

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Replagal 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg agalzydazy alfa*.
Fiolka zawierająca 3,5 ml koncentratu zawiera 3,5 mg agalzydazy alfa.

* agalzydaza alfa jest ludzkim białkiem α -galaktozydazą A wytwarzaną techniką inżynierii genetycznej w hodowli komórek ludzkich.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 14,2 mg sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Replagal jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Replagal powinien prowadzić lekarz z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi.

Dawkowanie

Replagal jest podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, w infuzji dożylniej trwającej około 40 minut.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat i obecnie nie można ustalić sposobu dawkowania u tych pacjentów, gdyż nie zbadano bezpieczeństwa i skuteczności leku w tych grupach chorych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Obecność rozległego uszkodzenia nerek (eGFR <60 ml/min.) może ograniczać odpowiedź nerek na enzymatyczną terapię zastępczą. Dostępne dane dotyczące dializowanych pacjentów lub pacjentów po transplantacji nerek są ograniczone. Nie zaleca się modyfikacji dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Replagal u dzieci w wieku od 0 do 6 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Podczas badań klinicznych prowadzonych u dzieci (w wieku 7-18 lat), które otrzymywały produkt leczniczy Replagal w dawce 0,2 mg/kg mc., nie wystąpiły nieoczekiwane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawać roztwór do infuzji przez 40 minut, używając dostępu dożylnego z filtrem.

Nie podawać produktu Replagal jednocześnie z innymi lekami przez ten sam dostęp dożylny.

W przypadku pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje, można rozważyć podawanie infuzji produktu Replagal w warunkach domowych oraz podawanie przez pacjenta w obecności odpowiedzialnej osoby dorosłej lub przez opiekuna pacjenta (samodzielne podawanie). Decyzja o zmianie na podawanie infuzji w warunkach domowych i (lub) samodzielnym podawaniu powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego po dokonaniu oceny i przekazaniu zaleceń.

Przed rozpoczęciem samodzielnego podawania, lekarz prowadzący i (lub) pielęgniarka powinni zapewnić pacjentowi i (lub) opiekunowi odpowiednie szkolenie. Dawka i szybkość podawanej w warunkach domowych infuzji powinny pozostać stałe i nie należy ich zmieniać bez nadzoru pracownika opieki zdrowotnej. Samodzielne podawanie powinno być ściśle monitorowane przez lekarza prowadzącego.

Każdy pacjent, u którego wystąpią działania niepożądane podczas podawania infuzji w warunkach domowych lub samodzielnego podawania, musi natychmiast przerwać infuzję i zwrócić się o pomoc do fachowego personelu medycznego. Kolejne infuzje mogą wymagać wykonania w warunkach szpitalnych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje idiosynkratyczne związane z podaniem infuzji

U 13,7 % dorosłych pacjentów leczonych produktem Replagal podczas badań klinicznych występowały objawy nadwrażliwości typu alergicznego związane z podaniem infuzji. U czterech z 17 (23,5 %) pacjentów pediatrycznych w wieku ≥ 7 lat włączonych do badań klinicznych wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z podaniem infuzji w trakcie okresu leczenia obejmującego

4,5 roku (średni czas trwania leczenia wynosi około 4 lat). U trzech z 8 (37,5 %) pacjentów pediatrycznych w wieku <7 lat wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z podaniem infuzji w trakcie średniego okresu obserwacji wynoszącego 4,2 roku. Najczęstszymi objawami były dreszcze, ból głowy, nudności, gorączka, zaczerwienienie twarzy i zmęczenie. Ciężkie reakcje związane z podaniem infuzji występowały niezbyt często: zgłaszano objawy takie jak gorączka, dreszcze, częstoskurcz, wysypka, nudności/wymioty, obrzęk naczynioruchowy z uczuciem ucisku w gardle, świst oddechowy i opuchnięcie języka. Inne objawy związane z podaniem infuzji mogą obejmować zawroty głowy i nadmierne pocenie się. Przegląd zdarzeń sercowych wykazał, że reakcje związane z podaniem infuzji mogą być powiązane ze stresem hemodynamicznym uruchamiającym zdarzenia sercowe u pacjentów z istniejącymi wcześniej sercowymi objawami choroby Fabry'ego.

Początek występowania objawów związanych z podaniem infuzji miał miejsce najczęściej 2-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia produktem Replagal, jednak sporadycznie zgłaszano również późniejszy początek występowania objawów (po roku). Objawy zmniejszały się wraz z upływem czasu. Jeśli wystąpią łagodne lub umiarkowane odczyny w trakcie podawania infuzji, należy natychmiast podać odpowiednie postępowanie. Infuzję można chwilowo przerwać (5 do 10 minut) aż do ustąpienia objawów, po czym można ją wznowić. Łagodne i przemijające objawy mogą nie wymagać leczenia lub przerwania infuzji. Ponadto podanie doustnie lub dożylnie przed rozpoczęciem podawania produktu Replagal środków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów na 1 – 24 godziny przed infuzją może zapobiec wystąpieniu objawów w przypadkach, w których konieczne było leczenie objawowe.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości lub anafilaktyczne, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Replagal i podjąć odpowiednie leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych leczenia w nagłych przypadkach.

Przeciwciała przeciwko białku

Podobnie jak w przypadkach innych produktów leczniczych zawierających białko, u pacjentów mogą pojawić się przeciwciała przeciwko białkom. U około 24 % mężczyzn leczonych produktem Replagal zaobserwowano niskie miano powstających przeciwciał IgG. Na podstawie ograniczonych danych stwierdzono, że ten odsetek jest mniejszy (7 %) w populacji dzieci i młodzieży płci męskiej. Przeciwciała IgG powstały po około 3-12 miesiącach leczenia. Po 12 miesiącach do 54 miesięcy leczenia produktem Replagal u 17 % pacjentów nadal wykrywano przeciwciała. Natomiast u 7 % pacjentów, u których wykryto przeciwciała wykazano wytworzenie się tolerancji immunologicznej, na podstawie zniknięcia mian przeciwciał IgG w czasie leczenia. U pozostałych 76 % pacjentów nie wykrywano przeciwciał przez cały okres leczenia. U pacjentów pediatrycznych w wieku > 7 lat u 1 na 16 pacjentów płci męskiej w trakcie trwania badania stwierdzono obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko agalzydazie alfa. W przypadku tego pacjenta nie wykryto nasilenia działań niepożądanych. U pacjentów pediatrycznych w wieku < 7 lat u 0 na 7 pacjentów płci męskiej stwierdzono obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko agalzydazie alfa. W trakcie badań klinicznych u bardzo ograniczonej liczby pacjentów zgłaszano wyniki dodatnie dotyczące obecności przeciwciał IgE, niezwiązanej z reakcją anafilaktyczną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku ciężkiego uszkodzenia nerek odpowiedź nerek na enzymatyczną terapię zastępczą może być ograniczona, prawdopodobnie w wyniku nieodwracalnych zmian patologicznych w nerkach. W takich wypadkach zaburzenie czynności nerek utrzymuje się w przewidywanych granicach naturalnej progresji choroby.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 14,2 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Replagal nie może być stosowany z chlorochiną, amiodaronem, benzochiną lub gentamycyną, gdyż substancje te potencjalnie hamują aktywność wewnątrzkomórkowej α -galaktozydazy.

Alfa-galaktozydaza A, będąc sama enzymem, najprawdopodobniej nie będzie wchodzić w interakcje poprzez układ enzymatyczny cytochromu P450. W badaniach klinicznych leków przeciw bólom neuropatycznym (takich jak karbamazepina, fenytoina, gabapentyna) podawanych jednocześnie z α -galaktozydazą A nie zaobserwowano objawów interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Replagal w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój zarodka i (lub) płodu narażonego na działanie produktu podczas organogenezy (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania tego produktu leczniczego kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Replagal przenika do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Nie obserwowano żadnego wpływu na płodność samców podczas badań reprodukcji prowadzonych na szczurach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Replagal nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej odnotowywane działania niepożądane wiązały się z odczynami po infuzji, które występowały u 13,7 % dorosłych pacjentów leczonych produktem Replagal podczas badań klinicznych. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane, zaobserwowane u 344 pacjentów leczonych produktem Replagal w badaniach klinicznych, w tym 21 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w wywiadzie, 30 pacjentów pediatrycznych (<18 lat) i 17 pacjentek oraz spontaniczne zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Informacje przedstawiono za pomocą klasyfikacji według układów i narządów oraz częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). Działania niepożądane umieszczone w kategorii o częstości „częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)” pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Występowanie zdarzenia u pojedynczego pacjenta jest określone jako niezbyt częste z punktu

widzenia liczby leczonych pacjentów. U każdego pacjenta może wystąpić kilka działań niepożądanych.

Stwierdzono następujące działania niepożądane po podaniu agalzydazy alfa:

Tabela 1				
Klasyfikacja według układów i narządów	Działanie niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęki obwodowe			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy, ból neuropatyczny, drżenie, niedoczulica, parestezje	zaburzenia smaku, hipersomnia	omamy węchowe	
Zaburzenia oka		wzmożone łzawienie	pogorszony odruch rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne	nasilone szumy uszne		
Zaburzenia serca	kołatanie serca	tachykardia, migotanie przedsionków	tachyarytmia	choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, skurcze komorowe dodatkowe
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, niedociśnienie, zaczerwienienie twarzy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła	chrypka, zespół cieśni gardłowej, wyciek wodnisty z nosa	zmniejszone nasycenie tlenem, nasilona wydzielina w gardle	
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka	uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	pokrzywka, rumień, świąd, trądzik, nadmierne pocenie się	obrzęk naczynioruchowy, sinica marmurkowata	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	ból stawów, ból kończyn, ból mięśni, ból pleców	uczucie dyskomfortu w obrębie mięśni i kośćca, obrzęk obwodowy, obrzęki stawów	uczucie ciężkości	
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna	

Tabela 1				
Klasyfikacja według układów i narządów	Działanie niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, ból, astenia, zmęczenie	uczucie ucisku w klatce piersiowej, nasilenie zmęczenia, uczucie gorąca, uczucie zimna, objawy grypopodobne, dyskomfort, złe samopoczucie	wysypka w miejscu podania	

Patrz również punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z podaniem infuzji zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz również punkt 4.4) mogą obejmować zdarzenia dotyczące serca, takie jak arytmie serca (migotanie przedsionków, dodatkowe komorowe skurcze serca, tachyarytmia), choroba niedokrwienna serca i niewydolność krążenia u pacjentów z chorobą Fabry'ego obejmującą struktury serca. Najczęściej występujące działania niepożądane związane z infuzją były łagodne i obejmowały dreszcze, gorączkę, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, nudności, duszności, drżenie i świąd. Objawy związane z infuzją mogą również obejmować zawroty głowy, nadmierne pocenie się, niedociśnienie, kaszel, wymioty i zmęczenie. Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane obserwowane w populacji pediatrycznej (dzieci i młodzież) były zasadniczo podobne do działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych. Jednak częściej występowały reakcje związane z podaniem infuzji (gorączka, duszność, ból w klatce piersiowej) i nasilenie bólu.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z chorobami nerek

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w wywiadzie były podobne do tych zgłaszanych w ogólnej populacji pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 0,4 mg/kg mc. podawane raz w tygodniu. Ich profil bezpieczeństwa nie różnił się od profilu bezpieczeństwa zalecanej dawki 0,2 mg/kg mc. podawanej co dwa tygodnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm – Enzymy.
Kod ATC: A16AB03

Mechanizm działania

Choroba Fabry'ego jest zaburzeniem polegającym na spichrzeniu glikosfingolipidów, spowodowanym niedoborem aktywności enzymu lizosomalnego α -galaktozydazy A, co prowadzi do kumulacji globotriaosyloceramidu (oznaczonego symbolem Gb3 lub GL-3, zwanego również triheksozydem ceramidu (CTH)), substratu glikosfingolipidowego dla α -galaktozydazy A. Agalzydaza alfa katalizuje hydrolizę Gb3, odszczepiając końcową resztę galaktozy od cząsteczki. Leczenie enzymem spowodowało zmniejszenie gromadzenia się Gb3 w wielu typach komórek, w tym w komórkach śródbłonna i śródmiąższowych. Agalzydaza alfa została wytworzona w hodowli komórek ludzkich, aby zapewnić profil glikozylacji u ludzi, który wpływa na wychwytywanie przez receptory fosforanu-6-mannozy na powierzchni komórek docelowych. W badaniach rejestracyjnych stosowano dawkę 0,2 mg/kg mc. w infuzji dożylniej przez 40 minut. Tę dawkę dobrano w celu uzyskania czasowego wysycenia internalizacji agalzydazy alfa w receptorach mannozo-6-fosforanu w hepatocytach oraz zapewnienia dystrybucji enzymu do tkanek innych ważnych narządów. Dane kliniczne wskazują, że do spowodowania odpowiedzi farmakodynamicznej jest konieczna dawka co najmniej 0,1 mg/kg mc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Replagal oceniano w dwóch badaniach randomizowanych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, oraz w otwartym badaniu dodatkowym. Ogółem do badań zakwalifikowano (na podstawie danych klinicznych i biochemicznych) czterdziestu pacjentów z rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Pacjenci otrzymywali zalecaną dawkę produktu Replagal 0,2 mg/kg mc. Dwudziestu pięciu pacjentów zakończyło pierwszy etap badań i wzięło udział w badaniu dodatkowym. Po 6 miesiącach leczenia ból mierzony za pomocą zwalidowanej skali pomiaru bólu (ang. *Brief Pain Inventory*) zmniejszył się znacząco u pacjentów leczonych produktem Replagal w porównaniu do grupy przyjmującej placebo ($p=0,021$). Wiązało się to ze znaczącym zmniejszeniem ilości leków przeciwbólowych stosowanych w przewlekłym bólu neuropatycznym i liczbą dni, w których leczono ból.

W kolejnych badaniach z udziałem dzieci i młodzieży płci męskiej powyżej 7 lat obserwowano zmniejszenie bólu po 9 i 12 miesiącach leczenia lekiem Replagal, w porównaniu do pomiaru wyjściowego odnotowanego przed rozpoczęciem leczenia. Takie zmniejszenie bólu utrzymywało się przez 4 lata leczenia lekiem Replagal u 9 pacjentów (u pacjentów 7 – 18 lat).

Leczenie produktem Replagal trwające od 12 do 18 miesięcy powodowało poprawę jakości życia (QoL), mierzoną za pomocą zwalidowanych instrumentów.

Po 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Replagal ustabilizowała się czynność nerek w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo, u których czynność nerek pogorszyła się. Biopsja nerek pacjentów leczonych produktem Replagal ujawniła znaczące zwiększenie frakcji prawidłowych kłębuszków nerkowych i znaczące zmniejszenie frakcji kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangialnym, czego nie stwierdzono w biopsji pacjentów otrzymujących placebo. Po 12 – 18 miesiącach leczenia podtrzymującego produktem Replagal poprawiła się czynność nerek, którą mierzono na podstawie współczynnika filtracji kłębuszkowej inuliny o $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p=0,030$). Leczenie trwające dłużej (48-54 miesięcy) powodowało stabilizację GFR u pacjentów płci męskiej z prawidłowym wynikiem wyjściowym GFR (≥ 90 ml/min/1,73 m²) i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) oraz spowolnienie pogorszenia czynności nerek i progresji do wystąpienia schyłkowej choroby nerek

u pacjentów płci męskiej z chorobą Fabry'ego, z cięższymi zaburzeniami czynności nerek (GFR od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²).

W drugim badaniu, piętnastu pacjentów z powiększoną lewą komorą serca zakończyło udział w 6-miesięcznym badaniu kontrolowanym placebo i w otwartym poszerzonym badaniu. W badaniu kontrolowanym leczenie produktem Replagal spowodowało zmniejszenie masy lewej komory o 11,5 g (pomiar za pomocą rezonansu magnetycznego - MRI), podczas gdy u pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono zwiększenie masy lewej komory serca o 21,8 g. Poza tym, w pierwszym badaniu obejmującym 25 pacjentów, produkt Replagal wpłynął na znaczące zmniejszenie masy serca po 12-18 miesiącach leczenia podtrzymującego ($p < 0,001$). Stosowanie produktu Replagal wiązało się również z poprawą kurczliwości mięśnia sercowego, zmniejszeniem średniego okresu trwania zespołu QRS i jednoczesnym zmniejszeniem grubości przegrody serca w badaniu echokardiograficznym. W przeprowadzonych badaniach, u dwóch pacjentów z blokiem prawej odnogi pęczka Hisa po leczeniu produktem Replagal nastąpiła normalizacja czynności serca. Następnie w otwartych badaniach klinicznych, za pomocą badania echokardiograficznego wykazano znaczące zmniejszenie (w stosunku do pomiaru wyjściowego) masy lewej komory serca u pacjentów płci męskiej jak i żeńskiej, z chorobą Fabry'ego leczonych produktem Replagal przez 24 do 36 miesięcy. Zmniejszeniu masy lewej komory (obserwowanemu podczas badania echokardiograficznego u pacjentów płci męskiej i żeńskiej z chorobą Fabry'ego, leczonych produktem Replagal przez 24 do 36 miesięcy) towarzyszyła istotna poprawa objawów wg klasyfikacji NYHA i CCS, u pacjentów z chorobą Fabry'ego z ciężką niewydolnością serca lub objawami dławicy w badaniu wyjściowym.

W porównaniu do placebo, leczenie produktem Replagal zmniejszyło również odkładanie Gb3. Po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenia Gb3 (średnio o około 20-50 %) w surowicy, osadzie z moczu, w tkankach wątroby, nerek i serca pobranych w biopsji. Po 12-18 miesiącach leczenia zaobserwowano zmniejszenie o 50-80 % stężenia Gb3 w surowicy i osadzie z moczu. Efekty metaboliczne były także związane z klinicznie istotnym zwiększeniem masy ciała, zwiększoną potliwością i zwiększeniem energii. Zgodnie z skutecznością kliniczną produktu Replagal, stosowanie enzymu zmniejszyło odkładanie się Gb3 w wielu typach komórek, w tym w komórkach nabłonkowych kłębuszków i cewek nerkowych, komórkach nabłonkowych naczyń włosowatych w nerkach i komórkach mięśnia sercowego (nie badano komórek nabłonkowych naczyń włosowatych serca i skóry). U dzieci i młodzieży płci męskiej z chorobą Fabry'ego po 6 miesiącach leczenia produktem Replagal w dawce 0,2 mg/kg mc. stężenie Gb3 w osoczu zmniejszyło się o 40-50 % i taki stan utrzymywał się po 4 latach leczenia u 11 pacjentów.

W przypadku pacjentów dobrze tolerujących infuzję produktu Replagal można brać pod uwagę podawanie produktu w warunkach domowych.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży płci męskiej ≥ 7 lat z chorobą Fabry'ego hiperfiltracja może stanowić najwcześniejszy objaw udziału nerek w tej chorobie. W ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lekiem Replagal obserwowano u nich zmniejszenie większego niż prawidłowy współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR). Po upływie rocznego leczenia agalzydazą alfa w dawce 0,2 mg/kg mc. co drugi tydzień, nieprawidłowo wysoka szacunkowa wielkość filtracji kłębuszkowej zmniejszyła się z $143,4 \pm 6,8$ do $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² w tej podgrupie i takie szacunkowe wielkości filtracji kłębuszkowej pozostały stabilne w prawidłowym zakresie przez 4 lata leczenia lekiem Replagal w dawce 0,2 mg/kg mc. podobnie jak wartości szacunkowej wielkości filtracji kłębuszkowej u pacjentów bez takiej hiperfiltracji.

U pacjentów pediatrycznych płci męskiej ≥ 7 lat zróżnicowanie częstości akcji serca nie było prawidłowe w początkowym pomiarze i poprawiło się po 6 miesiącach leczenia lekiem Replagal u 15 chłopców. Taka poprawa utrzymywała się przez 6,5 roku leczenia lekiem Replagal w dawce 0,2 mg/kg mc. w otwartym długotrwałym badaniu dodatkowym u 9 chłopców. U 9 chłopców ze stosunkiem indeksu masy lewej komory (ang. *Left ventricular mass*, LVMI) do wzrostu^{2,7} pozostającym w prawidłowym zakresie w przypadku dzieci (< 39 g/m² u chłopców) w początkowym badaniu, indeks pozostawał stabilny na poziomie poniżej proggu przerostu lewej komory (ang. *Left*

ventricular hypertrophy, LVH) przez cały okres leczenia - trwający 6,5 roku. W drugim badaniu prowadzonym u 14 pacjentów w wieku ≥ 7 lat, wyniki dotyczące zróżnicowania częstości akcji serca były zgodne z wcześniejszymi wynikami. W tym badaniu LVH występował tylko u jednego pacjenta na początku badania i pozostawał stabilny w miarę upływu czasu.

W przypadku pacjentów w wieku od 0 do 7 lat można uznać, że ograniczone dane nie wskazują na swoiste problemy w zakresie bezpieczeństwa stosowania.

Badanie przeprowadzone u pacjentów zmieniających agalzydazę beta na Replagal (agalzydaza alfa)

Stu pacjentów [wcześniej nie leczonych (n=29) lub leczonych agalzydazą beta, którzy zmienili lek na Replagal (n=71)] leczono przez maksymalnie do 30 miesięcy podczas otwartego badania, prowadzonego bez grupy kontrolnej. Analiza wykazała, że ciężkie działania niepożądane obserwowano u 39,4 % pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni agalzydazą beta w porównaniu do 31,0 % pacjentów nie leczonych przed włączeniem do badania. U pacjentów wcześniej leczonych agalzydazą beta, którzy zmienili ten lek na Replagal, profil bezpieczeństwa stosowania był zgodny z profilem obserwowanym podczas innych badań klinicznych. Działania niepożądane związane z infuzją wystąpiły u 9 pacjentów wcześniej nieleczonych, co stanowi 31,0 % w porównaniu do 27 pacjentów, którzy zmienili lek, co stanowi 38,0 %.

Badanie z różnymi schematami dawkowania

Podczas otwartego, randomizowanego badania nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy dorosłymi pacjentami leczonymi przez 52 tygodnie dawką 0,2 mg/kg mc. podawaną dożylnie co drugi tydzień (n=20), a pacjentami leczonymi dawką 0,2 mg/kg mc. podawaną co tydzień (n=19) w zakresie średniej zmiany w odniesieniu do pomiaru wyjściowego indeksu masy lewej komory serca (ang. LVMI) lub innych punktów końcowych (stan czynności serca, czynności nerek i aktywność farmakodynamiczna). W badaniu, w każdej leczonej grupie indeks masy lewej komory serca (LVMI) pozostawał stabilny w okresie leczenia. Łączna częstość występowania ciężkich działań niepożądanych według grupy leczonej nie wykazywała żadnego oczywistego wpływu schematu leczenia na profil ciężkich działań niepożądanych poszczególnych leczonych grup.

Immunogenność

Nie wykazano, aby obecność przeciwciał przeciwko agalzydazie alfa miała jakikolwiek klinicznie istotny wpływ na bezpieczeństwo (np. odczyny po podaniu infuzji) lub skuteczność leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pojedyncze dawki w zakresie od 0,007 mg do 0,2 mg enzymu na kg masy ciała podawano pacjentom płci męskiej w 20-40 minutowych infuzjach dożylnych, natomiast kobietom podawano 0,2 mg enzymu na kg masy ciała w postaci 40-minutowych infuzji dożylnych. Dawka enzymu nie wpływała istotnie na właściwości farmakokinetyczne. Po podaniu pojedynczej dożylnej dawki 0,2 mg/kg mc., agalzydaza alfa miała dwufazowy profil dystrybucji i eliminacji z krążenia. Parametry farmakokinetyczne u kobiet i mężczyzn nie wykazywały zasadniczych różnic. Okres półtrwania wynosił u mężczyzn około 108 ± 17 minut, podczas gdy u kobiet 89 ± 28 , a objętość dystrybucji stanowiła około 17 % masy ciała u obu płci. Klirens znormalizowany w stosunku do masy ciała wynosił 2,66 ml/min/kg mc. i 2,10 ml/min/kg mc. odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Na podstawie podobieństwa parametrów farmakokinetycznych agalzydazy alfa u mężczyzn i kobiet przewiduje się, że dystrybucja tkankowa w głównych tkankach i narządach organizmu będzie się przedstawiać podobnie u mężczyzn i kobiet.

Po 6 miesiącach leczenia produktem Replagal u 12 z 28 pacjentów płci męskiej wykazano zmianę właściwości farmakokinetycznych, w tym wyraźne zwiększenie klirensu. Zmiany te były związane ze stwierdzeniem niskiego miana przeciwciał przeciwko agalzydazie alfa, ale wśród badanych pacjentów nie zaobserwowano klinicznie znamienych skutków dotyczących bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności leku.

Na podstawie analizy tkanek pobranych biopsyjnie z wątroby mężczyzn z chorobą Fabry'ego przed i po podaniu leku, oceniono, że okres półtrwania w tkankach przekroczył 24 godziny, a wychwyty enzymu w wątrobie wynosił 10 % podanej dawki.

Agalzydaza alfa jest białkiem. Nie należy spodziewać się, że będzie wiązać się z innymi białkami. Należy spodziewać się, że jej metabolizm będzie przebiegać takim szlakiem jak innych białek, np. hydroliza do aminokwasów. Agalzydaza alfa prawdopodobnie nie będzie wchodzić w interakcje z innymi lekami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Uważa się, że wydalanie agalzydazy alfa przez nerki ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania, gdyż parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się w zaburzeniach czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Przypuszcza się, że metabolizm polega na hydrolizie do aminokwasów, zatem można się spodziewać, że zaburzenie czynności wątroby nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne agalzydazy alfa w sposób istotny klinicznie.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 7-18 lat lek Replagal podawany w dawce 0,2 mg/kg mc. był usuwany z krążenia szybciej niż u dorosłych. Średni klirens leku Replagal u dzieci w wieku 7-11 lat, u młodzieży w wieku 12-18 lat i u dorosłych wynosił odpowiednio 4,2 ml/min./kg mc., 3,1 ml/min./kg mc. i 2,3 ml/min./kg mc. Dane farmakodynamiczne sugerują, że podczas podawania leku Replagal w dawce wynoszącej 0,2 mg/kg mc. zmniejszenie stężenia Gb3 w osoczu jest mniej więcej porównywalne u małych dzieci i u młodzieży (patrz punkt 5.1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie należy się spodziewać działania genotoksycznego lub rakotwórczego. Badania toksycznego wpływu na rozród u samic szczurów i królików nie wykazały wpływu leku na ciążę i rozwój płodu. Nie przeprowadzono badań obejmujących okres okołoporodowy i rozwój potomstwa. Nie wiadomo, czy Replagal przenika przez łożysko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Polisorbat 20
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną rozcieńczonego roztworu przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik, przy czym zwykle okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3,5 ml koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji w 5 ml fiolece (szkło typu 1) z korkiem z kauczuku butylowego pokrytego fluoropolymerem i aluminiową uszczelką zespoloną ze zdejmowanym wieczkiem. Opakowanie zawiera 1, 4 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

- Należy obliczyć dawkę i liczbę potrzebnych fiolek produktu Replagal.
- Każda zmiana dawki powinna nastąpić wyłącznie na polecenie lekarza prowadzącego.
- Rozcieńczyć całą objętość potrzebnego koncentratu produktu Replagal w 100 ml 0,9 % roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do infuzji. Należy dbać o zachowanie jałowości przygotowywanego roztworu, gdyż Replagal nie zawiera żadnych środków konserwujących lub bakteriostatycznych. Należy przestrzegać zasad aseptyki. Po rozcieńczeniu należy delikatnie wymieszać roztwór, ale go nie wstrząsać.
- Produkt nie zawiera środka konserwującego, dlatego zaleca się, aby jego podawanie rozpocząć zaraz po rozcieńczeniu, tak szybko jak to jest możliwe (patrz punkt 6.3).
- Przed podaniem roztwór należy obejrzeć w celu wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i zmiany barwy.
- Roztwór produktu Replagal przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/189/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 sierpnia 2001 r.

Data ostatniego przedłużenia: 28 lipca 2006 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymaganiami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad

bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data przedłożenia PSUR pokrywa się z datą aktualizacji RMP, można je przedłożyć jednocześnie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić zawartość i format materiałów edukacyjnych dotyczących samodzielnego podawania produktu Replagal, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu z właściwymi organami krajowymi.

Materiały edukacyjne dotyczące stosowania produktu Replagal mają na celu przedstawienie wskazówek w jaki sposób zarządzać ryzykiem występowania reakcji związanych z podaniem infuzji oraz błędami w stosowaniu leku w związku z samodzielnym podawaniem i (lub) podawaniem infuzji w warunkach domowych.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym kraju członkowskim, w którym produkt Replagal jest wprowadzony do obrotu, wszyscy przedstawiciele fachowego personelu medycznego oraz pacjenci/opiekunowie, od których oczekuje się, że będą (odpowiednio) przepisywać, wydawać lub stosować produkt Replagal, mieli dostęp/zostali zaopatrzeni w następujący pakiet edukacyjny:

- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego dotyczący samodzielnego podawania produktu Replagal;
- Przewodnik dla pacjenta / opiekuna / fachowego personelu medycznego dotyczący samodzielnego podawania produktu Replagal.

Przewodnik dla fachowego personelu medycznego dotyczący samodzielnego podawania produktu Replagal powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Listę kontrolną umożliwiającą sprawdzenie, czy pacjent może rozpocząć samodzielne podawanie infuzji w warunkach domowych.
 - Pacjent otrzymał wystarczającą liczbę kolejnych, dobrze tolerowanych infuzji (bez wystąpienia reakcji związanych z podaniem infuzji) w szpitalu.
 - Pacjent jest uważany za stabilnego pod względem medycznym.
 - Pacjent przestrzega harmonogramu podawania infuzji.
 - Pacjent wyraził zgodę na podawanie produktu Replagal w warunkach domowych.
 - Pacjent i (lub) opiekun otrzymali szkolenie w zakresie powiązanych zagrożeń, możliwych powikłań oraz konieczności utrzymywania otwartej komunikacji z lekarzem prowadzącym leczenie, co powinno obejmować przekazanie danych kontaktowych lekarza na wypadek wystąpienia sytuacji nagłej.
 - Pacjent i (lub) opiekun są odpowiednio przeszkoleni i świadomi ryzyka związanego z samodzielnym podawaniem.
 - Otoczenie domowe pacjenta jest bezpieczne (czyste, higieniczne, z miejscem do przechowywania akcesoriów, leku oraz leków ratunkowych) oraz odpowiednio wyposażone.
 - Dostępne są niezawodne środki do szybkiego komunikowania się na wypadek problemów.
- Informację o tym, że przedstawiciel personelu medycznego powinien zadbać o przepisanie i łatwą dostępność leków, które pozwolą zminimalizować jakiegokolwiek ryzyko w przypadku sytuacji nagłej, a pacjent/opiekun powinien wiedzieć, jak je stosować.

- W przewodniku należy podkreślić, jak ważne jest to, aby w pobliżu pacjenta zawsze znajdował się opiekun lub odpowiedzialny dorosły, który w razie potrzeby będzie potrafił zaalarmować lekarza prowadzącego leczenie albo pogotowie ratunkowe.
- Należy zapewnić pacjentowi/opiekunowi szczegółowe szkolenie dotyczące sposobu rozpoznawania reakcji związanych z podaniem infuzji, reakcji nadwrażliwości, błędów w podawaniu leku oraz działań niepożądanych, a także sposobów postępowania w takich sytuacjach.
- Pacjentowi/opiekunowi należy zapewnić szczegółowe szkolenie dotyczące procedury podawania produktu Replagal, a także dawek i szybkości podawania infuzji, które muszą być zapisywane w Dzienniku Infuzji.
- Należy podkreślić, jak ważne jest, aby pacjent/opiekun komunikował się z lekarzem prowadzącym leczenie w razie jakichkolwiek zdarzeń w trakcie infuzji jak i po niej, a także, jak ważne jest wpisywanie aktualnych informacji do Dziennika Infuzji.
- Dziennik Infuzji musi być używany jako narzędzie do wzajemnej komunikacji przez cały czas samodzielnego podawania produktu Replagal.

Przewodnik dla pacjenta / opiekuna / fachowego personelu medycznego dotyczący samodzielnego podawania produktu Replagal powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- W przewodniku należy podkreślić, jak ważne jest to, aby w pobliżu pacjenta zawsze znajdował się opiekun lub odpowiedzialny dorosły, który w razie potrzeby będzie potrafił zaalarmować lekarza prowadzącego leczenie albo pogotowie ratunkowe.
- Opis prawidłowej techniki przygotowania i podawania produktu Replagal, obejmujący informacje o poprawnej technice aseptycznej.
- W przewodniku należy podkreślić, jak ważne jest przestrzeganie przepisanych przez lekarza dawek leku i szybkości podawania infuzji.
- Każdy lek przepisany przez lekarza do premedykacji lub leczenia jakichkolwiek reakcji związanych z podaniem infuzji powinien znajdować się w domu pacjenta. W przewodniku należy podkreślić, jak ważne jest przestrzeganie wszelkich instrukcji dotyczących premedykacji i leczenia ciężkich reakcji związanych z podaniem infuzji.
- Informacje o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji związanych z podaniem infuzji oraz o zalecanym postępowaniu w razie wystąpienia objawów działań niepożądanych.
- Dziennik Infuzji musi służyć jako rejestr infuzji produktu Replagal oraz ułatwiać regularne monitorowanie stanu zdrowia pacjenta celem dokumentowania jakichkolwiek reakcji związanych z podaniem infuzji tego produktu, w tym alergicznych reakcji nadwrażliwości przed, w trakcie jak i po zakończeniu infuzji, a także wszelkich błędów w podawaniu leku.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE / FIOŁKA 3,5 ml****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Replagal 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
agalzydaza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiołka zawiera 3,5 mg agalzydazy alfa

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu diwodorofosforan jednowodny
polisorbat 20
sodu chlorek
sodu wodorotlenek
woda do wstrzykiwań
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 x 3,5 ml na fiołkę koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
4 x 3,5 ml na fiołkę koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
10 x 3,5 ml na fiołkę koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA 3,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Replagal 1 mg/ml koncentrat jałowy
agalzydaza alfa
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3,5 ml

6. INNE

Przechowywać w lodówce

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Replagal 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji agalzydaza alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Replagal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Replagal
3. Jak podawany jest lek Replagal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Replagal
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Replagal i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Replagal jest agalzydaza alfa (1 mg/ml). Agalzydaza alfa jest rodzajem ludzkiego enzymu α -galaktozydazy. Wytwarzana jest poprzez aktywację genu warunkującego wytwarzanie α -galaktozydazy A w komórkach. Następnie enzym wyodrębniany jest z komórek i przygotowywany w postaci jałowego koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Replagal stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów oraz młodzieży i dzieci w wieku od 7 lat z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Jest on stosowany w długotrwałej terapii zastępczej, gdy brak enzymu lub poziom enzymu w organizmie jest mniejszy niż prawidłowy, tak jak ma to miejsce w chorobie Fabry'ego.

Po sześciomiesięcznym leczeniu lek Replagal znacznie zmniejszał ból u pacjentów w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (imitacja leku). W porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, lek Replagal zmniejszał masę lewej komory serca u pacjentów leczonych. Te wyniki sugerują, że objawy choroby ulegają złagodzeniu lub choroba staje się stabilna.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Replagal

Kiedy nie przyjmować leku Replagal

- Jeśli pacjent ma uczulenie na agalzydazę alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Replagal, należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli u pacjenta wystąpiły którekolwiek z poniższych objawów podczas podawania infuzji lub po podaniu infuzji, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi:

- wysoka gorączka, dreszcze, pocenie się, szybkie bicie serca,
- wymioty,
- zawroty głowy,
- pokrzywka,
- obrzęk dłoni, stóp, kostek u nóg, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła mogący utrudniać połykanie lub oddychanie.

Lekarz może chwilowo zatrzymać infuzję (5 - 10 minut) aż do ustąpienia objawów, a następnie ponownie ją rozpocząć. Ponadto lekarz może leczyć objawy przy pomocy innych leków (leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy). W większości przypadków, pomimo wystąpienia takich objawów, Replagal będzie nadal podawany pacjentowi.

Jeśli wystąpią silne odczyny alergiczne (typu anafilaktycznego), należy natychmiast przerwać podawanie leku Replagal i lekarz rozpocznie odpowiednie leczenie.

Jeśli leczenie lekiem Replagal spowoduje tworzenie w organizmie pacjenta przeciwciał, nie wpłynie to na działanie leku Replagal a przeciwciała mogą zniknąć z czasem.

W przypadku zaawansowanej choroby nerek, pacjent może stwierdzić, że leczenie lekiem Replagal ma ograniczony wpływ na nerki. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Replagal, należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Dzieci

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci w wieku od 0 do 6 lat jest ograniczone i dlatego nie można zalecić żadnej dawki dla dzieci w tej grupy wiekowej.

Replagal a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające chlorochinę, amiodaron, benzochinę lub gentamycynę. Istnieje teoretyczne ryzyko zmniejszenia aktywności agalzydazy alfa.

Ciąża i karmienie piersią

Bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania leku Replagal w czasie ciąży nie wykazały niepożądanego działania leku na matkę i nowo narodzone dziecko.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas przyjmowania leku Replagal można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny.

Replagal zawiera sól

Lek zawiera 14,2 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiole. Odpowiada to 0,7% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Prowadzenie dokumentacji

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek Replagal

Lek powinien być podawany i nadzorowany przez odpowiednio wyszkolony personel, który również obliczy dawkę jaka zostanie podana pacjentowi. Lek Replagal może być podawany samodzielnie (przez pacjenta lub opiekuna) po odpowiednim przeszkoleniu przez lekarza prowadzącego i (lub) pielęgniarkę, pod warunkiem, że pacjent pozostaje pod nadzorem lekarza. Samodzielne podawanie leku powinno odbywać się w obecności odpowiedzialnej osoby dorosłej.

Zalecana dawka to infuzja 0,2 mg na kg masy ciała. Stanowi to około 14 mg lub 4 fiołki (opakowania szklane) leku Replagal na masę ciała przeciętnego człowieka (70 kg).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

U dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 18 lat można stosować dawkę 0,2 mg/kg mc. co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież mogą być bardziej podatne na występowanie reakcji związanej z podaniem infuzji niż dorośli. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane podczas podawania pacjentowi infuzji, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Sposób podawania

Przed podaniem Replagal musi być rozcieńczony w 0,9 % roztworze chlorku sodu (9 mg/ml). Po rozcieńczeniu Replagal podaje się w infuzji dożylniej. Zwykle jest podawany do żyły w przedramieniu.

Podanie infuzji powinno odbywać się co dwa tygodnie.

Każda infuzja dożylna leku Replagal trwa około 40 minut. Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarza wyspecjalizowanego w leczeniu choroby Fabry'ego.

W przypadku samodzielnego podawania nie należy zmieniać dawki ani szybkości infuzji bez zgody lekarza prowadzącego.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Replagal

Jeśli pacjent uważa, że zastosował większą niż zalecana dawkę leku Replagal, należy zwrócić się do lekarza.

Zastosowanie mniejszej niż zalecana dawki leku Replagal

Jeśli pacjent uważa, że zastosował mniejszą niż zalecana dawkę leku Replagal, należy zwrócić się do lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Replagal

W przypadku pominięcia infuzji leku Replagal, należy zwrócić się do lekarza.

Przerwanie stosowania leku Replagal

Nie należy przerywać stosowania leku Replagal bez uzgodnienia z lekarzem. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna (typu anafilaktycznego), podawanie leku Replagal zostanie natychmiast przerwane a lekarz rozpocznie odpowiednie leczenie.

Większość objawów niepożądanych jest łagodna lub umiarkowana. Częściej niż u 1 na 10 pacjentów (częstość określana jako „bardzo często”) mogą wystąpić niepożądane objawy w czasie podawania infuzji leku Replagal lub po jej zakończeniu (reakcja związana z podaniem infuzji). Objawy te obejmują dreszcze, ból głowy, nudności, gorączkę, zmęczenie, niestabilność, trudności z oddychaniem, drżenie, kaszel i wymioty. Niektóre objawy mogą być ciężkie i mogą wymagać leczenia.

Reakcje związane z podaniem infuzji dotyczące serca, w tym niedokrwienie mięśnia sercowego i niewydolność serca mogą występować u pacjentów z chorobą Fabry’ego obejmującą strukturę serca (częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)). Lekarz może zalecić tymczasowe wstrzymanie infuzji (5 – 10 min.) do ustąpienia tych objawów, a następnie wznowić infuzję. Lekarz może również zalecić leczenie tych objawów innymi lekami (leki antyhistaminowe lub kortykosteroidy). W większości przypadków nadal można podawać lek Replagal, nawet jeśli występują takie objawy.

Lista pozostałych działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- obrzęk tkanek (np. nóg, rąk)
- mrowienie lub drętwienie lub ból palców u rąk lub stóp
- dzwonięcie w uszach
- kołatanie serca
- ból gardła
- ból brzucha, biegunka
- wysypka
- ból pleców lub ból kończyn, ból mięśni, ból stawów
- ból w klatce piersiowej, objawy przeziębienia, gorączka, złe samopoczucie

Częste działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zmiana odczuwanego smaku pokarmów, wydłużony sen
- łzawienie oczu
- nasilone dzwonięcie w uszach
- przyspieszone bicie serca, zaburzenia rytmu serca
- podwyższone ciśnienie krwi, obniżone ciśnienie krwi, zaczerwienienie twarzy
- chrypka lub uczucie ucisku w gardle, katar
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
- trądzik, zaczerwieniona lub swędząca lub plamista skóra, nadmierne pocenie się
- uczucie dyskomfortu w obrębie mięśni i kości, obrzęk kończyn lub stawów
- nadwrażliwość
- uczucie ucisku w klatce piersiowej, nasilone uczucie braku energii, uczucie zimna lub gorąca, objawy grypopodobne, dyskomfort

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- ciężka reakcja uczuleniowa (typu anafilaktycznego)
- nieprawidłowy odruch mrugania
- przyspieszone bicie serca
- zmniejszone nasycenie krwi tlenem i nasiloną wydzielina w gardle
- zaburzenia zmysłu węchu
- zbieranie się płynu pod skórą, co może wywołać obrzęk ciała i pojawienie się siateczkowatych przebarwień, np. na nogach
- uczucie ciężkości
- wysypka w miejscu podania

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane obserwowane u dzieci były na ogół podobne do tych obserwowanych u dorosłych. Jednak częściej występowały reakcje związane z podaniem infuzji (gorączka, duszność, ból w klatce piersiowej) i nasilenie bólu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Replagal

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie stosować leku Replagal, jeśli zauważy się zmianę barwy lub obecność zanieczyszczeń.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Replagal

- Substancją czynną leku jest agalzydaza alfa. Każdy ml leku Replagal zawiera 1 mg agalzydazy alfa.
- Pozostałe składniki to: sodu diwodorofosforan jednowodny
 polisorbat 20
 sodu chlorek
 sodu wodorotlenek
 woda do wstrzykiwań

Replagal zawiera sól. Patrz punkt 2.

Jak wygląda lek Replagal i co zawiera opakowanie

Replagal jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Lek jest dostępny we fiolkach zawierających 3,5 mg/ 3,5 ml agalzydazy alfa. Dostępne wielkości opakowań zawierają 1, 4 lub 10 fiolek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki .**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników opieki zdrowotnej:

Wskazówki dotyczące stosowania, podawania i utylizacji (niszczenia) leku

Leczenie produktem Replagal powinien prowadzić lekarz z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi.

Replagal jest podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, w infuzji dożylniej trwającej około 40 minut.

1. Należy obliczyć dawkę i liczbę potrzebnych fiolek leku Replagal.
2. Należy rozcieńczyć całą objętość potrzebnego koncentratu leku Replagal w 100 ml 0,9 % roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do infuzji. Należy dbać o zachowanie jałowości przygotowywanego roztworu, gdyż Replagal nie zawiera żadnych środków konserwujących lub bakteriostatycznych. Należy przestrzegać zasad aseptyki. Po rozcieńczeniu należy delikatnie wymieszać roztwór, ale go nie wstrząsać.
3. Przed podaniem należy obejrzeć roztwór w celu wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i zmiany barwy.
4. Podawać roztwór do infuzji przez 40 minut używając dostępu dożylnego z filtrem. Ponieważ produkt nie zawiera środka konserwującego, zaleca się, aby podawanie leku rozpocząć tak szybko jak to możliwe. Wykazano jednak trwałość chemiczną i fizyczną rozcieńczonego roztworu w temperaturze 25°C przez 24 godziny.
5. Nie podawać produktu Replagal z innymi lekami przez ten sam dostęp dożylny.
6. Roztwór leku Replagal przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.