

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Replagal 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia sisältää 1 mg agalsidaasi alfa*.

Yksi 3,5 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 3,5 mg agalsidaasi alfaa.

*agalsidaasi alfa on humaaniproteiini α -galaktosidaasi A, joka on tuotettu ihmisen solulinjassa geenitekniikan avulla.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 14,2 mg natriumia per injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Replagal on tarkoitettu pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon potilaille, joilla on vahvistettu diagnoosi Fabryn taudista (α -galaktosidaasi A:n puutos).

4.2 Annostus ja antotapa

Replagal-hoidon täytyy tapahtua sellaisen lääkärin valvonnan alaisena, joka on perehtynyt Fabryn tautia tai muita periytyviä aineenvaihduntahäiriöitä sairastavien potilaiden hoitoon.

Annostus

Replagal annetaan 0,2 mg/painokilo joka toinen viikko 40 minuuttia kestäväällä infuusiolla laskimoon.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Tutkimuksia yli 65-vuotiailla potilailla ei ole tehty eikä annostussuosituksia näille potilaille tällä hetkellä voida antaa, koska lääkkeen turvallisuutta ja tehoa ei vielä ole varmistettu.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annostelun muuttaminen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tarpeellista.

Laaja munuaisvaurio (eGFR-arvo < 60 ml/min) saattaa rajoittaa munuaisvastetta entsyymikorvaushoitoon. Dialyysipotilaista tai munuaissiirteiden saaneista potilaista on käytettävissä niukasti tietoa eikä annostelun muuttamista suositella.

Pediatriset potilaat

Replagal-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0-6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Replagal annoksella 0,2 mg/kg joka toinen viikko saaneille lapsille (7–18-vuotiaat) suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu odottamattomia turvallisuusnäkökohtia (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Infusoi liuos 40 minuuttia kestävän ajanjakson aikana laskimoon käyttäen suodattimella varustettua infuusioletkua.

Älä infusoi Replagal samanaikaisesti samalla laskimoon laitetulla letkulla muiden aineiden kanssa.

Kotona tapahtuvaa Replagal-infuusiohoitoa voidaan harkita potilaille, jotka sietävät infuusioita hyvin. Tällöin infuusion antamisesta voi huolehtia potilasta hoitava henkilö tai potilas itse luotettavan aikuisen läsnä ollessa (itseannostelu). Päätös siitä, voiko potilas siirtyä kotona annettaviin infuusioihin ja/tai infuusioiden antamiseen itse, on tehtävä hoitavan lääkärin arvion ja suosituksen jälkeen.

Hoitavan lääkärin ja/tai sairaanhoitajan on annettava potilaalle ja/tai häntä hoitavalle henkilölle asianmukaista koulutusta ennen itseannosteluun siirtymistä. Kotihoidossa annoksen ja infuusionopeuden pitää pysyä vakiona, eikä niitä saa muuttaa ilman terveydenhuollon ammattilaisen valvontaa. Hoitavan lääkärin on seurattava itseannostelua tiiviisti.

Potilaiden, joilla esiintyy kotona tapahtuvan infuusiohoidon/itseannostelun aikana haittatapahtumia, on välittömästi keskeytettävä infuusio ja hakeuduttava terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon. Seuraavat infuusiot pitää ehkä antaa kliinisessä ympäristössä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioon liittyvät idiosynkraattiset reaktiot

Kliinisissä kokeissa Replagal-hoitoa saaneista aikuispotilaista 13,7 %:lla on esiintynyt infuusioon liittyviä idiosynkraattisia reaktioita. Neljällä tutkimukseen otetusta 17:sta lapsipotilaasta (23,5 %), jotka olivat 7-vuotiaita ja sitä vanhempia, esiintyi vähintään yksi infuusioon liittyvä reaktio 4,5 vuoden hoitajakson aikana (keskimääräinen kesto oli noin 4 vuotta). Kolmella alle 7-vuotiaalla lapsipotilaalla 8:sta (37,5 %) esiintyi vähintään yksi infuusioon liittyvä reaktio keskimääräisen 4,2 vuoden seuranta-ajan aikana. Yleisimpiä vaikutuksia ovat olleet vilunväreet, päänsärky, pahoinvointi, kuume, punoitus ja uupumus. Vakavista infuusioreaktioista on raportoitu melko harvoin; raportoituja oireita ovat pyreksia, puistatus, takykardia, urtikaria, pahoinvointi/oksentelu, angioneuroottinen edeema, johon on

liittynyt puristavaa tunnetta nielussa, hengityksen vinkumista ja kielen turvotusta. Muita infuusioon liittyviä oireita voivat olla huimaus ja hyperhidroosi. Sydänhäiriöiden tarkastelu osoitti, että infuusioreaktiot voivat liittyä toimintahäiriöitä laukaisevaan hemodynaamiseen stressiin potilailla, joilla on jo sydämeen vaikuttava Fabryn tauti.

Infuusioon liittyvät oireet ovat yleensä alkaneet 2–4 kk:n kuluessa Replagal-hoidon aloittamisen jälkeen, vaikka oireiden alkamisesta myöhemmin (vuoden kuluttua) on myös raportoitu. Nämä vaikutukset ovat vähentyneet ajan myötä. Jos lieviä tai keskivaikeita akuutteja infuusioreaktioita ilmenee, lääkärin apua on haettava välittömästi ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä. Infuusio voidaan väliaikaisesti keskeyttää (5–10 minuutin ajaksi) kunnes oireet vähenevät, ja sitten infuusiota voidaan jälleen jatkaa. Lievät ja ohimenevät vaikutukset eivät mahdollisesti vaadi lääkehoitoa tai infuusion keskeyttämistä. Lisäksi suun kautta tai laskimonsisäisesti annettava esilääkitys antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla 1–24 tuntia ennen infuusiota saattaa ehkäistä reaktioiden uusiutumisen potilailla, joille on tarvittu oireenmukaista hoitoa.

Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireitä on raportoitu. Jos vakavia yliherkkyysoireitä tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, Replagalin anto on välittömästi lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava. Akuuttihoitoon voimassa olevia lääketieteellisiä standardeja on noudatettava.

Proteiinin vasta-aineet

Kuten kaikkia proteiinilääkkeitä käytettäessä, potilaille voi kehittyä proteiiniin kohdistuvia vasta-aineita. Matalan titterin IgG-vasta-ainevaste on todettu noin 24 %:lla Replagal-hoitoa saaneista miespotilaista. Niukkojen tietojen perusteella tämä prosentti on todettu pienemmäksi (7 %) pojilla. Näitä IgG-vasta-aineita näytti kehittyvän noin 3–12 kuukauden hoidon jälkeen. Hoidon jatkuttua 12–54 kuukautta 17 % Replagal-hoitoa saaneista potilaista oli edelleenkin vasta-ainepositiivisia kun taas 7 %:lle todettiin kehittyneen immunologinen toleranssi, joka perustui ajan myötä tapahtuneeseen IgG-vasta-aineiden häviämiseen. Jäljellä olevat 76 % potilaista olivat vasta-ainenegatiivisia koko tutkimuksen ajan. Yli 7-vuotiaista lapsipotilaista yhdellä 16:sta todettiin IgG-vasta-aineita agalsidaasi alfaa vastaan. Haittavaikutusten esiintymisen kasvua ei havaittu tässä potilasryhmässä. Alle 7-vuotiaista lapsipotilaista yhdelläkään seitsemästä ei todettu IgG-vasta-aineita agalsidaasi alfaa vastaan. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu erittäin rajoitetulla määrällä potilaita IgE-vasta-aineiden positiivisuutta, johon ei ole liittynyt anafylaksiaa.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Laaja munuaisvaurio voi rajoittaa munuaisten hoitovastetta entsyymikorvaushoitoon mahdollisesti sellaista aikaisempien, patologisten muutosten vuoksi, jotka eivät ole korjattavissa. Näissä tapauksissa munuaistoiminnan menetys pysyy sairauden luonnollisen kulun odotettavissa olevissa rajoissa.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 14,2 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Replagalia ei pidä antaa samanaikaisesti klorokiinin, amiodaronin, benokiinin tai gentamysiinin kanssa, sillä näillä aineilla on kyky estää solunsisäistä α -galaktosidaasin aktiiviteettiä.

Koska α -galaktosidaasi A itse on entsyymi, sen ei katsota aiheuttavan sytokromi P450-entsyymivälitteistä yhteisvaikutusta. Kliinisissä tutkimuksissa neuropaattiseen kipuun käytettäviä lääkevalmisteita (esim. karbamatsepiini, fenytoiini ja gabapentiini) annettiin samanaikaisesti; useimmilla potilailla ei todettu mitään viitteitä yhteisvaikutuksista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On erittäin vähän tietoja Replagalille altistetuista raskauksista. Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että valmisteella olisi suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen, kun altistus on tapahtunut organogeneesin aikana (ks. kohta 5.3). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Replagal ihmisen rintamaitoon. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Urosrotille tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Replagalilla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin raportoidut haittareaktiot ovat olleet infuusion liittyviä reaktioita, joita esiintyi 13,7 %:lla kliinisissä kokeissa Replagal-hoitoa saaneista aikuispotilaista. Useimmat haittavaikutukset vaihtelivat voimakkuudeltaan lievästä kohtalaisiin.

Haittareaktiot taulukon muodossa

Taulukossa 1 luetellaan ne haittareaktiot, joita raportoitiin esiintyneen 344:llä kliinisissä tutkimuksissa Replagalilla saaneella potilaalla, mukaan lukien 21 potilasta, joilla oli aiemmin ollut loppuvaiheen munuaistauti, 30 lapsipotilasta (\leq 18-vuotiaista lapsista) ja 17 naispotilasta, sekä spontaanisesti myyntiintulon jälkeisissä raporteissa. Tiedot on esitetty elinryhmittäin ja esiintyvyyden mukaan (hyvin yleinen \geq 1/10; yleinen \geq 1/100, $<$ 1/10; melko harvinainen \geq 1/1 000, $<$ 1/100). Ne haittareaktiot, joiden esiintyvyys on luokiteltu ”tuntemattomaksi (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)”, on saatu myyntiintulon jälkeisistä spontaaniraporteista. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutuksen esiintyminen yhdellä potilaalla määritellään melko harvinaiseksi ottaen huomioon hoidettujen potilaiden lukumäärä. Yhdellä potilaalla voi esiintyä monia haittareaktioita.

Agalsidaasi alfalla on havaittu seuraavia haittareaktioita:

Elinjärjestelmä- luokka	Haittareaktio			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	perifeerinen edeema			

Taulukko 1				
Elinjärjestelmä- luokka	Haittareaktio			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Hermosto	päänsärky, heitehuimaus, neuropaattinen kipu, vapina, hypestesia, parestesia	makuhäiriö, liikaunisuus	parosmia	
Silmät		kyynelerityksen lisääntyminen	sarveiskalvon refleksi heikentynyt	
Kuulo ja tasapainoelin	tinnitus	tinnituksen pahentuminen		
Sydän	sydämentykytykset	takykardia, eteisvärinä	takyarytmia	sydäniskemia, sydämen vajaatoiminta, kammioperäiset lisälyönnit
Verisuonisto		hypertonia, hypotensio, punoitus		
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	hengenahdistus, yskä, nenänielun tulehdus, nielutulehdus	käheys, puristava tunne nielussa, voimakas nuha	vähentynyt happikylläisyys , lisääntynyt nieluerite	
Ruoansulatus- elimistö	oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ripuli	vatsavaivat		
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma	urtikaria, eryteema, pruritus, akne, hyperhidroosi	angioneuroottinen edeema, livedo reticularis	
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu, kivut raajoissa, lihaskipu, selkäkipu	tuki- ja liikuntaelimistö- vaivat, perifeerinen turvotus, nivelten turvotus	painon tunne	
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys	anafylaktinen reaktio	

Taulukko 1				
Elinjärjestelmä-luokka	Haittareaktio			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	rintakipu, puistatukset, pyreksia, kipu, astenia, uupumus	puristava tunne rintakehässä, uupumuksen pahentuminen, kuumuuden tunne, kylmyyden tunne, influenssan kaltainen sairaus, epämukava tunne, huonovointisuus	ihottumaa injektiopaikassa	

Ks. myös kohta 4.4

Valikoitujen haittareaktioiden kuvaus

Infuusioon liittyviin reaktioihin myyntiintulon jälkeisessä käytössä (ks. myös kohta 4.4) saattaa myös liittyä sydänhäiriöitä, kuten sydämen rytmihäiriöitä (eteisvärinä, kammioperäisiä lisälyönnejä, takyarytmiaa), sydäniskemiaa ja sydämen vajaatoimintaa potilailla, joilla on sydämen rakenteisiin vaikuttava Fabryn tauti. Kaikkein yleisimmät infuusioon liittyvät reaktiot olivat lieviä, ja niitä olivat puistatukset, pyreksia, punoitus, päänsärky, pahoinvointi, hengenahdistus, vapina ja kutina. Infuusioon liittyviä oireita voivat myös olla heitehuimaus, hyperhidroosi, hypotensio, yskä, oksentelu ja väsymys. Yliherkkyyttä, myös anafylaksiaa, on raportoitu

Pediatriset potilaat

Pediatrisista potilaista (lapset ja nuoret) raportoidut lääkehaittavaikutukset olivat yleisesti ottaen samanlaisia kuin aikuisista raportoidut. Infuusioon liittyviä reaktioita (pyreksiaa, hengenahdistusta, rintakipua) ja kivun pahenemista esiintyi kuitenkin useammin.

Muut erityisryhmät

Munuaissairaudesta kärsivät potilaat

Loppuvaiheen munuaissairautta jo ennestään potevien potilaiden raportoimat lääkehaittavaikutukset olivat samanlaiset kuin yleisväestöstä raportoidut.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin korkeintaan 0,4 mg/kg viikoittaisia annoksia, ja niiden turvallisuusprofiili ei eronnut suositellun joka toinen viikko annettavan annoksen 0,2 mg/kg profiilista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuskanava- ja metaboliatuotteet – Entsyymit. ATC-koodi: A16AB03.

Vaikutusmekanismi

Fabryn tauti on lysosomaalinen kertymäsairaus, joka aiheutuu lysosomaalisen entsyymin α -galaktosidaasi A:n vajavaisesta aktiviteetista. Seurauksena on globotriaosilkeramidin (Gb3:n tai GL-3:n, tunnetaan myös nimellä keramiditriheksosidi (CTH)), tämän entsyymin glykosfingolipidisubstraatin, kertyminen tumallisiin soluihin. Agalsidaasi alfa katalysoi Gb3:n hydrolyysin pilkkomalla molekyylin terminaalisen galaktoosijäämän. Tämän entsyymihoidon on osoitettu vähentävän Gb3:n kertymää monissa solutyypeissä, endoteeli- ja parenkymaalisolut mukaan lukien. Agalsidaasi alfa on tuotettu ihmisen solulinjassa ihmisen glykosyloitumisprofiilin aikaansaamiseksi, mikä voi vaikuttaa edullisesti kohdesolun pinnalla olevien mannoosi-6-fosfaattireseptorien kautta tapahtuvaan ottoon solun sisään. Valitsemalla 0,2 mg/kg annos (infusoidaan 40 minuutin aikana) kliinisiin rekisteröintitutkimuksiin oli tarkoitus kyllästä väliaikaisesti mannoosi-6-fosfaattireseptorien kyky sisäistää agalsidaasi alfa maksaan ja sallia entsyymin jakautuminen muiden olennaisten elinten kudoksiin. Tiedot potilaista viittaavat siihen, että tarvitaan vähintään 0,1 mg/kg farmakodynaamisen vasteen saavuttamiseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Replagalin käytön turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa ja avoimissa jatkotutkimuksissa kaikkiaan neljäkymmenellä potilaalla, joilla oli kliinisiin ja biokemiallisiin tutkimuksiin perustuva Fabryn taudin diagnoosi. Potilaille annettiin suositeltu annos Replagalia, joka on 0,2 mg/kg. Kaksikymmentäviisi potilasta oli tutkimuksessa mukana loppuun saakka ja aloitti jatkotutkimuksen. Kuuden hoitokuukauden jälkeen kiputaso laski merkitsevästi ($p=0,021$) Replagal-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna plaseboon Brief Pain Inventory'n mukaan (validoitu kivunmittausasteikko). Tähän liittyi merkitsevää vähenemistä sekä krooniseen neuropaattiseen kipuun käytettävien kipulääkkeiden käytössä että sellaisten päivien lukumäärässä, jolloin kipulääkkeitä käytettiin. Yli 7-vuotiaille pojille tehdystä jatkotutkimuksesta havaittiin kivun vähenemistä 9 ja 12 kuukauden Replagal-hoidon jälkeen verrattuna hoitoa edeltävään perustasoon. Tämä kivun vähenemä säilyi 4 vuotta kestävästä Replagal-hoidon aikana 9 potilaalla (7 – 18-vuotiailla potilailla).

12–18 kuukauden Replagal-hoito paransi elämänlaatua (QoL) mitattuna validoiduilla mittareilla.

Kuuden hoitokuukauden jälkeen Replagal vakiinnutti munuaisten toimintaa verrattuna plaseboryhmässä tapahtuneeseen huononemiseen. Munuaisbiopsianäytteet osoittivat Replagal-hoitoa saavien potilaiden normaalien glomerulusten osuuden merkitsevää lisääntymistä ja niiden glomerulusten osuuden merkitsevää vähenemistä, joissa oli mesangiaalista laajentumista, toisin kuin plaseboa saaneilla potilailla. 12–18 kuukauden ylläpito-hoidon jälkeen Replagal paransi munuaisten toimintaa, mikä laskettiin inuliiniin perustuvalla glomerulusten suodattumisnopeudella $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p=0,030$). Pitempiaikainen hoito (48–54 kuukautta) sai aikaan GFR-arvojen vakiintumisen miespotilaille, joilla oli normaali GFR-arvon perustaso (≥ 90 ml/min/1.73 m²) ja miehillä, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR 60 arvoon < 90 ml/min/1.73 m²). Tämä hoito hidasti myös munuaisfunktion heikkenemistä ja sen etenemistä loppuvaiheen munuaisairauteen Fabryn tautia potevilla miespotilailla, joilla oli vaikeampi munuaisten vajaatoiminta (GFR 30 arvoon < 60 ml/min/1.73 m²).

Toisessa tutkimuksessa 15 sydämen vasemman kammion hypertrofiaa sairastavaa potilasta pysyi 6 kuukauden plasebokontrolloidussa tutkimuksessa loppuun saakka ja aloitti lisätutkimuksen.

Replagal-hoito pienensi kontrolloidussa tutkimuksessa sydämen vasemman kammion massaa 11,5 g magneettikuvauksella (MRI) tutkittuna, kun taas plaseboa saaneiden potilaiden sydämen vasemman kammion massa suurentui 21,8 g. Lisäksi ensimmäisessäkin 25 potilasta käsittävässä tutkimuksessa Replagal pienensi merkitsevästi sydänmassaa 12–18 kuukauden ylläpitohoidon jälkeen ($p < 0,001$). Replagalin käyttöön liittyi myös sydänlihaksen supistumisen paraneminen, keskimääräisen QRS-keston lyheneminen ja samanaikainen väliseinän oheneminen sydämen ultraäänitutkimuksella mitattuna. Kahdella tutkimukseen osallistuneella potilaalla, joilla oli oikeanpuoleinen haarakatkos, johtuminen normalisoitui Replagal-hoidon seurauksena. Myöhemmät avoimet tutkimukset osoittivat sydämen ultraäänitutkimuksessa vasemman kammion massan merkitsevää pientymistä perustasosta sekä mies- että naispuolisilla Fabryn tautia sairastavilla potilailla 24–36 kuukautta kestävä Replagal-hoidon aikana. Ultraäänitutkimuksessa todettu vasemman kammion massan pientyminen sekä mies- että naispuolisilla Fabryn tautia sairastavilla potilailla 24–36 kuukautta kestävä Replagal-hoidon aikana liittyi merkittävään oireiden paranemiseen, mikä mitattiin NYHA- ja CCS-luokituksella. Tutkittavat olivat Fabryn tautia sairastavia potilaita, joilla lähtötilanteessa oli vaikea sydämen vajaatoiminta tai angina pectoris-oireita.

Plaseboon verrattuna Replagal-hoito vähensi myös Gb3:n kertymää. Ensimmäisten 6 kuukauden hoidon jälkeen havaittiin noin 20–50 % keskimääräinen väheneminen plasman, virtsan sedimentin, maksan, munuaisten ja sydämen biopsianäytteissä. 12–18 hoitokuukauden jälkeen todettiin 50–80 %:n väheneminen plasman sekä virtsan sedimentin näytteissä. Aineenvaihduntavaikutuksiin liittyi myös kliinisesti merkittävää painon nousua, hikoilun lisääntymistä ja lisääntynyttä energiaa. Replagalin kliinisten vaikutusten mukaisesti entsyymihoito vähensi Gb3:n akkumulaatiota monissa solutyypeissä, mukaan lukien munuaisten glomerulaariset ja tubulaariset epiteelisolut, munuaisten kapillaariset endoteelisolut (sydämen ja ihon kapillaarisia endoteelisoluja ei tutkittu) ja sydänlihassolut. Fabryn tautia potevilla pojilla plasman Gb3 väheni 40–50 % kuuden kuukauden Replagal-hoidon jälkeen annoksella 0,2 mg/kg. Vähenemä säilyi yhteensä 4 vuoden hoidon jälkeen 11 potilaalla.

Kotona tapahtuvaa Replagal-infuusiota voidaan harkita potilaille, jotka sietävät infuusionsa hyvin.

Pediatriset potilaat

Fabryn tautia potevilla ≥ 7 -vuotiailla pojilla runsas suodattuminen saattaa olla ensimmäinen merkki taudin vaikuttamisesta munuaisiin. Normaalista poikkeavien eGFR-arvojen pienenemistä havaittiin 6 kuukauden sisällä Replagal-hoidon aloittamisen jälkeen. Vuoden kestävä agalsidaasi alfa-hoidon jälkeen annoksella 0,2 mg/kg joka toinen viikko poikkeavan korkea eGFR-arvo pieneni arvosta $143,4 \pm 6,8$ arvoon $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1.73 m² tässä alaryhmässä, ja nämä eGFR-arvot vakiintuivat normaalille alueelle 4 vuoden Replagal-hoidon aikana annoksella 0,2 mg/kg samoin kuin niiden potilaiden eGFR-arvot, joilla ei ollut runsasta suodattumista.

Yli seitsemänvuotiailla pojilla sydämen sykevaihtelu poikkesi normaalista perustasolla ja parani 6 kuukauden Replagal-hoidon jälkeen 15 pojalla. Paraneminen säilyi 9 pojalla koko 6,5 vuoden Replagal-hoidon aikana annoksella 0,2 mg/kg avoimessa pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa. Yhdeksällä pojalla, joilla yksilöllinen sydämen vasemman kammion massa (LVMI) suhteutettuna pituuteen^{2,7} oli perustasolla normaaleissa rajoissa lapsille (< 39 g/m^{2,7} pojilla), sydämen vasemman kammion massa pysyi vakaana tasolla, joka oli vasemman kammion hypertrofian (LVH) kynnyksen alapuolella koko 6,5 vuoden hoidon ajan. Toisessa 14:lle yli 7-vuotiaalle potilaalle suoritettussa tutkimuksessa sydämen sykevaihtelua koskevat tulokset olivat yhdenmukaisia aikaisempien havaintojen kanssa. Tässä tutkimuksessa vain yhdellä potilaalla oli perustasolla vasemman kammion hypertrofia ja se pysyi vakaana ajan myötä.

0–7-vuotiaista potilaista niukat tiedot eivät viittaa erityisiin turvallisuusongelmiin.

Tutkimus potilailla, jotka vaihtavat agalsidaasi beeta-lääkityksen Replagaliin (agalsidaasi alfa)

Avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa hoidettiin korkeintaan 30 kuukauden ajan 100 potilasta [jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa ($n=29$) tai joita oli hoidettu aiemmin agalsidaasi beetalla ja jotka vaihtoivat Replagaliin ($n=71$)]. Analyysissä todettiin, että vaikeita

haittavaikutuksia oli raportoitu 39,4 prosentilla agalsidaasi beetasta vaihtaneista potilaista verrattuna 31,0 prosenttiin niistä potilaista, jotka eivät olleet saaneet hoitoa ennen tutkimukseen osallistumista. Agalsidaasi beetasta Replagaliin vaihtaneiden potilaiden turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen muun kliinisen kokemuksen kanssa. Infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi 9 potilaalla ryhmässä, joka ei aiemmin ollut saaneet hoitoa, (31,0 %) verrattuna 27 potilaaseen ryhmässä, joka vaihtoi hoitonsa (38,0 %).

Tutkimus erilaisilla annostuksilla

Avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja keskimääräisessä vasemman kammion massaindeksin muutoksessa perustasosta tai muissa päätapahtumissa (sydämen toiminnan tila, munuaisten toiminta ja farmakodynaaminen aktiviteetti) niiden aikuispotilaiden, joita hoidettiin 52 viikon ajan annoksella 0,2 mg/kg laskimoon joka toinen viikko (n=20), ja niiden potilaiden välillä, joita hoidettiin annoksella 0,2 mg/kg viikoittain (n=19). Kussakin hoidetussa ryhmässä vasemman kammion massaindeksi pysyi stabiilina tutkimuksessa käytetyn hoitokauden ajan. Vakavien haittavaikutusten kokonaisesiintymä kunkin hoitoryhmän osalta ei osoittanut mitään ilmeistä annostuksen vaikutusta eri hoitoryhmien vakavien haittavaikutusten profiiliin.

Immunogeenisyys

Agalsidaasi alfan vasta-aineiden ei ole todettu liittyvän mihinkään kliinisesti merkittävään käytön turvallisuutta (esim. infuusioreaktiot) tai tehoa koskevaan vaikutukseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuisille miespotilaille annettiin yksi annos 0,007–0,2 mg entsyymiä potilaan painokiloa kohti 20–40 minuutin pituisilla infuusioilla laskimoon. Naispotilaat saivat 0,2 mg entsyymiä painokiloa kohti 40 minuutin pituisilla infuusioilla. Farmakokineettiset ominaisuudet olivat annoksen suuruudesta riippumattomia. Yhden laskimonsisäisen 0,2 mg/kg:n annoksen jälkeen agalsidaasi alfalla oli kaksivaiheinen jakautuvuus- ja eliminaatioprofiili verenkierrosta. Farmakokineettiset parametrit eivät eronneet merkitsevästi toisistaan mies- ja naispotilaiden välillä. Eliminaation puoliintumisajat olivat 108 ± 17 minuuttia miesten ja 89 ± 28 minuuttia naisten elimistössä, ja jakautumistilavuus oli noin 17 % kehon painosta molemmilla sukupuolilla. Kehon painoon nähden normalisoitunut puhdistuma oli 2,66 ml/min/kg miesten ja 2,10 ml/min/kg naisten elimistössä. Koska agalsidaasi alfan farmakokineettiset parametrit ovat samanlaiset miesten ja naisten elimistössä, myös kudosten ja elinten kudostilavuuden oletetaan myös olevan sama sukupuolesta riippumatta.

Kuuden kuukauden Replagal-hoidon jälkeen 28:sta miespotilaasta 12:lla todettiin farmakokinetiikan muuttumista sekä puhdistuman ilmeistä paranemista. Nämä muutokset liittyivät agalsidaasi alfan matalan tiitterin vasta-aineiden kehittymiseen, mutta kliinisesti merkitseviä vaikutuksia turvallisuuteen tai tehokkuuteen ei ollut havaittavissa tutkituissa potilaissa.

Fabryn tautia sairastavilta miehiltä ennen antoa ja annon jälkeen tehtyjen maksabiopsioiden analyysiin perustuen kudoksen puoliintumisajan arvioidaan ylittävän 24 tuntia, ja entsyymien maksakertymän arvioidaan olevan 10 % annetusta annoksesta.

Agalsidaasi alfa on proteiini. Sen ei odoteta sitoutuvan proteiineihin. On odotettavissa, että sen metabolinen pilkkoutuminen tapahtuu kuten muillakin valkuaisaineilla, nimittäin peptidien hydrolyysin avulla. Agalsidaasi alfalla ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Agalsidaasi alfan munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation katsotaan olevan vähäistä, sillä heikentynyt munuaisfunktio ei muuta farmakokineettisiä parametreja.

Maksan vajaatoiminta

Koska metabolismin odotetaan tapahtuvan peptidien hydrolyysin avulla, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan agalsidaasi alfan farmakokinetiikkaan kliinisesti merkitsevällä tavalla.

Pediatriset potilaat

Kun lapsille (iältään 7–18-vuotiaita) annettiin Replagalia 0,2 mg/kg, aine poistui verenkierrosta nopeammin kuin aikuisten elimistöstä. Keskimääräinen Replagalin puhdistuma 7–11-vuotiaiden lasten elimistössä oli 4,2 ml/min/kg, 12–18-vuotiaiden nuorten elimistössä 3,1 ml/min/kg ja aikuisten elimistössä 2,3 ml/min/kg. Farmakodynaamiset tiedot viittaavat siihen, että 0,2 mg/kg Replagal-annoksella plasman Gb3-arvojen pieneneminen on suurin piirtein sama nuorten ja lasten elimistössä (ks. kohta 5.1).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Genotoksista tai karsinogeenista potentiaalia ei ole odotettavissa. Hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta arvioivat tutkimukset rotta- ja kaniininaarilla eivät ole osoittaneet vaikutusta raskauteen tai sikiön kehitykseen. Ennen synnytystä tapahtuvaa, sen aikaista tai sen jälkeistä kehitystä ei ole tutkittu. Ei ole tietoa siitä, läpäiseekö Replagal istukan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaatti, monohydraatti
Polysorbaatti 20
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Käyttöön otetun valmiste on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 24 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Muut säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä yleensä ylitä 24 tuntia 2 – 8 °C lämpötilassa, ellei käyttövalmiiksi laimentamista ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

3,5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten 5 ml:n injektiopullossa (1 tyyppin lasia), jossa on tulppa (fluoresiinillä päällystettyä butyyli-kumia), yksiosainen suljin (alumiinia) ja repäisykorkki. Pakkauskoot: 1, 4 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

- Laske tarvittava annos ja Replagal-injektiopullojen lukumäärä.
- Annosta saa muuttaa ainoastaan hoitavan lääkärin määräyksestä.
- Laimenna koko tarvittava määrä Replagal-konsentraattia 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta. Valmiiden liuosten steriiliydestä täytyy huolehtia, sillä Replagal ei sisällä säilöntäaineita eikä bakteriostaattisia aineita; aseptista antotekniikkaa täytyy noudattaa. Laimentamisen jälkeen liuos sekoitettava varovasti, mutta pulloa ei saa ravistella.
- Koska liuos ei sisällä säilöntäaineita, suositellaan infuusion aloittamista mahdollisimman pian liuoksen laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.3).
- Ennen käyttöä on tarkistettava silmämääräisesti, että valmiissa liuoksessa ei ole hiukkasia ja se ei ole värjäätynyt.
- Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/189/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03 elokuu 2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28 heinäkuu 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on määritelty Euroopan unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen ja päivitetyn riskienhallintasuunnitelman päivämäärät ovat samat, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa Replagalin itseannostelua koskevan koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineistä, jakelukanavista ja kaikista muista ohjelmaan liittyvistä näkökohdista.

Replagalin käyttöä koskevan koulutusmateriaalin tarkoitus on antaa ohjeita siitä, miten hallita infuusioon liittyvien reaktioiden ja lääkitysvirheiden riskejä, jotka johtuvat itseannostelusta/koti-infuusiosta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Replagal on markkinoilla, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla/potilaiden hoitajilla, joiden odotetaan määräävän, luovuttavan tai käyttävän Replagalia, on pääsy seuraavaan koulutuspakettiin/heille annetaan se:

- terveydenhuollon ammattilaisen opas Replagalin itseannostelusta;
- potilaan/potilaan hoitajan/terveydenhuollon ammattilaisen opas Replagalin itseannostelusta;

Terveydenhuollon ammattilaisen oppaan Replagalin itseannostelusta pitää sisältää seuraavat keskeiset osat:

- Tarkistuslista potilaan kelpoisuuden määrittämiseksi ennen koti-infuusion itseannostelun aloittamista.
 - Potilaalla on ollut riittävä määrä peräkkäisiä hyvin siedettyjä infuusioita (ei infuusioon liittyviä reaktioita) klinikalla.
 - Potilas on lääketieteellisesti vakaa.
 - Potilas on aiemmin noudattanut infuusioaikataulua.
 - Potilas on suostunut saamaan Replagalia kotona.
 - Potilas ja/tai hänen hoitaja on saanut koulutusta asiaan liittyvistä riskeistä, mahdollisista komplikaatioista ja vaatimuksista pitää yllä avointa yhteyttä hoitavaan lääkäriin, mukaan lukien hätätilanteen yhteystiedot.
 - Potilas ja/tai hänen hoitaja vaikuttavat riittävästi koulutetuilta ja tietoisilta itseannostelun riskeistä.
 - Potilaan koti on turvallinen (puhdas, hygieeninen, säilytystilat tarvikkeille, lääkkeille ja hätätilanteen lääkkeille) ja asianmukaisesti varustettu.
 - On luotu nopeat ja luotettavat viestintätoimenpiteet ongelmien esiintymisen varalta.
- Terveydenhuollon ammattilaisen on varmistettava, että lääkkeet on määrätty ja että ne ovat tarvittaessa helposti saatavilla hätätilanteessa esiintyvien riskien vähentämiseksi, ja että potilas/potilaan hoitaja tietää, miten niitä käytetään.
- On tärkeää, että potilaalla on aina lähistöllä hoitaja tai luotettava aikuinen, joka pystyy tarvittaessa hälyttämään sinut, hoitavan lääkärin tai ensihoidon.
- Annetaan potilaalle/potilaan hoitajalle yksityiskohtaista koulutusta siitä miten infuusioon liittyvät reaktiot, yliherkkyysoireet, lääkitysvirheet ja haittavaikutukset tunnistetaan ja hoidetaan.

- Annetaan potilaalle/potilaan hoitajalle yksityiskohtaista koulutusta Replagalin antoon liittyvistä toimenpiteistä sekä annostuksesta ja infuusionopeudesta, jotka on merkittävä infuusiopäiväkirjaan.
- Korostetaan, että potilaan/potilaan hoitajan on ilmoitettava sinulle, hoitavalle lääkärille, kaikista infuusion aikana ja sen jälkeen tapahtuneista tapahtumista ja päivitettävä infuusiopäiväkirjaa.
- Infuusiopäiväkirjaa on käytettävä edestakaisen viestinnän välineenä koko Replagalin itseannostelun ajan.

Potilaan/potilaan hoitajan/terveydenhuollon ammattilaisen oppaan Replagalin itseannostelusta pitää sisältää seuraavat keskeiset osat:

- On tärkeää, että potilaalla on aina lähistöllä hoitaja tai luotettava aikuinen, joka pystyy tarvittaessa hälyttämään hoitavan lääkärin tai ensihoidon
- Kuvaus Replagalin oikeasta valmistelu- ja antotekniikasta, mukaan lukien asianmukainen aseptinen tekniikka.
- Lääkärin määräämän annostelun ja infuusionopeuden noudattamisen tärkeys.
- Kaikkien lääkärin määräämien esilääkkeiden tai infuusioreaktion hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden on oltava saatavilla kotona. Kaikkien esilääkitystä tai infuusioon liittyvien vakavien reaktioiden hoitoa koskevien ohjeiden noudattamisen tärkeys.
- Tietoa infuusioon liittyviin reaktioihin liittyvistä merkeistä ja oireista ja suositelluista toimista haittavaikutusten hallitsemiseksi, kun oireita ilmenee.
- Infuusiopäiväkirjaa on käytettävä suositeltujen Replagal-infuusioiden kirjaamiseen ja potilaan terveydentilan säännöllisen seuraamisen helpottamiseen, jotta voidaan dokumentoida kaikki valmisteen infuusioon liittyvät reaktiot, mukaan lukien allergiatyypiset yliherkkyysoireet ennen infuusiota, infuusion aikana tai infuusion jälkeen sekä kaikki mahdolliset lääkitysvirheet.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS / 3,5 ML INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Replagal 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
agalsidaasi alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 3,5 mg agalsidaasi alfaa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumdivetyfosfaatti, monohydraatti
polysorbaatti 20
natriumkloridi
natriumhydroksidi
injektionesteisiin käytettävä vesi
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 x 3,5 ml per injektiopullo, infuusiokonsentraatti, liuosta varten
4 x 3,5 ml per injektiopullo, infuusiokonsentraatti, liuosta varten
10 x 3,5 ml per injektiopullo, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO, JOSSA 3.5 ML VALMISTETTA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Replagal 1 mg/ml steriili konsentraatti
agalsidaasi alfa
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3.5 ml

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Replagal 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten agalsidaasi alfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Replagal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Replagalia
3. Miten Replagalia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Replagalin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Replagal on ja mihin sitä käytetään

Replagalin vaikuttava aine on agalsidaasi alfa (1 mg/ml). Agalsidaasi alfa on ihmisen oman entsyymin α -galaktosidaasin muoto. Se on valmistettu käynnistämällä solujen α -galaktosidaasi A -geeni. Sen jälkeen entsyymi poistetaan soluista ja siitä valmistetaan steriili infuusiokonsentraatti liuosta varten.

Replagalia käytetään sellaisten aikuispotilaiden hoitoon kuin myös nuorten ja yli 7-vuotiaiden lasten hoitoon, joilla on vahvistettu Fabryn taudin diagnoosi. Sitä käytetään pitkäaikaisena entsyymin korvaushoitona, kun entsyymiä ei ole kehossa tai sen pitoisuus on normaalia pienempi, kuten Fabryn taudissa.

Replagal vähentää 6 kuukauden hoidon jälkeen merkittävästi kipua potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin. Replagal vähentää vasemman kammion massaa hoitoa saaneilla potilailla verrattuna potilaisiin, joita on hoidettu lumelääkkeellä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että taudin oireet ovat paranemassa tai tauti on tulossa stabiiliksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Replagalia **Sinulle ei pidä antaa Replagalia**

- jos olet allerginen agalsidaasi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Replagalin käyttöä.

Jos havaitset jonkin näistä haittavaikutuksista infuusiosi aikana tai sen jälkeen, tulisi sinun kertoa siitä heti lääkärillesi:

- korkea kuume, vilunväreet, hikoilu, sydämen tiheälyöntisyys
- oksentelu

- pyörrytys
- nokkosihottuma
- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai nielun turvotus, mikä voi aiheuttaa nielemis- ja hengitysvaikeuksia.

Lääkärisi saattaa keskeyttää infuusion väliaikaisesti (5 – 10 minuutin ajaksi) kunnes oireet häviävät, ja infuusiota jatketaan sen jälkeen.

Lääkärisi saattaa myös hoitaa oireita muilla lääkkeillä (antihistamiineilla tai kortikosteroideilla). Useimmiten sinulle voidaan edelleen antaa Replagalia, vaikka näitä oireita esiintyisikin.

Jos sinulla esiintyy vakavia allergisia (anafylaksiatyyppisiä) reaktioita, Replagalin anto lopetetaan välittömästi ja asiaankuuluva hoito aloitetaan lääkärisi toimesta.

Jos Replagal-hoito saa kehosi tuottamaan vasta-aineita, ei se estä Replagalin tehoa, ja vasta-aineet saattavat hävitä ajan myötä.

Jos sinulla on pitkälle edennyt munuaissairaus, saatat huomata, että Replagal-hoidolla on rajallinen vaikutus munuaisiisi. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Replagalia.

Lapset

Kokemukset 0-6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ovat rajallisia ja tämän vuoksi ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Muut lääkevalmisteet ja Replagal

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät klorokiinia, amiodaronia, benokiinia tai gentamysiiniä. On olemassa teoreettinen riski, että agalsidaasi alfan aktiiviteetti vähenee.

Raskaus ja imetys

Kliiniset tiedot hyvin pienestä määrästä Replagalille altistettuja raskauksia eivät ole osoittaneet haitallisia vaikutuksia äitiin eivätkä vastasyntyneeseen.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa ja käyttää koneita Replagal-hoidon aikana.

Replagal sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 14,2 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektioipullo. Tämä vastaa 0,7 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Kirjaaminen

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on terveydenhuollon ammattilaisen dokumentoitava annetun valmisteiden nimi ja eränumero selkeästi. Jos olet epävarma, käänny hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.

3. Miten Replagalia annetaan

Tätä lääkettä antaa ja sen käyttöä valvoo asianmukaisesti koulutettu henkilökunta, joka myös laskee sinulle kuuluvan annoksen. Lääkärin valvonnassa Replagalin voi annostella myös itse (joko sinä tai sinua hoitava henkilö) hoitavan lääkärin ja/tai sairaanhoitajan antaman asianmukaisen koulutuksen jälkeen. Itseannostelu on toteutettava luotettavan aikuisen läsnä ollessa.

Suositteltu annos on 0,2 mg:n infuusio kehon painokiloa kohti. Tämä on noin 14 mg tai 4 injektio-pulloa (lasipulloa) Replagalia keskikokoiselle (70 kg) henkilölle.

Käyttö lapsille ja nuorille

7–18-vuotiaille lapsille voidaan käyttää annosta 0,2 mg/kg joka toinen viikko.

Lapsilla ja nuorilla saattaa esiintyä todennäköisemmin infuusion liittyvä reaktio kuin aikuisilla. Kerro lääkärille, jos havaitset haittavaikutuksia infuusion aikana.

Antotapa

Replagal on laimennettava 9 mg/ml:aan (0,9 %) natriumkloridiliuosta ennen käyttöä. Laimennuksen jälkeen Replagal annetaan laskimoon, yleensä käsivarren laskimoon.

Infuusio annetaan joka toinen viikko.

Jokaisella hoitokerralla Replagalin anto laskimoosi kestää vähintään 40 minuuttia. Hoitoasi valvoo Fabryn taudin hoitoon perehtynyt lääkäri.

Itseannostelussa Replagalin annosta tai infuusion antonopeutta ei saa muuttaa ilman hoitavan lääkärin lupaa.

Jos käytät enemmän Replagalia kuin sinun pitäisi

Jos epäilet käyttäneesi enemmän Replagalia kuin sinun pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos käytät vähemmän Replagalia kuin sinun pitäisi

Jos epäilet käyttäneesi vähemmän Replagalia kuin sinun pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Replagalia

Jos sinulta on jäänyt Replagal-infuusio väliin, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos lopetat Replagalin käytön

Älä lopeta Replagalin käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos saat vakavan allergisen reaktion (anafylaktoidityyppisen), Replagalin antaminen keskeytetään välittömästi ja lääkäri aloittaa asianmukaisen hoidon.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Useammalla kuin yhdellä kymmenestä potilaasta (yleisyys ”hyvin yleinen”) voi esiintyä reaktio Replagal-infuusion aikana tai sen jälkeen (infuusioon liittyvä reaktio). Näitä reaktioita ovat vilunväreet, päänsärky, pahoinvointi, kuume, väsymys, horjahtelu, hengitysvaikeudet, vapina, yskä ja oksentelu. Jotkut niistä voivat kuitenkin olla vakavia ja vaatia hoitoa. Infuusioon liittyviä reaktioita, jotka koskevat sydänlihaksen iskemiaa ja sydämen vajaatoimintaa, saattaa esiintyä sellaisilla Fabryn tautia sairastavilla potilailla, joilla tautiin liittyy sydämen rakenne (yleisyys ”tuntematon” ((koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)). Lääkäri saattaa keskeyttää infuusion väliaikaisesti (5 – 10 min) kunnes oireet häviävät ja aloittaa sitten infuusion uudestaan. Lääkäri voi myös hoitaa oireita muilla lääkkeillä (antihistamiinit tai kortikosteroidit). Useimmiten sinulle voidaan edelleen antaa Replagalia, vaikka näitä oireita esiintyisikin.

Luettelo muista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin 1:llä henkilöllä 10:stä

- kudosten turvotus (esim. jaloissa, käsivarsissa)
- pistely, tunnottomuus tai kipu sormissa tai varpaissa
- korvien soiminen
- sydämentykytys
- kurkkukipu
- vatsakipu, ripuli
- ihottuma
- kipua selässä tai raajoissa, lihaskipu, nivelkipu
- rintakipu, vilustumisoireet, kuume, pahoinvointi

Yleiset: saattaa esiintyä korkeintaan 1:llä henkilöllä 10:stä

- ruoan maun muutokset, liikaunisuus
- silmien vuotaminen
- korvien lisääntynyt soiminen
- nopeutunut pulssi, sydämen rytmihäiriöt
- verenpaineen nousu, alhainen verenpaine, kasvojen punoitus
- käheys, kireä tunne nielussa, vuotava nenä
- vatsavaivat
- akne, punainen, kutiava tai pilkullinen iho, voimakas hikoilu
- epämukavuuden tunne lihaksissa ja luustossa, raajojen tai nivelten turvotus
- yliherkkyys
- puristava tunne rintakehässä, lisääntynyt energian puutteen tunne, kylmän tai kuumun tunne, influenssan kaltaiset oireet, epämukava tunne

Melko harvinaiset: saattaa esiintyä korkeintaan 1:llä henkilöllä 100:sta

- vakava allerginen (anafylaktinen) reaktio
- epänormaali silmien räpytysrefleksi
- nopeutunut pulssi
- veren alhainen happipitoisuus ja nielun limamaiset eritteet
- hajuaistin muutokset
- nesteen kertyminen ihon alle voi aiheuttaa kehon osien turvotusta, ihon pitsimäinen värjäytyminen esim. jaloissa
- painon tunne
- ihottuma injektio paikassa

Lapset ja nuoret

Lapsilla ilmoitetut haittavaikutukset olivat yleensä samanlaisia kuin aikuisilla. Infuusioon liittyviä reaktioita (kuume, hengitysvaikeudet, rintakipu) ja pahentunutta kipua esiintyi kuitenkin useammin.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Replagalin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Älä käytä lääkettä, jos huomaat, että se on värjäntynyt tai se sisältää hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Replagal sisältää

- Vaikuttava aine on agalsidaasi alfa. Yksi ml Replagalia sisältää 1 mg agalsidaasi -alfaa.
- Muut aineet ovat: Natriumdivetyfosfaatti, monohydraatti
Polysorbaatti 20
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Replagal sisältää natriumia. Katso kohta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Replagal on infuusiokonsentraatti liuosta varten. Lääkkeesi on saatavana injektiopulloissa, jotka sisältävät 3,5 mg/3,5 ml agalsidaasi alfaa. Saatavana on pakkauskokoja 1, 4 tai 10 injektiopullon laatikko. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttö-, käsittely- ja hävitysohjeet

Replagal-hoidon täytyy tapahtua sellaisen lääkärin valvonnan alaisena, joka on perehtynyt Fabryn tautia tai muita periytyviä aineenvaihduntahäiriöitä sairastavien potilaiden hoitoon.

Replagalina annetaan 0,2 mg/painokilo joka toinen viikko 40 minuuttia kestäväällä infuusiolla laskimoon.

1. Laske tarvittava annos ja Replagal-injektiopullojen tarvittava lukumäärä.

2. Laimenna tarvittava kokonaismäärä Replagal-tiivistettä 100 ml:aan 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 % w/v). Näin valmistettujen liuosten steriiliydestä täytyy huolehtia, sillä Replagal ei sisällä mitään säilöntäainetta eikä bakteerien lisääntymistä estävää ainetta. Aseptiikkaa täytyy tarkkailla. Laimennettua liuosta täytyy sekoittaa varovasti, mutta sitä ei saa ravistella.
3. Liuos on tarkistettava visuaalisesti ennen antoa, ettei siinä ole hiukkasia tai ettei se ole värjäätynyt.
4. Anna liuos 40 minuuttia kestäväällä infuusiolla laskimoon. Käytä suodattimella varustettua infuusioletkua. Koska infuusioliuos ei sisällä säilöntäainetta, infuusio suositellaan aloitettavaksi mahdollisimman pian. Laimennetun liuoksen on kuitenkin osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 24 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa.
5. Älä infusoi Replagalia laskimoon yhtäikää samalla letkulla muiden aineiden kanssa.
6. Vain kertakäyttöön. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.