

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Durchstechflasche mit 1 ml Konzentrat enthält 1 mg Agalsidase alfa.

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

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

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

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

1. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten Replagal-Durchstechflaschen.
2. Verdünnen Sie das Gesamtvolumen des benötigten Replagal-Konzentrats in 100 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung. Es ist unbedingt darauf zu achten, die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen, da Replagal keine Konservierungsmittel oder bakterio-statischen Mittel enthält; die aseptische Technik ist einzuhalten. Nach der Verdünnung sollte die Lösung vorsichtig gemischt, aber nicht geschüttelt werden.
3. Die Lösung muss vor der Anwendung optisch auf Feststoffteilchen oder Verfärbungen untersucht werden.
4. Verabreichen Sie die Infusionslösung über einen Zeitraum von 40 Minuten über eine intravenöse Leitung mit integriertem Filter. Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, wird empfohlen, die Anwendung so schnell wie möglich und innerhalb von 3 Stunden nach der Verdünnung zu beginnen.
5. Replagal nicht gleichzeitig mit anderen Mitteln über dieselbe intravenöse Leitung infundieren.

Patienten über 65 Jahren

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosierungsanpassung erforderlich.

Pädiatrische Patienten

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt. Studien an Kindern (0–6 Jahren) sind nicht durchgeführt worden. Da die Sicherheit und Wirksamkeit noch nicht nachgewiesen wurden, kann bei diesen Patienten derzeit kein Dosierungsschema empfohlen werden. Aufgrund der begrenzten klinischen Daten bei Kindern (7–18 Jahren) ist es derzeit nicht möglich, ein optimales Dosierungsschema zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2). Da bei dieser Population während der 6-monatigen Studie mit Replagal bei einer Verabreichung von 0,2 mg/kg keine unerwarteten Sicherheitsprobleme aufgetreten sind, wird dieses Dosierungsschema für Kinder im Alter von 7–18 Jahren empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Idiosynkratische Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion

13,7 % der in klinischen Studien mit Replagal behandelten Patienten zeigten idiosynkratische Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion. Insgesamt war der Prozentsatz der Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion bei weiblichen Patienten signifikant niedriger als bei männlichen Patienten. Die häufigsten Symptome waren Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Pyrexie, Rötung und Müdigkeit. Ernsthafte infusionsbedingte Reaktionen wurden gelegentlich berichtet; zu den Symptomen gehörten Pyrexie, Rigor, Tachykardie, Urtikaria, Übelkeit/Erbrechen, angioneurotisches Ödem mit Engegefühl im Hals, Stridor und geschwollene Zunge. Die Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 2–4 Monate nach Beginn der Behandlung mit Replagal auf; es wurde jedoch auch ein späteres Einsetzen (nach 1 Jahr) berichtet. Diese Wirkungen gingen mit der Zeit zurück. Wenn leichte oder mäßige akute Infusionsreaktionen auftreten, muss sofort ärztliche Versorgung aufgesucht werden, und geeignete Maßnahmen müssen ergriffen werden. Die Infusion kann vorübergehend (für 5 bis 10 Minuten) unterbrochen werden, bis die Symptome nachlassen, und die Infusion dann fortgesetzt werden kann. Leichte und vorübergehende Reaktionen erfordern möglicherweise keine medizinische Behandlung oder einen Abbruch der Infusion. Darüber hinaus kann eine orale oder intravenöse Vorbehandlung mit Antihistami-

nen und/oder Corticosteroiden, 1 bis 24 Stunden vor der Infusion, in den Fällen, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war, das nachfolgende Auftreten von Reaktionen verhindern.

Allergieartige Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen intravenös angewendeten proteinhaltigen Arzneimitteln sind allergieartige Hypersensitivitätsreaktionen möglich. Wenn schwere allergieartige oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit Replagal sofort abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Die gegenwärtigen medizinischen Standards zur Notfallbehandlung sind einzuhalten.

IgG-Antikörper gegen das Protein

Wie bei allen proteinhaltigen Arzneimitteln können die Patienten IgG-Antikörper gegen das Protein entwickeln. Bei etwa 24 % der mit Replagal behandelten männlichen Patienten wurden IgG-Antikörperreaktionen mit niedrigem Titer beobachtet. Bei der männlichen pädiatrischen Population war dieser Prozentsatz niedriger (7 %), wie die begrenzten Daten gezeigt haben. Diese IgG-Antikörper schienen sich nach etwa 3–12 Monaten Behandlungszeit zu entwickeln. Nach 12 bis 54 Monaten Therapie waren 17 % der mit Replagal behandelten Patienten immer noch antikörper-positiv, während 7 % aufgrund des allmählichen Verschwindens der IgG-Antikörper Anzeichen für die Entwicklung einer immunologischen Toleranz zeigten. Die übrigen 76 % blieben durchgehend antikörper-negativ. Bei keinem der Patienten, die Replagal erhalten hatten, wurden IgE-Antikörper entdeckt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die sehr begrenzten klinischen Daten über Replagal-exponierte Schwangere (n = 3) haben keine nachteiligen Auswirkungen auf

die Mutter und das Neugeborene gezeigt. Tierexperimentelle Studien mit Expositionen während der Organogenese lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung schließen (siehe 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Replagal in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft oder bei stillenden Frauen ist Vorsicht geboten.

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

Replagal hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion, die bei 13,7 % der in klinischen Studien mit Replagal behandelten Patienten auftraten. Die meisten Nebenwirkungen waren ihrer Stärke nach leicht bis mäßig. In der Tabelle 1 sind Nebenwirkungen aufgeführt, die bei den 153 in klinischen Studien mit Replagal behandelten Patienten berichtet wurden, darunter 21 Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium in der Vorgesichte sowie 17 weibliche Patienten. Die Informationen sind nach Organsystemklassen und Häufigkeit (sehr häufig > 1/10; häufig > 1/100, < 1/10; gelegentlich > 1/1000, < 1/100) geordnet dargestellt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Das Auftreten eines Ereignisses bei einem einzelnen Patienten wird angesichts der Anzahl der behandelten Patienten als „gelegentlich“ definiert. Es ist möglich, dass ein einzelner Patient mehrere Nebenwirkungen aufweist.

Tabelle 1

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	peripheres Ödem
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel, Dysgeusie, neuropathische Schmerzen, Tremor, Hypersomnie, Hypästhesie, Parästhesie
Gelegentlich:	Parosmie
Augenerkrankungen	
Häufig:	erhöhte Lacrimation
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Tinnitus, Verschlechterung eines Tinnitus
Herzkrankungen	
Häufig:	Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig:	Rötung
Häufig:	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten, Heiserkeit, Engegefühl im Rachen, Dyspnoe, Nasopharyngitis, Pharyngitis, verstärkte Sekretion im Rachenraum, Rhinorrhoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Diarrhöe, Erbrechen, Bauchschmerzen/Missempfindung im Bauchraum
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Akne, Erythem, Pruritus, Ausschlag, Livedo reticularis
Gelegentlich:	Angioneurotisches Ödem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:	
Häufig:	muskuloskeletale Beschwerden, Myalgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen, periphere Schwellungen, Arthralgie, Anschwellen der Gelenke
Gelegentlich:	Schweregefühl
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Schüttelfrost, Pyrexie, Schmerzen und Beschwerden, Müdigkeit
Häufig:	erhöhte Müdigkeit, Wärmegefühl, Kältegefühl, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Engegefühl im Brustkorb, Influenza-artige Symptome, Ausschlag an der Injektionsstelle, Unwohlsein
Untersuchungen	
Häufig:	verminderter Corneareflex
Gelegentlich:	verminderte Sauerstoffsättigung

Siehe auch Abschnitt 4.4.

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

Die in der pädiatrischen Population (Kinder und Jugendliche) berichteten unerwünschten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen die gleichen wie bei Erwachsenen. Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion sowie Schmerzverschlimmerung traten jedoch häufiger auf. Die häufigsten waren leichte Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion, darunter hauptsächlich Schüttelfrost, Pyrexie, Rötung, Kopfschmerzen, Übelkeit und Dyspnoe.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Verdauungsstrakt- und Stoffwechsel-Arzneimittel — Enzyme.

ATC-Code: A16AB03 Agalsidase alfa.

Das Fabry-Syndrom ist eine Störung der Glykosphingolipid-Speicherung, die durch fehlende Aktivität des lysosomalen Enzyms α -Galactosidase A verursacht wird und zu einer Ansammlung von Globotriaosylceramid (auch als Gb3 oder CTH bezeichnet) führt, dem Glykosphingolipid-Substrat für dieses Enzym. Agalsidase alfa katalysiert die Hydrolyse von Gb3 durch Abspaltung eines Galactose-Endrückstands von dem Molekül. Es hat sich gezeigt, dass die Behandlung mit diesem Enzym die Ansammlung von Gb3 in vielen Zelltypen, einschließlich der Endothel- und Parenchymzellen, reduziert. Agalsidase alfa wurde in einer menschlichen Zellreihe produziert, um ein menschliches Glycosylierungsprofil zu erzielen, das die Aufnahme durch Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren auf der Oberfläche der angezielten Zellen beeinflussen kann.

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

Nach 6-monatiger Therapie stabilisierte Replagal die renale Funktion; dagegen wiesen die Patienten, die Placebo erhalten hatten, einen Rückgang auf. Nierenbiopsieproben ergaben eine signifikante Zunahme in der Fraktion der normalen Glomeruli sowie eine signifikante Abnahme in der Fraktion der Glomeruli mit mesangialer Erweiterung bei den mit Replagal behandelten Patienten, im Gegensatz zu den mit Placebo behandelten Patienten. Nach 12 bis 18 Monaten Erhaltungstherapie verbesserte Replagal die anhand der Inulin-basierten glomerulären Filtrationsrate gemessene renale Funktion um $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p = 0,030$).

Bei männlichen pädiatrischen Fabry-Patienten kann eine Hyperfiltration die erste Manifestation eines krankheitsbedingten Befalls der Nieren darstellen. Ein Rückgang ihrer hypernormalen eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) wurde innerhalb von 6 Monaten nach Einleitung der Replagal-Therapie beobachtet.

In einer zweiten Studie durchliefen fünfzehn Patienten mit Hypertrophie der linken Herzkammer eine 6-monatige Placebo-kontrollierte Studie und nahmen anschließend an einer Erweiterungsstudie teil. Die Behandlung mit Replagal ergab anhand einer Messung per Magnetresonanzbildgebung (MRI) eine Massenverringering der linken Herzkammer um 11,5 g in der kontrollierten Studie, während die Patienten, die Placebo erhalten hatten, eine Massenvergrößerung der linken Herzkammer von 21,8 g aufwiesen. Darüber hinaus bewirkte Replagal in der ersten Studie mit 25 Patienten auch eine signifikante Verringerung der kardialen Masse nach 12 bis 18 Monaten Erhaltungstherapie ($p < 0,001$). Replagal wurde außerdem mit einer verbesserten myokardialen Kontraktilität, einer Verringerung der durchschnittlichen QRS-Dauer und einer damit einhergehenden verringerten Septumstärke bei der Echokardiographie in Zusammenhang gebracht. In den durchgeführten Studien kamen zwei Patienten mit Rechtsschenkelblock nach der Therapie mit Replagal zu normalen Befunden zurück.

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

Agalsidase alfa ist ein Protein, und daher: 1) wird nicht erwartet, dass es an Proteine bindet, 2) wird erwartet, dass der Stoffwechselabbau dem Verlauf anderer Proteine folgen wird, z. B. Peptid-Hydrolyse, 3) ist es ein unwahrscheinlicher Kandidat für Interaktionen zwischen Arzneimitteln.

Die renale Elimination von Agalsidase alfa wird als unwesentlicherer Klärungsweg betrachtet, da die pharmakokinetischen Parameter durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht verändert werden. Da erwartet wird, dass der Metabolismus über Peptid-Hydrolyse erfolgt, wird nicht erwartet, dass eine gestörte Leberfunktion die Pharmakokinetik von Agalsidase alfa in klinisch signifikanter Weise beeinflussen wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mononatriumphosphat, Monohydrat
Polysorbat 20
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die Lösung ist bei 25 °C 24 Stunden lang chemisch und physikalisch stabil. Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Anwendung in der Verantwortung des Benutzers und würden normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und geprüften aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

REPLAGAL

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TKT Europe AB
Rinkebyvägen 11B
SE 182 36 Danderyd
Schweden
Tel: +46 8 5449 6400
Fax: +46 8 5449 6429

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/189/001–006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03/08/2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
03/08/2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.eu.int/> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Shire Human Genetic Therapies GmbH
Am Weissen Berg 21
D - 96193 Wachenroth
Tel: +49 (0) 9548 980 190
Fax: +49 (0) 9548 980 191
E-Mail: wfoeller@de.shire.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin