Patienten (im Alter von ≤ 18 Jahren) sowie 98 weibliche Patienten. Die nach dem Inverkehrbringen spontan gemeldeten Nebenwirkungen sind ebenfalls darin enthalten. Die Informationen sind nach Organsystemklassen und Häufigkeit (sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) geordnet dargestellt. Die Nebenwirkungen, deren Vorkommenshäufigkeit als „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) klassifiziert wurde, stammen aus den Spontanmeldungen nach dem Inverkehrbringen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Das Auftreten eines Ereignisses bei einem einzelnen Patienten wird angesichts der Anzahl der behandelten Patienten als „gelegentlich“ definiert. Es ist möglich, dass ein einzelner Patient mehrere Nebenwirkungen aufweist.

Für Agalsidase alfa sind die folgenden Nebenwirkungen festgestellt worden:

Tabelle1				
Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Ödem peripher			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Neuralgie, Tremor, Hypästhesie, Parästhesie	Geschmacksstörung, Hypersomnie	Parosmie	
Augenerkrankungen		Tränensekretion verstärkt	Kornealreflex abgeschwächt	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Tinnitus verschlimmert		
Herzkrankungen	Palpitationen	Tachykardie, Vorhofflimmern	Tachyarrhythmie	Myokardischämie, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, Rötung		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, Pharyngitis	Dysphonie, Engegefühl des Halses, Rhinorrhoe	Sauerstoffsättigung erniedrigt, erhöhte Sekretion der oberen Luftwege	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Diarrhoe	abdominale Beschwerden		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Urtikaria, Erythem, Pruritus, Akne, Hyperhidrose	Angioödem, Livedo retikularis	

Tabelle1				
Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Myalgie, Rücken- schmerzen	muskulo- skeletale Beschwerden, periphere Schwellung, Gelenk- schwellung	Gefühl der Schwere	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfind- lichkeit	anaphylaktische Reaktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustkorb- schmerz, Schüttelfrost, Fieber, Schmerzen, Asthenie, Ermüdung	Brustkorb- beschwerden, Ermüdung, Wärmegefühl, Kältegefühl, grippeähnliche Erkrankung, Beschwerden, Unwohlsein	Ausschlag an der Injektionsstelle	

Siehe auch Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die im Rahmen der Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen berichteten infusionsbedingten Reaktionen (siehe auch Abschnitt 4.4) können bei Patienten mit Morbus Fabry unter Miteinbeziehung der Herzstrukturen kardiale Ereignisse wie Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, Tachyarrhythmien), Myokardischämie und Herzinsuffizienz einschließen. Die häufigsten infusionsbedingten Reaktionen waren leicht und umfassten Schüttelfrost, Pyrexie, Hitzegefühl, Kopfschmerz, Übelkeit, Dyspnoe, Tremor und Juckreiz. Weitere infusionsbedingte Symptome können Schwindel, Hyperhidrose, Hypotonie, Husten, Erbrechen und Ermüdung sein. Fälle von Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie sind berichtet worden.

Kinder und Jugendliche

Die in der pädiatrischen Population (Kinder und Jugendliche) berichteten unerwünschten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen die gleichen wie bei Erwachsenen. Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion (Pyrexie, Dyspnoe, Schmerzen im Brustkorb) sowie Schmerzverschlimmerung traten jedoch häufiger auf.

Sonstige besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die unerwünschten Nebenwirkungen bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium in der Vorgeschichte waren die gleichen wie bei der allgemeinen Patientenpopulation.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Prüfungen sind Dosierungen bis 0,4 mg/kg wöchentlich verwendet worden. Das Sicherheitsprofil bei diesen Dosierungen unterschied sich nicht von dem der empfohlenen Dosis von 0,2 mg/kg alle zwei Wochen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Verdauungstrakt- und Stoffwechsel-Arzneimittel – Enzyme,
ATC-Code: A16AB03

Wirkmechanismus

Morbus Fabry ist eine Störung der Glykosphingolipid-Speicherung, die durch fehlende Aktivität des lysosomalen Enzyms α -Galactosidase A verursacht wird und zu einer Ansammlung von Globotriaosylceramid (Gb3 oder GL-3, auch als Ceramid-Trihexosid (CTH) bekannt) führt, dem Glykosphingolipid-Substrat für dieses Enzym. Agalsidase alfa katalysiert die Hydrolyse von Gb3 durch Abspaltung eines endständigen Galactose-Rests von dem Molekül. Es hat sich gezeigt, dass die Behandlung mit diesem Enzym die Ansammlung von Gb3 in vielen Zelltypen, einschließlich der Endothel- und Parenchymzellen, reduziert. Agalsidase alfa wurde in einer menschlichen Zelllinie produziert, um ein menschliches Glycosylierungsprofil zu erzielen, das die Aufnahme durch Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren auf der Oberfläche der angezielten Zellen beeinflussen kann. Mit der Wahl einer Dosis von 0,2 mg/kg (als Infusion über 40 Minuten) in den klinischen Zulassungsstudien wurde beabsichtigt, die Fähigkeit der Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren zur Aufnahme der Agalsidase alfa in der Leber vorübergehend zu sättigen und eine Verteilung des Enzyms auf andere relevante Organgewebe zu ermöglichen. Die an den Patienten gewonnenen Daten weisen darauf hin, dass zum Erreichen einer pharmakodynamischen Reaktion mindestens 0,1 mg/kg erforderlich sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Replagal wurde in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien und offenen Erweiterungsstudien an insgesamt vierzig Patienten mit Morbus Fabry Diagnose auf der Grundlage von klinischen und biochemischen Daten beurteilt. Die Patienten erhielten die empfohlene Dosis von 0,2 mg/kg Replagal. Fünfundzwanzig Patienten beendeten die Studie und nahmen anschließend an einer Erweiterungsstudie teil. Nach 6 Monaten Therapie ergab sich bei den mit Replagal behandelten Patienten eine signifikante Verringerung der Schmerzen (gemessen anhand des Brief Pain Inventory, einer validierten Messskala für Schmerzen) im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhalten hatten ($p = 0,021$). Dies ging mit einer signifikanten Verringerung bei der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen sowie bei der Anzahl der Tage mit Schmerzbehandlung einher. In späteren Studien an männlichen pädiatrischen Patienten im Alter von über 7 Jahren wurde nach 9 und 12 Monaten Replagal-Therapie eine Verringerung der Schmerzen im Vergleich zum prätherapeutischen Ausgangswert beobachtet. Diese Schmerzverringerung dauerte bei 9 Patienten während der 4-jährigen Behandlung mit Replagal an (bei Patienten im Alter von 7-18 Jahren).

Wie Messungen mit validierten Instrumenten ergaben, führten 12 bis 18 Monate Behandlung mit Replagal zu einer Verbesserung der Lebensqualität (QoL: quality of life).

Nach 6-monatiger Therapie stabilisierte Replagal die renale Funktion; dagegen wiesen die Patienten, die Placebo erhalten hatten, einen Rückgang auf. Nierenbiopsieproben ergaben eine signifikante Zunahme in der Fraktion der normalen Glomeruli sowie eine signifikante Abnahme in der Fraktion der Glomeruli mit mesangialer Erweiterung bei den mit Replagal behandelten Patienten, im Gegensatz zu den mit Placebo behandelten Patienten. Nach 12 bis 18 Monaten Erhaltungstherapie verbesserte Replagal die anhand der Inulin-basierten glomerulären Filtrationsrate gemessene renale Funktion um

8,7 ± 3,7 ml/min (p = 0,030). Eine längerfristige Therapie (48-54 Monate) führte bei männlichen Patienten mit normaler prätherapeutischer GFR (≥ 90 ml/min/1,73 m²) und bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierendysfunktion (GFR 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) zu einer Stabilisierung der GFR, und bei männlichen Fabry-Patienten mit schwerwiegenderer Nierendysfunktion (GFR 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) verlangsamte sich die Verschlechterung der Nierenfunktion und die Progression zum Endstadium einer Nierenerkrankung.

In einer zweiten Studie durchliefen fünfzehn Patienten mit Hypertrophie des linken Herzventrikels eine 6-monatige Placebo-kontrollierte Studie und nahmen anschließend an einer Erweiterungsstudie teil. Die Behandlung mit Replagal ergab anhand einer Messung per Magnetresonanzbildgebung (MRI) eine Verringerung der linksventrikulären Masse um 11,5 g in der kontrollierten Studie, während die Patienten, die Placebo erhalten hatten, eine Zunahme der linksventrikulären Masse von 21,8 g aufwiesen. Darüber hinaus bewirkte Replagal in der ersten Studie mit 25 Patienten auch eine signifikante Verringerung der kardialen Masse nach 12 bis 18 Monaten Erhaltungstherapie (p < 0,001). Replagal wurde außerdem mit einer verbesserten myokardialen Kontraktilität, einer Verringerung der durchschnittlichen QRS-Dauer und einer damit einher gehenden verringerten Septumdicke bei der Echokardiographie in Zusammenhang gebracht. In den durchgeführten Studien kamen zwei Patienten mit Rechtsschenkelblock nach der Therapie mit Replagal zu normalen Befunden zurück. In den späteren informationsoffenen Studien zeigte die Echokardiographie sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Fabry-Patienten, die 24 bis 36 Monate mit Replagal behandelt worden waren, eine gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert signifikante Reduktion der linksventrikulären Masse. Die durch Echokardiographie beobachtete Reduktion der LV-Masse bei männlichen wie weiblichen Fabry-Patienten über einen Zeitraum von 24 bis 36 Monaten Replagal-Behandlung war mit einer bedeutenden Symptomverbesserung verbunden, gemessen nach der NYHA- bzw. der CCS-Klassifikation bei Fabry-Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder pektanginösen Symptomen zu Behandlungsbeginn.

Im Vergleich mit dem Placebo verringerte die Behandlung mit Replagal auch die Ansammlung von Gb3. Nach den ersten 6 Monaten Therapie wurde eine durchschnittliche Verringerung von etwa 20-50 % in Plasma und Urinsediment sowie in den Leber-, Nieren- und Herzbiopsieproben beobachtet. Nach 12 bis 18 Monaten Behandlung wurde im Plasma- und Urinsediment eine Verringerung von 50-80 % beobachtet. Die metabolischen Auswirkungen wurden auch mit einer klinisch signifikanten Gewichtszunahme, vermehrtem Schwitzen und vermehrter Energie in Verbindung gebracht. In Übereinstimmung mit dem klinischen Wirkungsspektrum von Replagal führte die Behandlung mit dem Enzym auch zu einer reduzierten Ansammlung von Gb3 in vielen Zelltypen, einschließlich der renalen glomerulären und tubulären Epithelzellen, der renalen kapillaren Endothelzellen (kardiale und dermale kapillare Endothelzellen wurden nicht untersucht) und der kardialen Myocyten. Bei männlichen pädiatrischen Fabry-Patienten ging der Gb3-Spiegel im Plasma nach 6-monatiger Therapie mit Replagal 0,2 mg/kg um 40-50 % zurück. Diese Reduktion hielt nach insgesamt 4-jähriger Behandlung bei 11 Patienten an.

Bei Patienten, die ihre Infusionen gut vertragen, kann in Betracht gezogen werden, die Replagal-Infusion zu Hause durchzuführen.

Kinder und Jugendliche

Bei männlichen pädiatrischen Fabry Patienten im Alter von 7 Jahren und älter kann Hyperfiltration die erste Manifestation eines krankheitsbedingten Befalls der Nieren darstellen. Ein Rückgang ihrer hypernormalen eGFR wurde innerhalb von 6 Monaten nach Einleitung der Replagal-Therapie beobachtet. Nach einjähriger Behandlung mit Agalsidase alfa 0,2 mg/kg alle zwei Wochen, reduzierte sich die anomal hohe eGFR in dieser Untergruppe von $143,4 \pm 6,8$ auf $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m²; dieselben eGFR stabilisierten sich im normalen Bereich während einer vierjährigen Therapie mit Replagal 0,2 mg/kg, ebenso wie die eGFR der Nicht-Hyperfiltrierer.

Bei männlichen pädiatrischen Patienten im Alter von mindestens 7 Jahren war die Variabilität der Herzfrequenz zu Studienbeginn anomal, verbesserte sich aber bei 15 der Jungen nach 6-monatiger Behandlung mit Replagal. Diese Verbesserung wurde bei 9 Jungen im Verlauf der 6,5-jährigen

Therapie mit 0,2 mg/kg Replagal im Rahmen einer offenen Langzeitverlängerungsstudie aufrechterhalten. Bei 9 Jungen mit einer zu Studienbeginn im Normbereich für Kinder ($< 39 \text{ g/m}^{2,7}$ bei Jungen) liegenden auf die Größe^{2,7} indizierten linksventrikulären Masse (LVMI) blieb der LVMI-Wert während der 6,5-jährigen Therapie unterhalb des Schwellenwertes einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH). In einer zweiten Studie mit 14 Patienten im Alter von mindestens 7 Jahren entsprachen die Ergebnisse in Bezug auf die Variabilität der Herzfrequenz den früheren Befunden. In dieser Studie wies zu Studienbeginn lediglich ein Patient eine LVH auf, die im Verlauf stabil blieb.

Für Patienten im Alter zwischen 0 und 7 Jahren weisen begrenzte Daten auf keine spezifischen Sicherheitsprobleme hin.

Studie mit Patienten, die von Agalsidase beta zu Replagal (Agalsidase alfa) gewechselt sind

100 Patienten [nicht vorbehandelte ($n = 29$) oder zuvor mit Agalsidase beta behandelte und zu Replagal gewechselte ($n = 71$)] wurden bis zu 30 Monate lang in einer offenen, nicht kontrollierten Studie behandelt. Eine Analyse ergab, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 39,4% der von Agalsidase beta gewechselten Patienten berichtet worden waren; im Vergleich dazu waren es 31,0% bei den Patienten, die bei Eintritt in die Studie nicht vorbehandelt waren. Die von Agalsidase beta zu Replagal gewechselten Patienten wiesen ein Sicherheitsprofil auf, das den Beobachtungen anderer klinischer Erfahrungen entspricht. Infusionsbedingte Reaktionen sind bei 9 Patienten der nicht vorbehandelten Population aufgetreten (31,0%), verglichen mit 27 Patienten der gewechselten Population (38,0%).

Studie mit verschiedenen Dosierungsschemata

Hinsichtlich der durchschnittlichen Veränderung des LVMI seit Behandlungsbeginn sowie hinsichtlich anderer Endpunkte (Status der kardialen Funktion, Nierenfunktion und pharmakodynamische Aktivität) waren die Unterschiede zwischen den erwachsenen Patienten, die 52 Wochen lang 0,2 mg/kg intravenös jede zweite Woche erhalten hatten ($n = 20$), und denjenigen, die mit 0,2 mg/kg wöchentlich behandelt worden waren ($n = 19$), in einer randomisierten offenen Studie statistisch nicht signifikant. In jeder Behandlungsgruppe blieb der LVMI im Therapiezeitraum der Studie stabil. Insgesamt zeigte die Vorkommensrate von SUEs nach Behandlungsgruppe keine klar ersichtliche Auswirkung des Behandlungsschemas auf das SUE-Profil der unterschiedlichen Behandlungsgruppen.

Immunogenität

Es hat sich nicht gezeigt, dass Antikörper gegen Agalsidase alfa mit klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Unbedenklichkeit (z.B. Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion) oder Wirksamkeit in Zusammenhang gebracht werden können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Den erwachsenen männlichen Patienten wurden Einzeldosierungen im Bereich von 0,007-0,2 mg Enzym pro kg Körpergewicht durch 20-40 Minuten dauernde intravenöse Infusionen verabreicht, während die weiblichen Patienten 0,2 mg Enzym pro kg Körpergewicht durch 40 Minuten dauernde Infusionen erhielten. Die pharmakokinetischen Eigenschaften blieben im Wesentlichen unbeeinflusst von der Dosis des Enzyms. Nach einer einzelnen intravenösen Dosis von 0,2 mg/kg hatte Agalsidase alfa ein biphasisches Verteilungs- und Eliminationsprofil im Kreislauf. Die pharmakokinetischen Parameter waren bei männlichen und weiblichen Patienten nicht signifikant unterschiedlich. Die Eliminations-Halbwertzeiten betrugen 108 ± 17 Minuten bei männlichen Patienten, verglichen mit 89 ± 28 Minuten bei weiblichen Patienten, und das Verteilungsvolumen betrug bei beiden Geschlechtern etwa 17 % Körpergewicht. Die nach Körpergewicht normierte Klärrate betrug 2,66 bzw. 2,10 ml/min/kg bei männlichen bzw. weiblichen Patienten. Aufgrund der Ähnlichkeit der pharmakokinetischen Eigenschaften von Agalsidase alfa bei männlichen und weiblichen Patienten wird erwartet, dass die Gewebeverteilung in den wichtigsten Geweben und Organen bei männlichen und weiblichen Patienten ebenfalls vergleichbar ist.

Nach sechs Monaten Replagal-Behandlung zeigten 12 von 28 männlichen Patienten eine veränderte Pharmakokinetik mit einer deutlichen Beschleunigung der Klärrate. Diese Veränderungen hingen mit der Entwicklung von Antikörpern mit niedrigem Titer auf Agalsidase alfa zusammen, bei den untersuchten Patienten wurden jedoch keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet.

Auf der Grundlage der Analyse von Leberbiopsien, die männlichen Patienten mit Morbus Fabry vor und nach der Anwendung entnommen wurden, wurde die Gewebe-Halbwertszeit auf über 24 Stunden geschätzt, und die hepatische Aufnahme des Enzyms wird auf 10% der verabreichten Dosis geschätzt.

Agalsidase alfa ist ein Protein. Es wird nicht erwartet, dass es an Proteine bindet. Es wird erwartet, dass sein Stoffwechselabbau dem Verlauf anderer Proteine folgen wird, z.B. der Peptid-Hydrolyse. Agalsidase alfa ist ein unwahrscheinlicher Kandidat für Interaktionen zwischen Arzneimitteln.

Nierenfunktionsstörungen

Die renale Elimination von Agalsidase alfa wird als unwesentlicherer Klärungsweg betrachtet, da die pharmakokinetischen Parameter durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht verändert werden.

Leberfunktionsstörungen

Da erwartet wird, dass der Metabolismus über Peptid-Hydrolyse erfolgt, wird nicht erwartet, dass eine gestörte Leberfunktion die Pharmakokinetik von Agalsidase alfa in klinisch signifikanter Weise beeinflussen wird.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern im Alter von 7-18 Jahren erfolgte die Klärung von Replagal aus dem Kreislauf bei einer Dosierung von 0,2 mg/kg schneller als bei Erwachsenen. Die durchschnittliche Klärrate von Replagal bei Kindern im Alter von 7-11 Jahren, bei Jugendlichen im Alter von 12-18 Jahren bzw. bei Erwachsenen betrug 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg bzw. 2,3 ml/min/kg. Die pharmakodynamischen Daten deuten darauf hin, dass bei einer Replagal-Dosierung von 0,2 mg/kg der Rückgang von Gb3 im Plasma bei Jugendlichen und kleinen Kindern mehr oder weniger vergleichbar ist (siehe Abschnitt 5.1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Ein genotoxisches und kanzerogenes Potenzial ist nicht zu erwarten. Reproduktions-Toxizitätsstudien an weiblichen Ratten und Kaninchen haben keine Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den sich entwickelnden Fötus gezeigt. In Hinsicht auf Geburt oder peri-/postnatale Entwicklung wurden keine Studien durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Replagal die Plazenta passiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mononatriumphosphat, Monohydrat (E339)
Polysorbat 20 (E432)
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (E524)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die Lösung ist bei 25 °C 24 Stunden lang chemisch und physikalisch stabil.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Anwendung in der Verantwortung des Benutzers und würden normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und geprüften aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 5 ml Durchstechflasche (Glas vom Typ I) mit einem Stopfen (mit Fluorharz beschichtetes Butyl-Gummi), einer aus einem Stück bestehenden Versiegelung (Aluminium) mit Schnappdeckel. Packungsgrößen mit 1, 4 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten Replagal-Durchstechflaschen.
- Dosisanpassungen dürfen nur auf Anweisung des behandelnden Arztes erfolgen.
- Verdünnen Sie das Gesamtvolumen des benötigten Replagal-Konzentrats in 100 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung. Es ist unbedingt darauf zu achten, die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen, da Replagal keine Konservierungsmittel oder bakteriostatischen Mittel enthält; die aseptische Technik ist einzuhalten. Nach der Verdünnung sollte die Lösung vorsichtig gemischt, aber nicht geschüttelt werden.
- Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, wird empfohlen, die Anwendung so schnell wie möglich nach der Verdünnung zu beginnen (siehe Abschnitt 6.3).
- Die Lösung muss vor der Anwendung optisch auf Feststoffteilchen oder Verfärbungen untersucht werden.
- Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/189/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. August 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Juli 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER
„AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Wenn das Datum für die Einreichung eines PSUR mit der Aktualisierung eines Risikomanagement-Plans zusammenfällt, können beide gleichzeitig eingereicht werden.

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der MAH muss den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials für die Selbstverabreichung von Replagal, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der nationalen Zulassungsbehörde abstimmen.

Das Schulungsmaterial für die Anwendung von Replagal soll als Hilfestellung zur Minimierung von Risiken infusionsbedingter Reaktionen (IRR) und Medikationsfehlern durch die Selbstverabreichung/häusliche Infusion dienen.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Replagal vermarktet wird, allen medizinischen Fachkräften und Patienten/Betreuern, die Replagal voraussichtlich verordnen, ausgeben oder anwenden, das folgende Schulungsmaterial zugänglich gemacht bzw. zur Verfügung gestellt wird:

- Leitfaden für medizinische Fachkräfte für die Selbstverabreichung von Replagal;
- Leitfaden für Patienten/Pflegepersonen/medizinische Fachkräfte für die Selbstverabreichung von Replagal.

Der Leitfaden für medizinische Fachkräfte für die Selbstverabreichung von Replagal sollte folgende Kernelemente enthalten:

- Checkliste, um vor Beginn der Selbstverabreichung festzustellen, ob ein Patient für die häusliche Infusion geeignet ist.
 - Der Patient erhielt in der Klinik eine ausreichende Anzahl aufeinander folgender Infusionen und vertrug diese gut (keine IRR).
 - Der Patient wird als medizinisch stabil eingestuft.
 - Der Patient hielt in der Vergangenheit das Infusionsschema ein.
 - Der Patient stimmte der häuslichen Anwendung von Replagal zu.
 - Der Patient und/oder die Pflegeperson wurde(n) bezüglich der verbundenen Risiken, der möglichen Komplikationen und der Notwendigkeit einer offenen Kommunikation mit dem behandelnden Arzt geschult. Kontaktdaten für Notfälle wurden übermittelt.
 - Der Patient und/oder die Pflegeperson sind offensichtlich ausreichend geschult und mit den Risiken der Selbstverabreichung vertraut.
 - Die häusliche Umgebung des Patienten ist sicher (saubere, hygienische Verhältnisse, Platz für die Aufbewahrung von Zubehör, Arzneimittel und Notfallmedikamenten) und ausreichend ausgestattet.
 - Es wurden schnelle und zuverlässige Maßnahmen zur Kommunikation festgelegt, falls es zu Problemen kommen sollte.

- Die medizinische Fachkraft muss sicherstellen, dass die Medikamente verordnet und problemlos verfügbar sind, um das Risiko im Notfall gegebenenfalls zu minimieren, und dass der Patient/die Pflegeperson wissen, wie die Medikamente anzuwenden sind.
- Hinweis auf die Bedeutung der Anwesenheit einer Pflegekraft oder eines verantwortlichen Erwachsenen, um bei Bedarf Sie, den behandelnden Arzt oder den Rettungsdienst alarmieren zu können.
- Ausführliche Schulung des Patienten/der Pflegeperson im Erkennen und Behandeln infusionsbedingter Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Medikationsfehler und unerwünschter Ereignisse.
- Ausführliche Schulung des Patienten/der Pflegeperson bezüglich der Verabreichungsverfahren von Replagal sowie der Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit, die im Infusionstagebuch zu dokumentieren ist.
- Hinweis auf die Notwendigkeit, dass der Patient/die Pflegeperson Ihnen, dem behandelnden Arzt, alle Ereignisse während und nach der Infusion mitteilen und das Infusionstagebuch aktualisieren muss.
- Das Infusionstagebuch muss während der gesamten Dauer der Selbstverabreichung von Replagal als Kommunikationsmittel für den Austausch beider Seiten verwendet werden.

Der Leitfaden für Patienten/Pflegepersonen/medizinische Fachkräfte für die Selbstverabreichung von Replagal sollte folgende Kernelemente enthalten:

- Hinweis auf die Bedeutung der Anwesenheit einer Pflegekraft oder eines verantwortlichen Erwachsenen, um bei Bedarf den behandelnden Arzt oder den Rettungsdienst alarmieren zu können.
- Beschreibung der korrekten Vorbereitung und Verabreichung für Replagal, einschließlich ordnungsgemäßer aseptischer Techniken.
- Hinweis auf die Bedeutung der Einhaltung der vom Arzt verordneten Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit.
- Alle vom Arzt verordneten Medikamente für die Prämedikation oder Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen sollten zu Hause verfügbar sein. Hinweis auf die Bedeutung der Einhaltung aller Anweisungen bezüglich der Prämedikation oder Behandlung schwerwiegender infusionsbedingter Reaktionen.
- Informationen zu Anzeichen und Symptomen infusionsbedingter Reaktionen sowie zu den empfohlenen Maßnahmen für die Behandlung unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) bei Auftreten von Symptomen.
- Das Infusionstagebuch muss für die Aufzeichnung der empfohlenen Replagal-Infusionen verwendet werden und ermöglicht die regelmäßige Kontrolle des Gesundheitsstatus des Patienten durch die Dokumentation möglicher infusionsbedingter Reaktionen im Zusammenhang mit dem Präparat, einschließlich allergieähnlicher Überempfindlichkeitsreaktionen vor, während oder nach der Infusion sowie etwaiger Medikationsfehler.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON / DURCHSTECHFLASCHE ZU 3,5 ML

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Agalsidase alfa

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche enthält 3,5 mg Agalsidase alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mononatriumphosphat, Monohydrat (E339), Polysorbat 20 (E432), Natriumchlorid, Natriumhydroxid (E524), Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 x 3,5 ml pro Durchstechflasche Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
4 x 3,5 ml pro Durchstechflasche Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
10 x 3,5 ml pro Durchstechflasche Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/01/189/001 1 Durchstechflasche
EU/1/01/189/002 4 Durchstechflaschen
EU/1/01/189/003 10 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Replagal

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE ZU 3,5 ML****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Replagal 1 mg/ml steriles Konzentrat
Agalsidase alfa
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Agalsidase alfa

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Replagal und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Replagal beachten?
3. Wie ist Replagal anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Replagal aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Replagal und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in Replagal ist Agalsidase alfa (1 mg/ml). Agalsidase alfa ist eine Form des menschlichen Enzyms α -Galactosidase. Es wird durch Aktivierung des Gens für α -Galactosidase A in den Zellen produziert. Das Enzym wird dann aus den Zellen entfernt und zu einem sterilen Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verarbeitet.

Replagal wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Jugendlichen und Kindern ab 7 Jahren mit bestätigter Morbus Fabry-Diagnose verwendet. Es wird als Enzym-Ersatz-Langzeittherapie angewendet, wenn das Enzym im Körper fehlt oder der Enzymspiegel niedriger als normal ist, wie bei Morbus Fabry.

Nach 6-monatiger Therapie führte Replagal zu einer signifikanten Verringerung der Schmerzen bei den Patienten, verglichen mit den Patienten, die Placebo (Scheinmedikament) erhalten hatten. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe verringerte Replagal bei den behandelten Patienten die linksventrikuläre Masse. Diese Ergebnisse deuten auf eine Milderung der Symptome dieser Erkrankung oder auf eine Stabilisierung der Erkrankung hin.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Replagal beachten?

Replagal darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Agalsidase alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Replagal anwenden.

Wenn Sie während oder nach einer Infusion eine der folgenden Wirkungen bemerken, informieren Sie unverzüglich den Arzt:

- hohes Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, schneller Herzschlag

- Erbrechen
- Benommenheit
- Nesselausschlag
- Schwellungen der Hände, Füße, Knöchel, des Gesichts, der Lippen, des Mundes oder Rachens, die zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen können.

Der Arzt kann die Infusion vorübergehend (für 5-10 Min.) unterbrechen, bis die Symptome weggehen, und die Infusion dann fortsetzen.

Der Arzt kann die Symptome auch mit anderen Arzneimitteln (Antihistaminen oder Corticosteroiden) behandeln. In den meisten Fällen können Sie die Behandlung mit Replagal fortsetzen, auch wenn solche Symptome auftreten.

Wenn eine schwere allergische (anaphylaktische) Reaktion auftritt, wird die Verabreichung von Replagal sofort abgebrochen, und der Arzt muss eine geeignete Behandlung einleiten.

Wenn Ihr Körper aufgrund der Behandlung mit Replagal Antikörper erzeugt, wird die Wirkung von Replagal dadurch nicht behindert, und die Antikörper können im Laufe der Zeit verschwinden.

Wenn Sie an einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung leiden, könnte die Behandlung mit Replagal sich geringfügig auf die Nieren auswirken. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Replagal anwenden.

Kinder

Die Erfahrungen mit der Anwendung bei Kindern im Alter von 0-6 Jahren sind begrenzt. Daher kann keine Dosisempfehlung für diese Altersgruppe gegeben werden.

Anwendung von Replagal zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel anwenden, die Chloroquin, Amiodaron, Benoquin oder Gentamicin enthalten. Theoretisch besteht das Risiko, dass die Aktivität von Agalsidase alfa dadurch vermindert wird.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die sehr begrenzten klinischen Daten über Replagal-exponierte Schwangere haben keine nachteiligen Auswirkungen auf die Mutter und das Neugeborene gezeigt.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie können Fahrzeuge führen und Maschinen bedienen, wenn Sie mit Replagal behandelt werden.

Replagal enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 14,2 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 0,7 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Replagal enthält Polysorbat 20

Dieses Arzneimittel enthält 0,836 mg Polysorbat 20 pro Durchstechflasche entsprechend 0,22 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen bzw. Ihrem Kind in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargennummer des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden. Fragen Sie bei Ihrem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

3. Wie ist Replagal anzuwenden?

Dieses Arzneimittel muss durch entsprechend geschultes Fachpersonal angewendet und überwacht werden, das auch die für Sie benötigte Dosis berechnen wird. Nach einer ordnungsgemäßen Einweisung durch den behandelnden Arzt und/oder die Pflegekraft kann Replagal selbst verabreicht werden (durch Sie oder Ihren Betreuer), sofern eine fortlaufende ärztliche Aufsicht sichergestellt ist. Die Selbstverabreichung sollte in Gegenwart eines verantwortlichen Erwachsenen erfolgen.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Infusion von 0,2 mg pro kg Körpergewicht. Dies wären etwa 14 mg oder 4 Durchstechflaschen (Glasflaschen) Replagal für eine Durchschnittsperson (70 kg).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7-18 Jahren kann eine Dosis von 0,2 mg/kg alle zwei Wochen angewendet werden.

Infusionsbedingte Reaktionen könnten bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Infusion Nebenwirkungen feststellen.

Art der Anwendung

Replagal muss vor der Anwendung in 9 mg/ml Natriumchloridlösung (0,9 %) verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Replagal über eine Vene, üblicherweise an einem Arm, verabreicht.

Die Infusion wird alle zwei Wochen gegeben.

Bei jeder Behandlung dauert es mindestens 40 Minuten, um Ihnen Replagal über eine Vene zu verabreichen. Ihre Behandlung wird von einem Arzt beaufsichtigt, der auf die Behandlung des Morbus Fabry spezialisiert ist.

Bei der Selbstverabreichung dürfen die vorgegebene Dosis und Infusionsgeschwindigkeit nicht ohne das Einverständnis des behandelnden Arztes verändert werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Replagal angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben, dass Sie mehr Replagal angewendet haben, als Sie sollten, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Wenn Sie eine kleinere Menge von Replagal angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben, dass Sie weniger Replagal angewendet haben, als Sie sollten, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Replagal vergessen haben

Wenn Sie eine Infusion vergessen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Replagal abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Replagal nicht ab, ohne Ihren Arzt zu kontaktieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn bei Ihnen eine schwere allergische (anaphylaktoide) Reaktion auftritt, wird die Anwendung von Replagal unverzüglich abgebrochen. Danach muss Ihr Arzt eine geeignete Behandlung einleiten.

Die meisten Nebenwirkungen sind gering bis mäßig. Bei mehr als 1 von 10 Behandelten (Häufigkeit „sehr häufig“) kann eine Reaktion während oder nach einer Infusion von Replagal auftreten (infusionsbedingte Reaktion). Zu diesen Reaktionen gehören Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Müdigkeit, Unsicherheit, Atembeschwerden, Zittern, Husten und Erbrechen. Einige Reaktionen können jedoch ernst sein und eine Behandlung erfordern. Bei Patienten mit Morbus Fabry unter Miteinbeziehung der Herzstrukturen können infusionsbedingte Reaktionen auch kardiale Ereignisse wie Mangel durchblutung des Herzmuskels und Herzversagen einschließen (Häufigkeit „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)). Ihr Arzt kann die Infusion vorübergehend (für 5-10 Min.) unterbrechen, bis die Symptome weggehen, und die Infusion dann fortsetzen. Ihr Arzt kann die Symptome auch mit anderen Arzneimitteln (Antihistaminika oder Corticosteroiden) behandeln. In den meisten Fällen können Sie die Behandlung mit Replagal fortsetzen, auch wenn solche Symptome auftreten.

Liste weiterer Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwellung im Gewebe (z. B. Beine, Arm)
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl oder Schmerzen in den Fingern oder Zehen
- Ohrklingeln
- Herzklopfen
- Halsentzündung
- Bauchschmerzen, Durchfall
- Ausschlag
- Rücken- oder Gliederschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen
- Schmerzen im Brustraum, Erkältungssymptome, Fieber, Übelkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- verändertes Geschmackempfinden beim Essen, längeres Schlafen
- tränende Augen
- vermehrtes Ohrklingeln
- erhöhter Herzschlag, Herzrhythmusprobleme
- erhöhter Blutdruck, niedriger Blutdruck, Gesichtsrötung
- Heiserkeit bzw. Engegefühl im Hals, laufende Nase
- Missempfinden im Bauchbereich
- Akne, rote oder juckende oder fleckige Haut, starkes Schwitzen
- Muskel- und Knochenbeschwerden, Anschwellen der Extremitäten oder der Gelenke
- Überempfindlichkeit
- Engegefühl im Brustraum, vermehrtes Schwächegefühl, Kälte- oder Wärmegefühl, grippeartige Symptome, Beschwerden

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- schwere allergische (anaphylaktische) Reaktion
- anormaler Lidschlussreflex
- erhöhter Herzschlag
- geringe Sauerstoffkonzentration in Ihrem Blut und klebrige Sekretion aus dem Hals
- veränderter Geruchssinn
- Flüssigkeitsansammlung unter der Haut kann zu Schwellung in Körperteilen, einer netzförmigen Verfärbung der Haut, z. B. des Beins führen
- Schweregefühl
- Ausschlag an der Infusionsstelle

Kinder und Jugendliche

Die bei Kindern und Jugendlichen berichteten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen die gleichen wie bei Erwachsenen. Infusionsbedingte Reaktionen (Fieber, Atembeschwerden, Schmerzen im Brustkorb) sowie Schmerzverschlimmerung traten jedoch häufiger auf.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt **über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Replagal aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verw. bis:“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Verfärbungen oder Fremdpartikel.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Replagal enthält

- Der Wirkstoff ist: Agalsidase alfa. Jeder ml Replagal enthält 1 mg Agalsidase alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mononatriumphosphat, Monohydrat (E339), Polysorbat 20 (E432), Natriumchlorid, Natriumhydroxid (E524), Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 „Replagal enthält Natrium“ und „Replagal enthält Polysorbat 20“.

Wie Replagal aussieht und Inhalt der Packung

Replagal ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Das Arzneimittel ist in Durchstechflaschen erhältlich, die 3,5 mg/3,5 ml Agalsidase alfa enthalten. Es ist in Packungsgrößen

zu 1, 4 oder 10 Durchstechflaschen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung

Die Behandlung mit Replagal muss von einem Arzt beaufsichtigt werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry oder anderen erbten Stoffwechselkrankheiten verfügt.

Replagal wird jede zweite Woche in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 40 Minuten verabreicht.

1. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten Replagal-Durchstechflaschen.
2. Verdünnen Sie das Gesamtvolumen des benötigten Replagal-Konzentrats in 100 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung. Es ist unbedingt darauf zu achten, die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen, da Replagal keine Konservierungsmittel oder bakteriostatischen Mittel enthält; die aseptische Technik ist einzuhalten. Nach der Verdünnung sollte die Lösung vorsichtig gemischt, aber nicht geschüttelt werden.
3. Die Lösung sollte vor der Anwendung optisch auf Feststoffteilchen oder Verfärbungen untersucht werden.
4. Verabreichen Sie die Infusionslösung über einen Zeitraum von 40 Minuten über eine intravenöse Leitung mit integriertem Filter. Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, wird empfohlen, die Anwendung so schnell wie möglich zu beginnen. Jedoch wurde die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.
5. Replagal nicht gleichzeitig mit anderen Mitteln über dieselbe intravenöse Leitung infundieren.
6. Die Lösung ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.