

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Replagal 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține agalsidază alfa* 1 mg.

Fiecare flacon de 3,5 ml concentrat conține agalsidază alfa 3,5 mg.

*agalsidaza alfa este proteina umană α -galactosidază A, produsă prin inginerie genetică într-o linie celulară umană.

Excipient(t)i cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu 14,2 mg per flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

O soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Replagal este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boala Fabry (deficiență de α -galactosidază A).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Replagal trebuie supravegheat de un medic cu experiență în terapia bolnavilor cu boală Fabry sau cu alte boli metabolice ereditare.

Doze

Replagal se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 40 minute.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu vârsta peste 65 ani și în prezent nu se pot face recomandări de dozaj la acești pacienți, deoarece nu s-a stabilit încă siguranța și eficacitatea tratamentului.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Prezența unei disfuncții renale grave (eRFG < 60ml/min) poate limita răspunsul renal la terapia de substituție enzimatică. Deoarece sunt disponibile date limitate la pacienții dializați sau la cei care au fost supuși unui transplant renal, nu se recomandă modificarea dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Replagal la copii cu vârsta cuprinsă între 0-6 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

În cadrul studiilor clinice efectuate la copii și adolescenți (7-18 ani) cărora li s-a administrat Replagal în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni nu s-au observat aspecte neașteptate privind siguranța (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Soluția perfuzabilă se administrează pe o durată de 40 minute, folosind o linie intravenoasă cu filtru integral.

Replagal nu se administrează concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase.

La pacienții care tolerează bine perfuziile, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor cu Replagal la domiciliu și administrarea de către pacient, în prezența unui adult responsabil sau administrarea de către persoana care are grijă de pacient (auto-administrare). Decizia de a trece un pacient la administrarea perfuziei la domiciliu și/sau la auto-administrare trebuie luată după evaluarea și recomandarea efectuate de medicul curant.

Medicul curant și/sau asistenta medicală trebuie să instruiască în mod corespunzător pacientul sau persoana care are grijă de pacient, înainte de inițierea auto-administrării. Doza și viteza de perfuzare trebuie să rămână constante atunci când se fac la domiciliu, și nu trebuie să fie modificate fără supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Auto-administrarea trebuie să fie urmărită atent de către medicul curant.

Orice pacient care prezintă efecte adverse în timpul administrării la domiciliu/auto-administrării trebuie să oprească imediat procesul de perfuzare și să solicite ajutorul unui profesionist din domeniul sănătății. Este posibil să fie necesar ca perfuziile ulterioare să se desfășoare într-o instituție medicală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții idiosincrazice legate de perfuzie

13,7% dintre pacienții adulți tratați cu Replagal în studii clinice au prezentat reacții idiosincrazice legate de perfuzie. Patru din 17 (23,5%) copii și adolescenți cu vârsta ≥ 7 ani care au participat la studiile clinice au prezentat cel puțin o reacție legată de perfuzie pe o perioadă de tratament de 4,5 ani (o durată medie de aproximativ 4 ani). Trei din 8 (37,5%) copii cu vârsta sub 7 ani au prezentat cel

puțin o reacție legată de perfuzie pe o perioadă medie de observație de 4,2 ani. Cele mai frecvente simptome au fost frisoane, cefalee, greață, hipertermie, congestia feței și oboseală. Mai puțin frecvent s-au raportat reacții grave legate de perfuzie; simptomele raportate includ hipertermie, frisoane, tahicardie, urticarie, greață/vărsături, angioedem cu congestie laringeală, stridor și tumefierea limbii. Alte reacții legate de perfuzie pot include amețeală și hiperhidroză. Evaluarea evenimentelor cardiace a relevat faptul că reacțiile legate de perfuzie pot fi asociate cu stresul hemodinamic, care atrage după sine evenimente cardiace la pacienții cu manifestări cardiace pre-existente ale bolii Fabry.

Reacțiile legate de perfuzie au început să apară în general în primele 2-4 luni de la inițierea tratamentului cu Replagal, deși s-au raportat și reacții apărute mai târziu (după 1 an). Aceste efecte s-au redus în timp. În cazul apariției de reacții cu intensitate ușoară sau moderată la perfuzie, trebuie acordată imediat asistență medicală și trebuie luate măsurile adecvate. Perfuzia poate fi întreruptă temporar (5-10 minute) până când simptomele se atenuează, pentru ca apoi să se poată relua. Este posibil ca reacțiile ușoare și tranzitorii să nu necesite tratament medical sau întreruperea administrării perfuziei. În plus, în cazurile în care a fost necesar tratament simptomatic, tratamentul preliminar cu antihistaminice și/sau corticosteroizi administrate intravenos sau oral, cu 1 până la 24 ore înaintea perfuziei, poate preveni reacțiile ulterioare.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate. În cazul în care apar reacții severe de hipersensibilitate sau anafilactice trebuie întreruptă imediat administrarea de Replagal și trebuie instituit tratamentul adecvat. Trebuie respectate standardele medicale actuale privind tratamentul de urgență.

Anticorpi la proteină

Ca în cazul tuturor produselor farmaceutice pe bază de proteină, pacienții pot dezvolta anticorpi la proteină. La aproximativ 24% dintre pacienții de sex masculin tratați cu Replagal s-a observat apariția unui titru mic de anticorpi IgG. Pe baza unor date limitate, s-a constatat că acest procent a fost mai scăzut (7%) la copiii de sex masculin. Se pare că acești anticorpi IgG se dezvoltă după aproximativ 3-12 luni de tratament. După 12 până la 54 luni de terapie, 17% dintre pacienții tratați cu Replagal prezentau încă reacții pozitive la anticorpi, în timp ce 7% indicau dezvoltarea unei toleranțe imunologice, pe baza dispariției în timp a anticorpilor IgG. Restul de 76% au prezentat reacții negative la anticorpi de la inițierea până la încetarea tratamentului. La copiii cu vârsta peste 7 ani, 1/16 pacienți de sex masculin a prezentat reacții pozitive la anticorpii IgG la algalidaza alfa pe durata studiului. Nu s-a observat nicio creștere a incidenței evenimentelor adverse la acest pacient. La pacienții copii cu vârsta sub 7 ani, 0/7 pacienți de sex masculin au prezentat reacții pozitive la anticorpii IgG la algalidaza alfa. Reacții pozitive la anticorpii IgE, fără legătură cu anafilaxia, au fost raportate în cadrul studiilor clinice cu un număr foarte limitat de pacienți.

Pacienți cu insuficiență renală

Prezența unei disfuncții renale grave poate limita răspunsul renal la terapia de substituție enzimatică, posibil din cauza modificărilor patologice ireversibile subiacente. În astfel de cazuri, afectarea funcției renale rămâne în limitele previzibile ale evoluției naturale a bolii.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 14,2 mg per flacon, echivalent cu 0,7% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Replagal nu trebuie administrat concomitent cu clorochină, amiodaronă, benochin sau gentamicină, deoarece aceste substanțe prezintă potențial de inhibare a activității α -galactosidazei intracelulare.

Deoarece α -galactozidaza A este ea însăși o enzimă, sunt puțin probabile interacțiunile medicament-medicament mediate de citocromul P450. În studiile clinice, s-au administrat concomitent medicamente împotriva durerilor neuropate (cum ar fi carbamazepină, fenitoină și gabapentin) la majoritatea pacienților, fără a se evidenția interacțiuni.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date foarte limitate privind expunerea femeilor gravide la Replagal. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii sau dezvoltării embrionare/fetale când animalele au fost expuse pe durata organogenezei. (vezi pct. 5.3). Atunci când medicamentul este prescris femeilor gravide este necesară prudență.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Replagal se excretă în laptele uman. Este necesară prudență atunci când medicamentul este prescris femeilor care alăptează.

Fertilitatea

În cadrul studiilor privind reproducerea efectuate la șobolanii de sex masculin nu au fost observate efecte asupra fertilității masculine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Replagal nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost reacțiile asociate perfuziei, care au apărut la 13,7% dintre pacienții adulți tratați cu Replagal. Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În Tabelul 1 sunt prezentate reacțiile adverse raportate în studii clinice la cei 344 pacienți tratați cu Replagal, incluzând 21 pacienți cu antecedente de boală renală în stadiu terminal, 30 de copii și adolescenți (≤ 18 ani) și 17 pacienți de sex feminin, precum și cele din raportările spontane după punerea pe piață. Informațiile sunt prezentate în funcție de clasificarea pe organe și sisteme și în funcție de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$, $< 1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$, $< 1/100$). Reacțiile adverse clasificate ca având „frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)” provin din raportările spontane după punerea pe piață. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Apariția unui singur eveniment la un singur pacient se definește ca fiind mai puțin frecvent, având în vedere numărul de pacienți tratați. La un singur pacient pot apărea mai multe reacții adverse.

Pentru agalsidaza alfa au fost identificate următoarele reacții adverse:

Tabelul 1				
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	edem periferic			
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeli, dureri neuropate, tremor, hipoestezie, parestezie	disgeuzie, hipersomnie	parosmie	
Tulburări oculare		secreție lacrimală crescută	diminuarea reflexului cornean	
Tulburări acustice și vestibulare	tinitus	tinnitus agravat		
Tulburări cardiace	palpitații	tahicardie, fibrilație atrială	tahiaritmie	ischemie miocardică, insuficiență cardiacă, extrasistole ventriculare
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, eritem facial tranzitoriu		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee, tuse, rinofaringită, faringită	răgușeală, tumefacție laringeală, rinoree	scăderea saturației în oxigen, creșterea secreției laringeale	
Tulburări gastro-intestinale	vărsături, greață, dureri abdominale, diaree	disconfort abdominal		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată tranzitorie	urticarie, eritem, prurit, acnee, hiperhidroză	angioedem, livedo reticularis	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralгии, dureri la nivelul membrelor, mialгии, dureri de spate	disconfort la nivelul sistemului musculo-scheletic, edeme periferice, tumefierea articulațiilor	senzație de greutate	

Tabelul 1				
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		hipersensibilitate	reacție anafilactică	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	durere la nivelul toracelui anterior, frisoane, hipertermie, dureri, astenie, oboseală	dureri la nivelul toracelui, oboseală agravată, senzație de cald, senzație de frig, afecțiuni asemănătoare gripei, disconfort, stare generală de rău	erupții cutanate la locul de injectare	

Vezi și pct. 4.4.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile legate de perfuzie raportate după punerea pe piață (vezi și pct. 4.4) pot include evenimente cardiace, cum ar fi aritmii cardiace (fibrilație atrială, extrasistole ventriculare, tahiaritmie), ischemie miocardică și insuficiență cardiacă la pacienții cu boală Fabry cu afectarea structurii miocardului. Cele mai frecvente au fost reacțiile ușoare legate de perfuzie, incluzând frisoane, febră, eritem facial tranzitoriu, cefalee, greață, dispnee, tremor și prurit. Simptomele legate de perfuzie pot include și amețeli, hiperhidroză, hipotensiune arterială, tuse, vărsături și oboseală. A fost raportată hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie.

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse la medicament raportate la copii și adolescenți au fost, în general, similare celor raportate la adulți. Cu toate acestea, au apărut mai frecvent reacții legate de perfuzie (febră, dispnee, durere toracică anterioară) și agravarea durerii.

Alte populații speciale

Pacienți cu afectare renală

Reacțiile adverse la medicament raportate la pacienții cu antecedente de boală renală în stadiu terminal au fost similare cu cele raportate la populația de pacienți în general.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Appendix V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice s-au folosit doze de până la 0,4 mg/kg, iar profilul de siguranță al acestora nu a fost diferit de cel al dozei recomandate de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism - enzime.
Codul ATC: A16AB03.

Mecanism de acțiune

Boala Fabry este o tulburare a depozitării glicosfingolipidelor, care este provocată de activitatea deficitară a enzimei lizozomale α -galactozidaza A, ceea ce determină acumularea globotriaolceramidei (Gb3 sau GL3 cunoscută și sub denumirea de ceramide-trihexozidaza (CTH)), substratul glicosfingolipidic al acestei enzime. Agalsidaza alfa catalizează hidroliza Gb3, detașând restul terminal de galactoză din moleculă. S-a demonstrat că tratamentul cu enzimă reduce acumularea de Gb3 în numeroase tipuri de celule, inclusiv în celulele endoteliale și parenchimatoase. Agalsidaza alfa a fost produsă într-o linie celulară umană pentru a asigura profilul glicozilării care poate influența captarea de către receptorii pentru manoză-6-fosfat de pe suprafața celulelor-țintă. Alegerea dozei de 0,2 mg/kg (administrată prin perfuzie timp de 40 de minute) în studiile clinice în vederea înregistrării a avut drept scop saturația temporară a capacității receptorilor de manoză-6-fosfat de a internaliza agalsidaza alpha în ficat și de a permite distribuția enzimei către țesuturile altor organe relevante. Datele de la pacienți indică faptul că este necesară o doză de cel puțin 0,1 mg/kg pentru obținerea unui răspuns farmacodinamic.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Replagal au fost evaluate în două studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo și în studii extinse deschise, la un total de 40 pacienți diagnosticați cu boală Fabry pe baza datelor clinice și biochimice. Pacienților li s-a administrat Replagal în doza recomandată de 0,2 mg/kg. 25 pacienți au încheiat primul studiu și au participat la studiul extins. După 6 luni de terapie, la pacienții tratați cu Replagal s-a constatat o reducere semnificativă a durerilor comparativ cu grupul placebo ($p = 0,021$), acest lucru fiind evaluat cu ajutorul scalei Brief Pain Inventory (validată pentru măsurarea durerii). Aceasta a fost asociată cu o reducere semnificativă a utilizării de medicamente pentru dureri cronice neuropate și a numărului de zile de tratament medicamentos pentru astfel de dureri. În studii ulterioare, la pacienții copii și adolescenți de sex masculin cu vârsta peste 7 ani s-a observat o reducere a durerii după o terapie de 9 și 12 luni cu Replagal, comparativ cu starea inițială dinainte de tratament. Această reducere a durerii a persistat pe durata a 4 ani de tratament cu Replagal la 9 pacienți (la pacienții cu vârsta cuprinsă între 7 și 18 ani).

După 12 până la 18 luni de tratament cu Replagal s-a observat îmbunătățirea calității vieții (QoL), conform măsurătorilor folosind instrumente validate.

După 6 luni de terapie Replagal a stabilizat funcția renală, comparativ cu afectarea acesteia înregistrată în grupul placebo. Probele de biopsie renală au evidențiat o creștere semnificativă a procentului de glomeruli normali și o scădere importantă a procentului de glomeruli cu extindere mezangială la pacienții tratați cu Replagal, comparativ cu cei din grupul placebo. După 12-18 luni de tratament de întreținere, Replagal a îmbunătățit funcția renală, măsurată prin rata filtrării glomerulare a inulinei, cu $8,7 \pm 3,7$ ml/min. ($p = 0,030$). Tratamentul pe termen mai lung (48-54 luni) a avut drept rezultat stabilizarea RFG la pacienții de sex masculin cu o valoare normală a RFG la începutul tratamentului (≥ 90 ml/min și $1,73$ m²) și cu disfuncție renală ușoară până la moderată (RFG 60 până la < 90 ml/min și $1,73$ m²), precum și încetinirea ritmului de deteriorare a funcției renale și a evoluției către stadiul terminal al bolii renale la pacienții de sex masculin cu boală Fabry și prezentând disfuncție renală mai severă (RFG 30 până la < 60 ml/min și $1,73$ m²).

Într-un al doilea studiu, 15 pacienți cu hipertrofie ventriculară stângă au participat timp de 6 luni la un studiu controlat cu placebo și apoi au fost incluși într-un studiu extins. Tratamentul cu Replagal a determinat o reducere cu 11,5 g a masei ventriculare stângi, rezultat obținut în studiul controlat prin măsurători efectuate cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM), în timp ce pacienții din

grupul placebo au prezentat o creștere a masei ventriculare stângi cu 21,8 g. În plus, în primul studiu, la care au participat 25 pacienți, Replagal a produs o reducere semnificativă a masei cardiace după 12-18 luni de tratament de întreținere ($p < 0,001$). De asemenea, Replagal a îmbunătățit contractilitatea miocardică, a redus durata medie a QRS și a diminuat concomitent grosimea septului, aspecte evidențiate prin ecocardiografie. În studiile desfășurate, doi pacienți cu bloc de ramură dreaptă au prezentat remisia blocului după terapia cu Replagal. Studiile deschise extinse efectuate ulterior au demonstrat o reducere semnificativă față de starea inițială a masei ventriculare stângi, evidențiată prin ecocardiografie, atât la pacienții de sex masculin, cât și la cei de sex feminin cu boală Fabry, pe durata a 24-36 luni de tratament cu Replagal. Reducerea masei ventriculare stângi observată prin ecocardiografie la pacienții de sex masculin și feminin cu boală Fabry pe durata a 24-36 luni de tratament cu Replagal s-a asociat cu o ameliorare semnificativă a simptomelor, conform măsurărilor efectuate folosind criteriile NYHA și CCS la pacienții cu boală Fabry care au prezentat la începutul studiului insuficiență cardiacă gravă sau simptome anginoase.

În comparație cu placebo, tratamentul cu Replagal a determinat și reducerea acumulării de Gb3. După primele 6 luni de tratament, s-au constatat scăderi medii de aproximativ 20 - 50% în plasmă, în sedimentul urinar, în biopsiile hepatice, renale și cardiace. După 12-18 luni de tratament s-a constatat o reducere cu 50 - 80% în plasmă și în sedimentul urinar. Efectele metabolice s-au asociat și cu o creștere semnificativă a greutatei corporale, a sudorației și a nivelului de energie. În concordanță cu efectele clinice ale Replagal, tratamentul cu enzimă a redus acumularea de Gb3 în multe tipuri de celule, inclusiv în celulele glomerulare renale și epiteliale tubulare, în celulele endoteliale capilare renale (celulele endoteliale capilare dermice și cardiace nu au fost examinate) și în miocitele cardiace. La copiii de sex masculin cu boală Fabry, concentrația plasmatică a Gb₃ a scăzut cu 40 - 50% după 6 luni de tratament cu Replagal 0,2 mg/kg, această reducere persistând după o perioadă totală de 4 ani de tratament la 11 pacienți.

Se poate lua în considerare administrarea perfuziei cu Replagal acasă pentru pacienții care tolerează bine perfuzia.

Copii și adolescenți

La pacienții copii și adolescenți de sex masculin cu vârsta ≥ 7 ani cu boală Fabry, hiperfiltrarea poate reprezenta manifestarea precoce a implicării funcției renale în evoluția bolii. Reducerea nivelului lor hipernormal de eRFG s-a observat în decurs de 6 luni de la inițierea tratamentului cu Replagal. După un an de tratament cu o doză de 0,2 mg/kg de agalsidază alfa din două în două săptămâni, nivelul hipernormal de eRFG a scăzut de la $143,4 \pm 6,8$ la $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² în acest subgrup, iar aceste valori ale eRFG s-au stabilizat în limite normale pe durata celor 4 ani de tratament la o doză de Replagal de 0,2 mg/kg, la fel ca și valorile eRFG ale pacienților care nu au prezentat hiperfiltrare.

La copiii și adolescenții de sex masculin ≥ 7 ani, variabilitatea ritmului cardiac a fost anormală la începutul terapiei și s-a ameliorat după 6 luni de tratament cu Replagal la 15 băieți. Ameliorarea s-a menținut la 9 băieți pe o durată de 6,5 ani în care li s-au administrat doze de 0,2 mg/kg de Replagal într-o extensie pe termen lung a studiului cu design deschis. La 9 băieți cu masa ventriculară stângă (MVSİ) indexată la înălțime^{2,7}, în limite normale pentru copiii și adolescenții cu vârsta peste 7 ani (< 39 g/m^{2,7} la băieți) la începutul tratamentului, MVSİ a rămas stabilă la niveluri sub pragul hipertrofiei ventriculare stângi (HVS) pe durata celor 6,5 ani de tratament. Într-un al doilea studiu, la 14 pacienți ≥ 7 ani, rezultatele privind variabilitatea ritmului cardiac au fost în concordanță cu constatările anterioare. În acest studiu, un sigur pacient a avut HVS la începutul terapiei și aceasta a rămas constantă în timp.

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 0 și 7 ani datele clinice limitate nu indică aspecte specifice privind siguranța.

Studiu realizat la pacienți care trec de la agalsidase beta la Replagal (agalsidase alfa)

100 pacienți [naivi la tratament (n=29) sau tratați anterior cu agalsidase beta, care au trecut la Replagal (n=71)] le-a fost administrat tratament timp de cel mult 30 luni în cadrul unui studiu deschis,

necontrolat. O analiză a indicat faptul că s-au raportat evenimente adverse grave la 39,4% dintre pacienții care au trecut de la agalsidase beta, în comparație cu 31,0% dintre cei care erau naivi la tratament la începutul studiului. Pacienții care au trecut de la agalsidase beta la Replagal au avut un profil de siguranță conform cu cel observat în alte experiențe clinice. Reacțiile legate de perfuzie au apărut la 9 pacienți din cadrul populației naive (31,0%) în comparație cu 27 de pacienți care au schimbat tratamentul (38,0%).

Studiu cu doze diferite

Într-un studiu deschis randomizat nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între pacienții adulți tratați timp de 52 de săptămâni cu 0,2 mg/kg, intravenos, o dată la două săptămâni (n=20) și cei tratați cu 0,2 mg/kg săptămânal (n=19) din punctul de vedere al mediei modificărilor față de situația inițială a valorii IMVS sau al altor criterii de evaluare finală (starea funcțională a cordului, funcția renală și activitatea farmacodinamică). La fiecare grup de tratament, valoarea IMVS rămas stabilă pe întreaga durată a studiului. Incidența totală a reacțiilor adverse grave pe grup de tratament nu a indicat niciun efect evident al dozei asupra profilului reacțiilor adverse grave al diferitelor grupuri de tratament.

Imunogenicitatea

Nu s-a demonstrat că anticorpii la agalsidaza alfa ar fi asociați cu efecte clinice semnificative asupra siguranței (de exemplu, reacții la perfuzie) sau a eficacității.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-au administrat doze unice cuprinse între 0,007 și 0,2 mg enzimă/kg unor pacienți adulți de sex masculin sub formă de perfuzii intravenoase cu durata de 20 - 40 minute, în timp ce la pacienții de sex feminin s-au administrat 0,2 mg enzimă/kg sub formă de perfuzie cu durata de 40 minute. Proprietățile farmacocinetice au rămas practic neafectate de doza de enzimă. După o singură doză intravenoasă de 0,2 mg/kg, agalsidaza alfa a prezentat o distribuție bifazică și un profil bifazic de eliminare din circulație. Nu s-au constatat diferențe semnificative între parametrii farmacocinetici la pacienții de sex masculin comparativ cu cei de sex feminin. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al proteinei a fost de aproximativ 108 ± 17 minute la bărbați și de 89 ± 28 minute la femei, iar volumul de distribuție a fost de aproximativ 17% din greutate la ambele sexe. Valoarea clearance-ului normalizat în funcție de greutate a fost de 2,66 la bărbați și, respectiv de 2,10 ml/min și kg la femei. Deoarece proprietățile farmacocinetice ale agalsidazei alfa sunt similare la pacienții de sex masculin și la cei de sex feminin, se preconizează și ca distribuția țesutului în principalele țesuturi și organe să prezinte valori comparabile la pacienții de sex masculin și la cei de sex feminin.

După șase luni de tratament cu Replagal, 12 din 28 pacienți de sex masculin au prezentat parametri farmacocinetici modificați, inclusiv o creștere aparentă a clearance-ului. Aceste modificări au fost asociate cu apariția de anticorpi la agalsidază alfa cu titru mic, însă la pacienții incluși în studiu nu s-au constatat efecte semnificative clinic, în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea.

Pe baza analizei biopsiilor hepatice înainte și după administrarea dozei la bărbați cu boală Fabry, timpul de înjumătățire tisular a fost estimat ca depășind 24 ore, iar asimilarea hepatică a enzimei a fost apreciată la 10% din doza administrată.

Agalsidaza alfa este o proteină. Nu se anticipează să se lege de proteine. Se anticipează ca metabolizarea sa să urmeze calea altor proteine, adică aceea a hidrolizei peptidelor. Este improbabil ca agalsidaza alfa să fie implicată în interacțiunile medicament-medicament.

Insuficiență renală

Eliminarea renală a agalsidazei alfa este considerată o cale minoră de epurare, deoarece parametrii farmacocinetici nu sunt modificați de insuficiența renală.

Insuficiență hepatică

Deoarece se anticipează că metabolizarea se produce prin hidroliza peptidelor, se poate considera că insuficiența hepatică nu afectează farmacocinetica agalsidazei alfa într-un mod semnificativ clinic.

Copii și adolescenți

La copii (cu vârsta cuprinsă între 7 și 18 ani), Replagal administrat în doză de 0,2 mg/kg s-a eliminat mai repede din circulație decât la adulți. Clearance-ul mediu al Replagal la copii (7-11 ani), adolescenți (12-18 ani) și adulți a fost de 4,2 ml/min și kg, 3,1 ml/min și kg și, respectiv 2,3 ml/min și kg. Datele farmacodinamice sugerează că, la o doză de 0,2 mg/kg Replagal, reducerile de Gb₃ din plasmă sunt mai mult sau mai puțin comparabile la adolescenți și la copii mici (vezi pct. 5.1).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate. Nu este de așteptat existența unui potențial genotoxic și carcinogen. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la femelele de șobolan și iepure nu au evidențiat efecte asupra sarcinii sau dezvoltării fătului. Nu s-au efectuat studii privind nașterea sau dezvoltarea peri/post-natală. Nu s-a stabilit dacă Replagal traversează placenta.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic, monohidrat
Polisorbat 20
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică a soluției diluate pe o perioadă de 24 ore, la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpul și condițiile de păstrare în stare diluată, înainte de utilizare, constituie responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi între 2-8 °C, dacă diluarea nu s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

3,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon de 5 ml (sticlă de tip I) cu un dop (din butil-cauciuc acoperit cu fluoro-rășină), un sigiliu (aluminu) și capac flip-off. Ambalaje cu 1, 4 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

- Se calculează doza și numărul de flacoane de Replagal necesare.
- Orice modificare a dozei trebuie efectuată numai la recomandarea medicului curant.
- Se diluează volumul total de concentrat de Replagal necesar în 100 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Trebuie precauție specială pentru a asigura sterilitatea soluțiilor preparate, deoarece Replagal nu conține nici un conservant sau agent bacteriostatic; a se respecta tehnicile aseptice. După diluare, soluția trebuie amestecată ușor, însă nu agitată.
- Deoarece medicamentul nu conține conservanți, se recomandă ca administrarea să înceapă cât de curând posibil după diluare (vezi pct. 6.3).
- Înainte de administrare, soluția trebuie verificată vizual pentru a evidenția eventualele particule și modificări de culoare.
- Pentru unică folosință. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/189/001-003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03/08/2001
Date ultimei reînnoiri a autorizației: 28/07/2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA
MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL
AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament RPAS, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea unui RPAS coincide cu data pentru actualizarea unui PMR, acestea pot fi depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să agreeze cu Autoritatea Națională Competentă asupra conținutului și formatului materialelor educaționale pentru utilizarea autoadministrării Replagal, incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Materialele educaționale pentru utilizarea Replagal au scopul de a oferi recomandări privind gestionarea riscurilor reacțiilor asociate perfuziei și erorilor de medicație cauzate de autoadministrare/perfuzia la domiciliu.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care este comercializat Replagal, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/însoțitorii, care urmează să prescrie, distribuie sau să utilizeze Replagal au acces la/primesc următorul pachet educațional:

- Ghidul profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS) privind autoadministrarea Replagal;
- Ghidul pacienților/însoțitorilor/profesioniștilor din domeniul sănătății privind autoadministrarea Replagal.

Ghidul profesioniștilor din domeniul sănătății privind autoadministrarea Replagal trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- O listă de verificare pentru stabilirea eligibilității pacientului înainte de inițierea autoadministrării perfuziei la domiciliu.
 - Pacientului i s-a administrat în unitatea medicală un număr suficient de perfuzii consecutive, bine tolerate (fără RAP – reacții asociate perfuziei).
 - Pacientul este considerat stabil din punct de vedere medical.
 - Pacientul are un istoric de complianță la programul de administrare a perfuziilor.
 - Pacientul a fost de acord să utilizeze Replagal la domiciliu.
 - Pacientul și/sau persoana care are grijă de pacient au fost instruiți cu privire la riscurile asociate, complicațiile posibile și cerința de a menține o comunicare deschisă cu medicul curant, incluzând detaliile de contact în caz de urgență.
 - Pacientul și/sau persoana care are grijă de pacient au fost instruiți în mod corespunzător și informați cu privire la riscurile autoadministrării.
 - Domiciliul pacientului este sigur (zonă curată, igienică de depozitare a materialelor, a medicamentului și a medicației de urgență) și dotat în mod adecvat.
 - Au fost stabilite măsuri de comunicare rapide și fiabile pentru eventualitatea în care apar probleme.
- Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să se asigure că sunt prescrise și sunt disponibile medicamente utile pentru a reduce orice risc care apare în cazul unei urgențe, dacă este necesar, și că pacientul/ persoana care are grijă de pacient știe cum să le utilizeze.

- Importanța prezenței constante a unui însoțitor sau adult responsabil în apropierea pacientului, care este capabil să vă alerteze pe dumneavoastră, pe medicul curant sau serviciul de îngrijiri medicale de urgență, dacă este necesar.
- Furnizează pacientului/ persoanei care are grijă de pacient o instruire detaliată cu privire la modul de identificare și abordare terapeutică a RAP, reacțiilor de hipersensibilitate, erorilor de medicație și evenimentelor adverse (EA).
- Furnizează pacientului/ persoanei care are grijă de pacient o instruire detaliată cu privire la procedurile de administrare a Replagal, precum și cu privire la dozele și viteza de perfuzare, care trebuie incluse în Jurnalul de administrare a perfuziilor.
- Subliniază necesitatea comunicării dintre pacient/ persoana care are grijă de pacient și dumneavoastră, medicul curant, cu privire la orice evenimente din timpul administrării și ulterioare acestora și a actualizării Jurnalului de administrare a perfuziilor.
- Jurnalul de administrare a perfuziilor trebuie utilizat ca instrument de comunicare reciprocă pe tot parcursul autoadministrării Replagal.

Ghidul pacienților/persoanelor care au grijă de pacient/profesiionistilor din domeniul sănătății privind autoadministrarea Replagal trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Importanța prezenței constante a unui însoțitor sau adult responsabil în apropierea pacientului, care este capabil să alerteze medicul curant sau serviciul de îngrijiri medicale de urgență, dacă este necesar.
- O descriere a tehnicii corecte de preparare și administrare a Replagal, inclusiv a tehnicii aseptice adecvate.
- Importanța respectării dozei și vitezei de perfuzare prescrise de medic.
- Orice medicamente prescrise de medicul dumneavoastră pentru premedicație sau tratamentul oricărui RAP trebuie să fie disponibile la domiciliu. Importanța respectării oricărui instrucțiuni privind premedicația sau tratamentul RAP grave.
- Informații privind semnele și simptomele reacțiilor asociate perfuziei și acțiunile recomandate pentru tratarea reacțiilor adverse la medicament (RAM), atunci când apar simptome.
- Jurnalul de administrare a perfuziilor trebuie să servească drept evidență a perfuziilor recomandate cu Replagal și să faciliteze monitorizarea regulată a stării de sănătate a pacientului, în vederea documentării oricărui RAP care au legătură cu medicamentul, inclusiv a reacțiilor de hipersensibilitate de tip alergic anterioare, din timpul sau ulterioare perfuziei și a oricărui erori de medicație.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ SECUNDAR / FLACON 3,5 ML****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Replagal 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
agalsidază alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține agalsidază alfa 3,5 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat de sodiu monobazic, monohidrat
polisorbat 20
clorură de sodiu
hidroxid de sodiu
apă pentru preparate injectabile
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 x 3,5 ml per flacon concentrat pentru soluție perfuzabilă
4 x 3,5 ml per flacon concentrat pentru soluție perfuzabilă
10 x 3,5 ml per flacon concentrat pentru soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON 3,5 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Replagal 1 mg/ml concentrat steril
agalsidază alfa
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Replagal 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă agalsidază alfa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Replagal și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Replagal
3. Cum se administrează Replagal
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Replagal
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Replagal și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Replagal este agalsidaza alfa (1 mg/ml). Agalsidaza alfa este o formă a enzimei umane α -galactosidază. Aceasta este produsă prin activarea genei răspunzătoare de formarea de α -galactosidază A în celule. Apoi enzima se extrage din celule și se transformă într-un concentrat steril pentru soluție perfuzabilă.

Replagal se folosește pentru tratamentul pacienților adulți, dar și al adolescenților și copiilor cu vârsta peste 7 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry. Se utilizează ca terapie de substituție enzimatică de lungă durată atunci când nivelul enzimei în organism este absent sau mai scăzut comparativ cu nivelul normal, cum se întâmplă în boala Fabry.

După 6 luni de tratament, Replagal a redus semnificativ durerea pacienților în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo (care nu conține substanța activă). Replagal a redus masa ventriculului stâng la pacienții tratați în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo. Aceste rezultate sugerează că simptomele bolii se îmbunătățesc sau că boala se stabilizează.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Replagal

Nu trebuie să vi se administreze Replagal

- dacă sunteți alergic la agalsidază alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Replagal, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă observați oricare dintre aceste efecte pe durata administrării perfuziei sau ulterior, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră:

- febră mare, frisoane, transpirație, creșterea frecvenței bătăilor inimii;

- vărsături;
- stare de confuzie;
- urticarie;
- umflarea mâinilor, a picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care pot provoca dificultăți în înghițire sau în respirație.

Medicul dumneavoastră poate întrerupe temporar perfuzia (5 – 10 min) până la dispariția simptomelor și apoi o poate relua.

Medicul dumneavoastră poate, de asemenea, să trateze simptomele cu alte medicamente (antihistaminice sau corticosteroizi). De cele mai multe ori puteți fi tratat în continuare cu Replagal, chiar dacă apar aceste simptome.

Dacă prezentați o reacție alergică severă (de tip anafilactic), administrarea de Replagal se întrerupe imediat, iar medicul dumneavoastră trebuie să instituie un tratament adecvat.

Dacă tratamentul cu Replagal determină producerea de anticorpi de către organism, Replagal continuă să își facă efectul, iar anticorpilor pot să dispară cu timpul.

Dacă aveți afecțiuni renale în stadiu avansat, este posibil să observați că tratamentul cu Replagal are un efect limitat asupra rinichilor dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Replagal.

Copii

Experiența la copii cu vârsta între 0-6 ani este limitată și prin urmare nu se poate recomanda nicio doză pentru acest grup de vârstă.

Replagal împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente care conțin clorochină, amiodaronă, benochin sau gentamicină. Există un risc teoretic ca activitatea agalsidazei alfa să fie încetinită.

Sarcina și alăptarea

Datele clinice foarte limitate la femeile gravide tratate cu Replagal nu au evidențiat reacții adverse la mamă și la nou-născut.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Puteți conduce vehicule și folosi utilaje în timp ce luați Replagal.

Replagal conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 14,2 mg (componenta principală stabilă/ sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,7% din doza maximă zilnică recomandată pentru un adult.

Păstrarea evidenței

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății trebuie să înregistreze cu atenție numele și numărul lotului medicamentului administrat. Discutați cu profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății dacă nu sunteți sigur.

3. Cum se administrează Replagal

Administrarea acestui medicament trebuie să se facă sub supravegherea personalului cu pregătire corespunzătoare, care va calcula și doza ce vă va fi administrată. În timp ce sunteți sub supravegherea medicului, Replagal poate să fie auto-administrat (de către dumneavoastră sau de către persoana care are grijă de dumneavoastră) după instruirea adecvată făcută de către medicul curant și/sau asistenta medicală. Auto-administrarea trebuie să aibă loc în prezența unui adult responsabil.

Doza recomandată pentru o perfuzie este de 0,2 mg pentru fiecare kg din greutatea dumneavoastră corporală. Aceasta înseamnă aproximativ 14 mg sau 4 flacoane (flacoane din sticlă) de Replagal în cazul unei persoane cu greutate medie (70 kg).

Utilizarea la copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7 și 18 ani se poate folosi o doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni.

La copii și adolescenți există o mai mare probabilitate decât la adulți să apară reacții legate de perfuzie. Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați orice reacții adverse în timpul perfuziei.

Mod de administrare

Înainte de utilizare, Replagal trebuie diluat în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). După diluare, Replagal se administrează într-o venă, de obicei în braț.

Perfuzia se administrează o dată la două săptămâni.

De fiecare dată când sunteți tratat, durează 40 minute până când Replagal vă este introdus într-o venă. Tratamentul vi se face sub supravegherea unui medic specializat în tratamentul bolii Fabry.

Pentru auto-administrare, doza administrată și viteza de perfuzare nu trebuie modificate fără acordul medicului curant.

Dacă utilizați mai mult Replagal decât trebuie

Dacă credeți că ați utilizat mai mult Replagal decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă utilizați mai puțin Replagal decât trebuie

Dacă credeți că ați utilizat mai puțin Replagal decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Replagal

Dacă ați uitat să faceți o perfuzie de Replagal, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Replagal

Nu încetați să utilizați Replagal fără să vă adresați medicului dumneavoastră. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestați o reacție alergică severă (de tip anafilactic), administrarea Replagal se va întrerupe imediat și medicul dumneavoastră va institui un tratament adecvat.

Majoritatea reacțiilor adverse sunt slabe până la moderate. Mai mult de 1 din 10 persoane (frecvență „foarte frecvente”) poate prezenta o reacție pe durata unei perfuzii cu Replagal sau după aceea (reacții legate de perfuzie). Aceste reacții includ frisoane, dureri de cap, greață, febră, oboseală, instabilitate, dificultăți de respirație, tremurături, tuse și vărsături. Cu toate acestea, unele reacții pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile la perfuzie legate de inimă care includ ischemie miocardică și insuficiență cardiacă pot apărea la pacienții cu boală Fabry cu afectarea structurilor inimii (frecvență „necunoscută” (care nu poate fi estimată din datele disponibile)). Medicul dumneavoastră poate întrerupe temporar perfuzia (5 - 10 min.) până la dispariția simptomelor, după care se continuă perfuzia. De asemenea, medicul dumneavoastră poate trata simptomele cu alte medicamente (antihistaminice sau corticosteroizi). În majoritatea cazurilor, puteți continua să luați Replagal chiar dacă apar aceste simptome.

Lista altor reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- inflamarea țesutului (de exemplu, picioare, brațe)
- furnicături, amorțeală sau durere în degetele de la mâini sau de la picioare
- țiuit în urechi
- palpitații
- dureri de gât
- dureri abdominale, diaree
- erupții
- dureri de spate sau la nivelul membrelor, dureri musculare, dureri articulare
- dureri la nivelul toracelui anterior, simptome de răceală, febră, senzație de rău

Reacții adverse frecvente: pot afecta cel mult 1 din 10 persoane:

- schimbarea gustului alimentelor, somn prelungit
- lăcrimarea ochilor
- țiuit mărit în urechi
- creșterea frecvenței bătăilor inimii, probleme de ritm al inimii
- hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, eritem facial tranzitoriu (roșeață)
- răgușeală sau senzație de nod în gât, scurgeri nazale
- disconfort abdominal
- acnee, piele înroșită sau pătată, mâncărimi pe piele, transpirație excesivă
- disconfort la nivelul musculo-osos, umflarea extremităților sau a articulațiilor
- hipersensibilitate
- senzație de apăsare la nivelul toracelui anterior, senzație mărită de oboseală, senzație de frig sau de cald, simptome asemănătoare gripei, disconfort

Reacții adverse mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane:

- reacție alergică severă (de tip anafilactic)
- reflex de clipire anormal
- frecvență cardiacă mărită
- nivel redus de oxigen în sânge și secreții vâscoase în gât
- simț olfactiv modificat
- acumularea fluidelor sub piele poate duce la umflarea părților corpului, livedo reticularis, de exemplu, pe picioare
- senzație de greutate

- eritem la locul de injectare

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse raportate la copii și adolescenți au fost, în general, similare cu cele raportate la adulți. Cu toate acestea, reacțiile legate de perfuzie (febră, dificultăți de respirație, dureri în piept) și agravarea durerii au apărut mai frecvent.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Appendix V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Replagal

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Nu utilizați Replagal dacă observați o decolorare sau prezența altor particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Replagal

- Substanța activă este agalsidaza alfa. Un ml de Replagal conține agalsidază alfa 1 mg.
- Celelalte componente sunt: Fosfat de sodiu monobazic, monohidrat
Polisorbat 20
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Replagal conține sodiu. Vezi pct. 2.

Cum arată Replagal și conținutul ambalajului

Replagal este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. Medicamentul dumneavoastră este disponibil în flacoane care conțin fie 3,5 mg/ 3,5 ml agalsidază alfa. Sunt disponibile ambalaje cu 1, 4 sau 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni privind folosirea, manipularea și eliminarea

Tratamentul cu Replagal trebuie supravegheat de un medic cu experiență în terapia bolnavilor cu boală Fabry sau cu alte boli metabolice ereditare.

Replagal se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 40 minute.

1. Se calculează doza și numărul de flacoane de Replagal necesare.
2. Se diluează volumul total necesar de concentrat de Replagal în 100 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (0,9% m/v). Trebuie să se acorde o atenție deosebită asigurării sterilității soluțiilor preparate, deoarece Replagal nu conține nici un conservant sau agent bacteriostatic; a se respecta tehnicile aseptice. După diluare, soluția trebuie amestecată ușor, însă nu agitată.
3. Înainte de administrare, soluția trebuie verificată vizual pentru depistarea eventualelor particule și a modificărilor de culoare.
4. Soluția perfuzabilă se administrează pe o durată de 40 minute, folosind o linie intravenoasă cu filtru integral. Deoarece medicamentul nu conține conservanți, se recomandă ca administrarea să înceapă cât mai curând posibil. Cu toate acestea, s-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică a soluției diluate pe o durată de 24 ore la 25 °C.
5. Replagal nu se administrează concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase.
6. Pentru unică folosință. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.