

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Replagal 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 1 mg de agalsidasa alfa*.

Cada vial de 3,5 ml de concentrado contiene 3,5 mg de agalsidasa alfa.

*la agalsidasa alfa es la proteína humana α -galactosidasa A, producida en una línea celular humana mediante tecnología de ingeniería genética.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 14,2 mg de sodio por vial. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Replagal está indicado para uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Replagal se debe administrar bajo la supervisión de un médico experimentado en la atención a pacientes con la enfermedad de Fabry u otros trastornos metabólicos heredados.

Posología

Replagal se administra en una dosis de 0,2 mg/kg de peso corporal en semanas alternas, por perfusión intravenosa durante 40 minutos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios en pacientes de más de 65 años de edad, por lo que, por el momento, no cabe recomendar ningún régimen de dosificación para estos pacientes, ya que aún no se han establecido la eficacia ni la seguridad.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal no es preciso ajustar la dosis.

La presencia de daño renal extenso (TFG estimada < 60 ml/min) puede limitar la respuesta renal a la terapia de sustitución enzimática. Se dispone de pocos datos en relación con los pacientes sometidos a diálisis o a trasplante renal; no se recomienda un ajuste de la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Replagal en niños de 0 a 6 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

En estudios clínicos de niños de 7-18 años de edad que recibieron tratamiento con Replagal en dosis de 0,2 mg/kg cada dos semanas, no se constataron problemas de seguridad inesperados (ver sección 5.1).

Forma de administración

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Administrar la solución para perfusión durante 40 minutos utilizando una vía intravenosa con filtro incorporado.

No administrar Replagal en la misma vía intravenosa de forma concomitante con otros agentes.

Se puede considerar llevar a cabo la perfusión de Replagal en casa, y la administración hecha por el paciente en presencia de un adulto responsable o la administración hecha por el cuidador del paciente (autoadministración), para los pacientes que toleran bien sus perfusiones. La decisión de cambiar al paciente a una perfusión en la casa o a la autoadministración debe tomarse después de la evaluación y recomendación del médico responsable.

El médico responsable o la enfermera debe capacitar adecuadamente al paciente o al cuidador antes de comenzar con la autoadministración. La dosis y la velocidad de perfusión deben permanecer constantes en la casa y no deben modificarse sin la supervisión de un profesional de atención médica. El médico responsable debe hacer un seguimiento riguroso de la autoadministración.

Todo paciente que experimente un acontecimiento adverso durante la perfusión en casa/autoadministración, debe detener de inmediato el proceso de perfusión y buscar la atención de un profesional médico. Es posible que las próximas perfusiones tengan que hacerse en una clínica.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones idiosincrásicas relacionadas con la perfusión

El 13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en los ensayos clínicos han presentado reacciones idiosincrásicas relacionadas con la perfusión. Cuatro de 17 (23,5%) pacientes pediátricos ≥ 7 años de edad que participan en estudios clínicos experimentaron al menos una reacción a la perfusión en un periodo de 4,5 años de tratamiento (duración media de aproximadamente 4 años). Tres de 8 (37,5%) pacientes pediátricos <7 años de edad experimentaron al menos una reacción relacionada

con la perfusión durante un periodo medio de observación de 4,2 años. En conjunto, el porcentaje de reacciones relacionadas con la perfusión fue significativamente más bajo en mujeres que en hombres. Los síntomas más frecuentes han sido escalofríos, cefalea, náuseas, pirexia, enrojecimiento y cansancio. Las notificaciones de reacciones serias a la perfusión han sido poco frecuentes; entre los síntomas notificados se incluyen pirexia, escalofríos, taquicardia, urticaria, náuseas/vómitos, edema angioneurótico con sensación de opresión en la garganta, estridor e hinchazón de la lengua. Los síntomas relacionados con la perfusión pueden también incluir mareos e hiperhidrosis. Una revisión de los episodios cardiacos indicó que las reacciones a la perfusión pueden estar asociadas a estrés hemodinámico desencadenante de episodios cardiacos en pacientes con manifestaciones cardiacas preexistentes de la enfermedad de Fabry.

En general, el inicio de estas reacciones relacionadas con la perfusión se ha observado en los 2-4 meses siguientes al inicio del tratamiento con Replagal, aunque también se han notificado casos de inicio más tardío (después de un año). Estos efectos han disminuido con el tiempo. Si se producen reacciones agudas de carácter leve o moderado a la perfusión, debe buscarse de inmediato atención médica y aplicar las medidas oportunas. La perfusión puede interrumpirse temporalmente (de 5 a 10 minutos) hasta que los síntomas remitan, momento en que podrá reanudarse la perfusión. Los efectos leves y transitorios pueden no precisar tratamiento médico ni interrupción de la perfusión. Por otra parte, la administración previa por vía oral o intravenosa de antihistamínicos o corticosteroides, de 1 a 24 horas antes de la perfusión, puede evitar reacciones posteriores en aquellos casos en los que ha sido preciso un tratamiento sintomático.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Si se producen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas graves, debe interrumpirse inmediatamente la administración de Replagal e instaurarse un tratamiento adecuado. Deberán observarse las normas médicas en vigor para tratamientos de urgencia.

Anticuerpos frente a las proteínas

Al igual que ocurre con todos los productos farmacéuticos con proteínas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a éstas. Se ha observado una respuesta de concentración reducida de anticuerpos de clase IgG aproximadamente en el 24% de los pacientes de sexo masculino tratados con Replagal. De acuerdo con los escasos datos disponibles, este porcentaje resultó ser menor (7%) en la población pediátrica de sexo masculino. Estos anticuerpos de clase IgG parece que se desarrollaron aproximadamente a los 3-12 meses de tratamiento. Al cabo de 12-54 meses de tratamiento, el 17% de los pacientes tratados con Replagal seguían presentando un resultado positivo de anticuerpos, mientras que el 7% presentaban pruebas del desarrollo de tolerancia inmunológica, basados en la desaparición de los anticuerpos de clase IgG a lo largo del tiempo. El 76% restante en todo momento dio resultados negativos en las pruebas de determinación de anticuerpos. En pacientes pediátricos >7 años de edad, 1/16 de pacientes varones dio resultado positivo para anticuerpos IgG contra la agalsidasa alfa durante el estudio. No se detectó ningún aumento en la incidencia de acontecimientos adversos para este paciente. En pacientes pediátricos <7 años de edad, 0/7 de pacientes varones dio resultado positivo para anticuerpos IgG contra la agalsidasa alfa. En algunos ensayos clínicos, se han notificado casos de positividad de los anticuerpos de IgE en el límite no asociada con anafilaxis en un número muy limitado de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

La presencia de lesión renal importante puede limitar la respuesta de los riñones a la terapia de sustitución enzimática debido, posiblemente, a cambios patológicos irreversibles subyacentes. En estos casos, la disminución de función renal sigue estando dentro de los límites esperados con el avance natural de la enfermedad.

Sodio

Este medicamento contiene 14,2 mg de sodio por vial equivalente a 0,7% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Replagal no debe administrarse de forma concomitante con cloroquina, amiodarona, benoquina ni gentamicina, ya que estas sustancias pueden inhibir la actividad intracelular de α -galactosidasa.

Puesto que α -galactosidasa A es una enzima, no es probable que sufra interacción con otros medicamentos mediada por el citocromo P450. En los ensayos clínicos se administraron medicamentos para el dolor neuropático (como carbamazepina, fenitoína y gabapentina) de forma concomitante a la mayoría de los pacientes, sin ninguna prueba de interacción.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre exposición a Replagal durante el embarazo son muy escasos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrional/fetal cuando la exposición se produce durante la organogénesis (ver sección 5.3). Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si Replagal se excreta en la leche materna. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres lactantes.

Fertilidad

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad masculina en los estudios sobre reproducción en ratas macho.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Replagal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son reacciones asociadas con la perfusión, las cuales se produjeron en el 13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en los ensayos clínicos. La mayoría de las reacciones adversas son de gravedad leve o moderada.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 1 recoge las reacciones adversas notificadas en los 344 pacientes tratados con Replagal en ensayos clínicos, incluidos 21 pacientes con historia de nefropatía terminal, 30 pacientes pediátricos (<18 años de edad) y 17 pacientes de sexo femenino, y las comunicadas espontáneamente en la etapa poscomercialización. La información está clasificada por sistemas y órganos y por frecuencia (muy frecuente $\geq 1/10$; frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas categorizadas como de incidencia “frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)” derivan de los informes espontáneos poscomercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La aparición de una

reacción en un único paciente se califica como poco frecuente dado el número de pacientes tratados. Un solo paciente puede verse afectado por varias reacciones adversas.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas para la agalsidasa alfa:

Tabla 1				
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	edema periférico			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos, dolor neuropático, temblor, hipoestesia, parestesia	disgeusia, hipersomnía	parosmia	
Trastornos oculares		lagrimeo aumentado	reflejo corneal disminuido	
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos	empeoramiento de los acúfenos		
Trastornos cardíacos	palpitaciones	taquicardia, fibrilación auricular	taquiarritmia	isquemia de miocardio, fallo cardíaco, extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, rubefacción		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos, nasofaringitis, faringitis	ronquera, sensación de opresión en la garganta, rinorrea	saturación de oxígeno disminuida, aumento de secreción en la garganta	
Trastornos gastrointestinales	vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea	molestia abdominal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción	urticaria, eritema, prurito, hiperidrosis	edema angioneurótico, livedo reticularis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia, dolor en las extremidades, mialgia, dolor de espalda	molestia musculoesquelética, hinchazón periférica, artralgia, hinchazón articular	sensación de pesadez	
Trastornos del sistema inmunológico		hipersensibilidad	reacción anafiláctica	

Tabla 1				
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	dolor torácico, escalofríos, pirexia, dolor, astenia, fatiga	opresión en el pecho, fatiga agravada, sensación de calor, sensación de frío, enfermedad de tipo gripal, molestias, malestar general	erupción en el área de inyección	

Ver también la sección 4.4.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones relacionadas con la perfusión notificadas en el ámbito poscomercialización (véase también la sección 4.4) pueden incluir episodios cardiacos como arritmias cardiacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia de miocardio e insuficiencia cardiaca en pacientes con enfermedad de Fabry con compromiso de las estructuras del corazón. Las reacciones relacionadas con la perfusión más frecuentes fueron leves e incluyen escalofríos, pirexia, rubefacción, cefalea, náuseas, disnea, temblor y prurito. Los síntomas relacionados con la perfusión también pueden incluir mareos, hiperhidrosis, hipotensión, tos, vómitos y cansancio. Se han notificado casos de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis.

Población pediátrica

Las reacciones adversas a medicamentos notificadas en la población pediátrica (niños y adolescentes) fueron, en general, similares a las notificadas en los adultos. No obstante, las reacciones relacionadas con la perfusión (pirexia, disnea, dolor en el pecho) y las exacerbaciones del dolor aparecieron con mayor frecuencia.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Las reacciones adversas a medicamentos notificadas en pacientes con historia de nefropatía terminal fueron similares a las notificadas en la población general de pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos, se utilizaron dosis de hasta 0,4 mg/kg semanalmente, y su perfil de seguridad no fue diferente de la dosis recomendada de 0,2 mg/kg cada dos semanas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros productos para el aparato digestivo y metabolismo – Enzimas.
Código ATC: A16AB03.

Mecanismo de acción

La enfermedad de Fabry es un trastorno del almacenamiento de glicoesfingolípidos provocado por una actividad deficiente de la enzima lisosomal α -galactosidasa A, que se traduce en una acumulación de globotriaosilceramida (Gb3 o GL-3, conocida como trihexósido de ceramida (Gb3 o CTH)), sustrato glicoesfingolípido de esta enzima. Agalsidasa alfa cataliza la hidrólisis de Gb3, lo que separa un residuo de galactosa terminal de la molécula. Se ha demostrado que el tratamiento con esta enzima reduce la acumulación de Gb3 en muchos tipos de células, incluidas las endoteliales y parenquimales. Se ha producido agalsidasa alfa en una línea celular humana para lograr un perfil de glicosilación humano que pueda influenciar la captación por los receptores manosa-6-fosfato en la superficie de las células diana de todo el organismo. La selección de una dosis de 0,2 mg/kg (perfundida durante 40 minutos) para los estudios clínicos de registro tenía la intención de saturar temporalmente la capacidad de los receptores de manosa-6-fosfato para interiorizar la agalsidasa alfa en el hígado y permitir la distribución de enzima a tejidos de otros órganos importantes. Los datos de los pacientes indican que se requiere al menos 0,1 mg/kg para lograr una respuesta fármacodinámica.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia de Replagal se evaluaron en dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y en ensayos de extensión abiertos, en un total de cuarenta pacientes a los que se había diagnosticado la enfermedad de Fabry a partir de pruebas clínicas y bioquímicas. Los pacientes recibieron la dosis recomendada de 0,2 mg/kg de Replagal. Veinticinco pacientes terminaron el primer ensayo y pasaron a un ensayo de extensión. Tras seis meses de tratamiento se produjo una reducción significativa del dolor en el grupo de pacientes tratados con Replagal en comparación con placebo ($p = 0,021$), según la valoración del *Brief Pain Inventory* (una escala validada para la medición del dolor). Esto se asoció a una reducción significativa del empleo crónico de medicación para el dolor neuropático y del número de días en los que se tomó medicación analgésica. En ensayos posteriores, en los pacientes pediátricos de sexo masculino mayores de 7 años de edad, se observó una reducción del dolor tras 9 y 12 meses de terapia con Replagal en comparación con la situación basal previa al tratamiento. La reducción del dolor persistió a lo largo de los 4 años de tratamiento con Replagal en 9 pacientes (en pacientes 7-18 años de edad).

El tratamiento con Replagal durante un periodo de 12 a 18 meses dio lugar a una mejoría de la calidad de vida (CV), de acuerdo con las mediciones efectuadas con instrumentos validados.

Tras 6 meses de tratamiento, Replagal estabilizó la función renal en comparación con un descenso en los pacientes tratados con placebo. Las muestras de biopsia renal revelaron un incremento significativo de la fracción de glomérulos normales y un descenso significativo de la fracción de glomérulos con ensanchamiento del mesangio en pacientes tratados con Replagal, a diferencia de los pacientes tratados con placebo. Al cabo de 12-18 meses de terapia de mantenimiento, Replagal mejoró la función renal, medida por la tasa de filtración glomerular basada en la inulina en $8,7 \pm 3,07$ ml/min ($p=0,030$). La terapia a más largo plazo (48-54 meses) dio lugar a una estabilización de la TFG en los pacientes de sexo masculino con TFG basal normal (≥ 90 ml/min/1,73 m²) o con disfunción renal de grado leve a moderado (TFG de 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) y a una ralentización de la velocidad de declive de la función renal y de la progresión hacia nefropatía terminal en los pacientes con enfermedad de Fabry de sexo masculino con grados más graves de disfunción renal (TFG de 30 a < 60 ml/min/1,73 m²).

En un segundo estudio, quince pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo terminaron un estudio de 6 meses controlado con placebo e iniciaron un estudio de extensión. El tratamiento con Replagal

produjo una reducción de 11,5 g de la masa ventricular izquierda medida por resonancia magnética en el estudio controlado, mientras que los pacientes que recibieron placebo presentaron un aumento de la masa ventricular izquierda de 21,8 g. Por otra parte, en el primer estudio, con 25 pacientes, Replagal también produjo una reducción significativa de la masa cardíaca tras 12-18 meses de terapia de mantenimiento ($p < 0,001$). Replagal también se asoció a una mejor contractilidad cardíaca, a un descenso de la duración media del intervalo QRS y a una reducción concomitante del grosor septal observado en ecocardiografía. Dos pacientes con bloqueo de rama derecha en los estudios realizados recuperaron un estado normal tras la terapia con Replagal. Estudios en régimen abierto realizados con posterioridad demostraron una reducción significativa con respecto a la situación basal de la masa ventricular izquierda determinada mediante ecocardiografía en los pacientes de ambos sexos con enfermedad de Fabry durante 24 a 36 meses de tratamiento con Replagal. Las reducciones en la masa ventricular izquierda observadas mediante ecocardiografía en los pacientes de ambos sexos con enfermedad de Fabry durante 24 a 36 meses de tratamiento con Replagal se asociaron con una mejoría significativa de los síntomas de acuerdo con las mediciones efectuadas con los sistemas de clasificación de la NYHA y de la CCS en los pacientes con enfermedad de Fabry que presentaban insuficiencia cardíaca grave o síntomas de angina en condiciones basales.

En comparación con el tratamiento con placebo, el tratamiento con Replagal también redujo la acumulación de Gb3. Tras los seis primeros meses de la terapia se observaron descensos medios de aproximadamente el 20-50% en muestras de plasma, sedimento urinario, biopsias de hígado, riñón y corazón. Tras 12-18 meses de tratamiento se observó una reducción del 50-80% en plasma y sedimento urinario. Los efectos metabólicos estuvieron igualmente asociados con un aumento de peso clínicamente significativo, aumento de la sudoración y de la energía. En consonancia con los efectos clínicos de Replagal, el tratamiento con la enzima redujo la acumulación de Gb3 en muchos tipos de células, incluidas las glomerulares renales y las epiteliales tubulares, las células del endotelio capilar renal (no se examinaron las células del endotelio capilar cardíaco y dermal) y los miocitos cardíacos. En los pacientes pediátricos de sexo masculino con enfermedad de Fabry, la Gb3 plasmática disminuyó un 40-50% tras 6 meses de terapia con Replagal 0,2 mg/kg, y esta reducción persistió tras un total de 4 años de tratamiento en 11 pacientes.

La perfusión de Replagal en el domicilio puede considerarse en aquellos pacientes que estén tolerando bien las perfusiones.

Población pediátrica

En los pacientes pediátricos de sexo masculino ≥ 7 años de edad con enfermedad de Fabry, la hiperfiltración puede ser la manifestación más temprana de afectación renal por la enfermedad. Se observó una reducción de estas tasas de filtración glomerular hipernormales en el transcurso de los 6 primeros meses siguientes al inicio de la terapia con Replagal. Tras un año de tratamiento con agalsidasa alfa en dosis de 0,2 mg/kg cada dos semanas, los valores anormalmente elevados de TFGe disminuyeron de $143,4 \pm 6,8$ a $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² en este subgrupo, y estas TFGe se estabilizaron en el rango normal durante los 4 años de tratamiento con Replagal en dosis de 0,2 mg/kg, tal como lo hicieron las TFGe de los pacientes sin hiperfiltración.

En pacientes pediátricos varones ≥ 7 años de edad, la variabilidad de la frecuencia cardíaca era anormal al inicio y mejoró tras 6 meses de tratamiento con Replagal en 15 niños; la mejora se mantuvo durante los 6,5 años de tratamiento con Replagal en dosis de 0,2 mg/kg en un estudio de extensión abierto a largo plazo en 9 niños. Entre 9 niños con valores de masa ventricular izquierda indexada (MVII) por altura^{2,7} dentro del rango normal para los niños >7 años de edad (<39 g/m^{2,7}) al inicio, la MVII se mantuvo estable en niveles inferiores al umbral de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) durante los 6,5 años de tratamiento. En un segundo estudio, en 14 pacientes ≥ 7 años de edad, los resultados relativos a la variabilidad de la frecuencia cardíaca eran acordes con hallazgos previos. En este estudio, solo un paciente presentó HVI al inicio del estudio y se mantuvo estable con el transcurso del tiempo.

Para los pacientes entre 0 y 7 años de edad, los datos limitados no indican ningún problema específico de seguridad.

Estudio en pacientes que cambiaron de agalsidasa beta a Replagal (agalsidasa alfa)

A 100 pacientes [sin tratamiento previo (n=29) o tratados anteriormente con agalsidasa beta que cambiaron a Replagal (n=71)] se los trató durante un máximo de 30 meses en un estudio abierto, no controlado. Un análisis indicó que se habían notificado acontecimientos adversos graves en el 39,4% de los pacientes que habían cambiado de agalsidasa beta, frente a un 31,0% en los que no habían recibido tratamiento antes de la incorporación al estudio. Los pacientes que habían cambiado de agalsidasa beta a Replagal tenían un perfil de seguridad coherente con el observado en otra experiencia clínica. Nueve (9) pacientes de la población sin tratamiento previo (31,0%) experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión, en comparación con 27 pacientes de la población cambiada (38,0%).

Estudio con varias pautas posológicas

En un estudio abierto aleatorizado, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes adultos tratados durante 52 semanas con 0,2 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas (n=20) y los que fueron tratados con 0,2 mg/kg semanalmente (n=19) en la variación media respecto al valor inicial MVII u otras variables (estado funcional cardíaco, función renal y actividad farmacodinámica). En cada grupo de tratamiento, el MVII permaneció estable durante el período de tratamiento del estudio. La incidencia global de los AAG por grupo de tratamiento no mostró ningún efecto obvio de la pauta de tratamiento en el perfil de AAG de los distintos grupos de tratamiento.

Inmunogenia

No se ha demostrado que los anticuerpos de agalsidasa alfa estén asociados a ningún efecto clínicamente significativo sobre la seguridad (como reacciones a la perfusión) ni la eficacia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se administraron dosis únicas de entre 0,007 y 0,2 mg de enzima por kilogramo de peso corporal a pacientes varones adultos, en forma de perfusiones intravenosas de 20-40 minutos; a las mujeres se les administraron 0,2 mg de enzima por kilogramo de peso corporal en forma de perfusión durante 40 minutos. Las propiedades farmacocinéticas en general no se vieron afectadas por la dosis de la enzima. Tras una dosis intravenosa única de 0,2 mg/kg, la agalsidasa alfa tuvo un perfil bifásico de distribución y eliminación de la circulación. No se observaron diferencias significativas de los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes varones y las mujeres. La semivida de eliminación de la proteína de la sangre fue aproximadamente de 108 ± 17 minutos en los varones y de 89 ± 28 en las mujeres, siendo el volumen de distribución de aproximadamente el 17% del peso corporal en ambos sexos. El aclaramiento de referencia fue de 2,66 ml/min/kg para los varones y de 2,10 ml/min/kg para las mujeres. Dadas las similitudes en las propiedades farmacocinéticas de la agalsidasa alfa en varones y mujeres, es de esperar que la distribución tisular en los principales tejidos y órganos sea también semejante.

Tras seis meses de tratamiento con Replagal, 12 de los 28 pacientes varones presentaron una farmacocinética alterada que incluía un aumento manifiesto del aclaramiento. Dichas alteraciones se asociaron con el desarrollo de concentraciones reducidas de anticuerpos frente a agalsidasa alfa, pero no se observaron efectos clínicamente significativos sobre la seguridad y la eficacia en los pacientes estudiados.

Según el análisis de las biopsias hepáticas antes y después de la dosis realizadas a los pacientes varones con la enfermedad de Fabry, se ha calculado que la semivida tisular sobrepasa las 24 horas y que la absorción hepática de la enzima es el 10% de la dosis administrada.

La agalsidasa alfa es una proteína. No se espera que se fije a proteínas. Se espera que la degradación metabólica siga las rutas de otras proteínas, es decir, hidrólisis peptídica. No es probable que la agalsidasa alfa interactúe con otros medicamentos.

Insuficiencia renal

Se considera que la eliminación renal de agalsidasa alfa es una ruta de aclaramiento secundaria, ya que los parámetros farmacocinéticos no se ven alterados por el deterioro de la función renal.

Insuficiencia hepática

Dado que se espera que el metabolismo se produzca por hidrólisis peptídica, no se cree que el deterioro de la función hepática influya en la farmacocinética de agalsidasa alfa de forma clínicamente significativa.

Población pediátrica

En los niños de 7-18 años de edad, el Replagal administrado en dosis de 0,2 mg/kg se eliminó más rápidamente de la circulación que en los adultos. El aclaramiento medio de Replagal en los niños de 7-11 años de edad, en los adolescentes de 12-18 años de edad y en los adultos fue de 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg y 2,3 ml/min/kg, respectivamente. Los datos farmacodinámicos sugieren que, cuando se usa una dosis de 0,2 mg/kg de Replagal, los grados de reducción de la Gb3 plasmática son más o menos comparables entre adolescentes y niños pequeños (ver sección 5.1).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas. No se esperan efectos genotóxicos ni carcinogénicos. Los estudios de toxicidad para la reproducción con hembras de rata y conejo no han demostrado efectos en la gestación ni sobre el feto en desarrollo. No se han realizado estudios sobre el parto ni sobre el desarrollo perinatal y posnatal. No se sabe si Replagal atraviesa la placenta.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico monobásico, monohidratado
Polisorbato 20
Cloruro sódico
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de forma inmediata. De no ser así, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario y no deben exceder habitualmente las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

3,5 ml de concentrado para solución para perfusión en viales de 5 ml (vidrio de tipo 1), con tapón (caucho butílico con revestimiento de fluoro-resina), cápsula de cierre (aluminio) en una sola pieza con disco de apertura flip-off. Envases de 1, 4 o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Calcular la dosis y el número de viales de Replagal necesarios
- Los cambios en la dosis deben hacerse únicamente si lo indica el médico responsable.
- Diluir el volumen total de concentrado de Replagal necesario en 100 ml de una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico para perfusión (0,9%). Tome precauciones para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas, ya que Replagal no contiene ningún conservante ni agente bacteriostático; deberá aplicarse una técnica aséptica. Una vez diluida, la solución debe mezclarse suavemente, sin agitarla.
- Puesto que no contiene conservantes, se recomienda iniciar la administración lo antes posible tras la dilución (ver sección 6.3).
- La solución debe inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de materia en partículas y de cambios de color antes de la administración.
- Para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/189/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03/08/2001
Fecha de la última renovación: 28/07/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los IPs para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de

la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si las fechas de presentación de un IPS y la actualización de un PGR coinciden, pueden presentarse al mismo tiempo.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC debe acordar el contenido y el formato de los materiales informativos para el uso de Replagal en la autoadministración, incluyendo los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

Los materiales informativos para el uso de Replagal están destinados a proporcionar orientación sobre cómo gestionar los riesgos de reacciones relacionadas con la perfusión (RRI) y los errores de medicación debidos a la autoadministración/perfusión en casa.

El TAC se asegurará de que, en cada Estado Miembro en el que se comercialice Replagal, todos los profesionales sanitarios y los pacientes/cuidadores que deban prescribir, dispensar o utilizar Replagal tengan acceso al siguiente paquete educativo y lo reciban:

- Guía del profesional sanitario para la autoadministración de Replagal;
- Guía para el paciente, el cuidador y el profesional sanitario para la autoadministración de Replagal;

La Guía del profesional sanitario para la autoadministración de Replagal debe contener los siguientes elementos clave:

- Lista de comprobación para determinar la elegibilidad del paciente antes de iniciar la autoadministración de la perfusión a domicilio.
 - El paciente ha recibido un número suficiente de perfusiones consecutivas bien toleradas (sin RRI) en la clínica.
 - Paciente considerado médicamente estable.
 - El paciente tiene un historial de adherencia al programa de perfusión.
 - El paciente ha aceptado recibir Replagal en casa.
 - El paciente y/o el cuidador han recibido formación sobre los riesgos asociados, las posibles complicaciones y el requisito de mantener una comunicación abierta con el médico tratante, incluidos los datos de contacto de emergencia.
 - El paciente y/o el cuidador parecen estar adecuadamente formados y son conscientes de los riesgos de la autoadministración.
 - El hogar del paciente es seguro (limpio, higiénico, zona de almacenamiento de suministros, medicamentos y medicación de emergencia) y está adecuadamente equipado.
 - Se han establecido medidas de comunicación rápidas y fiables, por si surgen problemas.
- El profesional sanitario debe asegurarse de que los medicamentos se prescriben y están fácilmente disponibles para mitigar cualquier riesgo que se produzca en caso de emergencia, si es necesario, y el paciente/cuidador sabe cómo utilizarlos.
- La importancia de que el paciente tenga siempre cerca a un cuidador o adulto responsable que sea capaz de alertarle a usted, al médico tratante o a la atención médica de urgencia si es necesario.

- Proporcionar al paciente/cuidador una formación detallada sobre cómo identificar y gestionar las RRI, las reacciones de hipersensibilidad, los errores de medicación y los Aas (Acontecimientos Adversos).
- Proporcionar al paciente/cuidador una formación detallada sobre los procedimientos de administración de Replagal, así como la dosis y la velocidad de perfusión que debe incluirse en el Diario de perfusión.
- Hacer hincapié en la necesidad de que el paciente/cuidador le comunique a usted, el médico que lo trata, cualquier acontecimiento durante y después de la perfusión, y que actualice el Diario de perfusión.
- El Diario de perfusión debe utilizarse como una herramienta de comunicación de ida y vuelta durante el curso de la autoadministración de Replagal.

La Guía del paciente/cuidador/profesional sanitario para la autoadministración de Replagal debe contener los siguientes elementos clave:

- La importancia de que el paciente tenga siempre cerca a un cuidador o adulto responsable que sea capaz de avisar al médico tratante o a la atención médica de urgencia si es necesario.
- Una descripción de la técnica correcta de preparación y administración de Replagal, incluyendo la técnica aséptica adecuada.
- Importancia de respetar la dosis y la velocidad de perfusión prescritas por el médico.
- Cualquier medicamento prescrito por su médico para la premedicación o el tratamiento de cualquier RRI debe estar disponible en casa. Importancia de seguir cualquier instrucción relativa a la premedicación o al tratamiento de las RRI graves.
- Información sobre los signos y síntomas relacionados con las reacciones a la perfusión y las acciones recomendadas para el manejo de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) cuando se presentan los síntomas.
- El Diario de perfusión debe servir como registro de las perfusiones de Replagal recomendadas y facilitar el seguimiento regular del estado de salud del paciente para documentar cualquier RRI relacionada con el producto, incluyendo las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico antes, durante o después de la perfusión y cualquier error de medicación.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POS-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERNO / 3,5 ML VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Replagal 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
agalsidasa alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 3,5 mg de agalsidasa alfa

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato sódico monobásico, monohidratado
polisorbato 20
cloruro sódico
hidróxido de sodio
agua para preparaciones inyectables
Para mayor información ver el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 x 3,5 ml por vial concentrado para solución para perfusión
4 x 3,5 ml por vial concentrado para solución para perfusión
10 x 3,5 ml por vial concentrado para solución para perfusión

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

PRESENTACIÓN EN VIAL DE 3,5 ML

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Replagal 1 mg/ml concentrado estéril
agalsidasa alfa
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3,5 ml

6. OTROS

Conservar en nevera

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Replagal 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión agalsidasa alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Replagal y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de la administración de Replagal
3. Cómo se administra Replagal
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Replagal
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Replagal y para qué se utiliza

El principio activo de Replagal es agalsidasa alfa (1 mg/ml). La agalsidasa alfa es una forma de la enzima humana α -galactosidasa. Se produce activando el gen de la α -galactosidasa A de las células. Después se elimina la enzima de las células y se convierte en un concentrado estéril para solución para perfusión.

Replagal se utiliza para tratar a pacientes adultos, así como a adolescentes y niños a partir de los 7 años de edad, con diagnóstico confirmado de la enfermedad de Fabry. Se emplea como terapia a largo plazo de sustitución enzimática cuando el nivel de enzimas en el organismo está ausente o es más bajo de lo normal, como ocurre en la enfermedad de Fabry.

Después de 6 meses de tratamiento, Replagal redujo significativamente el dolor en los pacientes en comparación con los pacientes tratados con placebo (medicamento inactivo). Replagal redujo la masa del ventrículo izquierdo en los pacientes tratados en comparación con los pacientes tratados con placebo. Estos resultados sugieren que los síntomas de la enfermedad están mejorando o que la enfermedad se está estabilizando.

2. Qué necesita saber antes de la administración de Replagal

No se le debe administrar Replagal

- si es alérgico a la agalsidasa alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar la administración de Replagal.

Si nota cualquiera de estos efectos durante o después de una perfusión, debe informar a su médico inmediatamente:

- fiebre alta, escalofríos, sudoración, latido cardiaco rápido.
- vómitos.
- mareos.
- urticaria (ronchas).
- hinchazón de las manos, los pies, los tobillos, la cara, los labios, la boca o la garganta, que le puede provocar dificultad para tragar o para respirar.

Es posible que el médico detenga temporalmente la perfusión (5-10 minutos) hasta que desaparezcan los síntomas y que luego reanude la perfusión.

El médico puede tratar también los síntomas con otros medicamentos (antihistamínicos o corticosteroides). En la mayoría de los casos, podrá seguir recibiendo Replagal aunque aparezcan estos síntomas.

Si sufre una reacción alérgica grave (de tipo anafiláctico), la administración de Replagal se interrumpirá de forma inmediata y su médico tendrá que iniciar un tratamiento apropiado.

Si el tratamiento con Replagal hace que su cuerpo produzca anticuerpos, esto no hará que Replagal deje de tener efecto y los anticuerpos pueden desaparecer con el tiempo.

Si tiene una enfermedad renal avanzada, es posible que encuentre que su tratamiento con Replagal tiene un efecto limitado en sus riñones. Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Replagal.

Niños

La experiencia en niños de 0 a 6 años es limitada y, por lo tanto, no se puede recomendar ninguna dosis para este grupo de edad.

Uso de Replagal con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si usa algún medicamento que contenga cloroquina, amiodarona, benoquina o gentamicina. Hay un riesgo teórico de disminución de la actividad de la agalsidasa alfa.

Embarazo y lactancia

Los muy escasos datos clínicos de los que se dispone sobre exposición a Replagal durante el embarazo no han revelado efectos adversos sobre la madre o el recién nacido.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Puede conducir y usar máquinas mientras esté recibiendo Replagal.

Replagal contiene sodio

Este medicamento contiene 14,2 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 0,7 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. **Mantenimiento de registros**

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados por su profesional sanitario. Hable con su profesional sanitario si tiene dudas.

3. Cómo se administra Replagal

Este medicamento debe ser administrado y supervisado por personal con la debida formación, que también calculará la dosis que le será administrada. Mientras permanezca bajo la supervisión del médico, Replagal puede autoadministrarse (puede administrárselo usted o su cuidador) después de recibir la capacitación adecuada por parte del médico responsable o la enfermera. La autoadministración debe hacerse con la presencia de un adulto responsable.

La dosis recomendada es una perfusión de 0,2 mg por cada kilo de peso. Esto supone unos 14 mg o 4 viales (frascos de vidrio) de Replagal para una persona de unos 70 kg.

Uso en niños y adolescentes

Para niños y adolescentes de 7 a 18 de edad se puede usar una dosis de 0,2 mg/kg cada dos semanas.

Es posible que los niños y adolescentes tengan más probabilidades que los adultos de sufrir una reacción relacionada con la perfusión. Consulte con su médico si presenta algún efecto adverso durante la perfusión.

Forma de administración

Replagal debe diluirse en una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) antes de administrarlo. Después de la dilución, Replagal se administra a través de una vena, normalmente del brazo.

La perfusión se administrará cada dos semanas.

Cada vez que reciba el tratamiento se tardará 40 minutos en administrarle Replagal a través de la vena. El tratamiento estará supervisado por un médico especializado en el tratamiento de la enfermedad de Fabry.

En el caso de la autoadministración, no se debe modificar la dosis ni la velocidad de perfusión sin la autorización del médico responsable.

Si usa más Replagal del que debe

Si cree que usó más Replagal del que debe, comuníquese con su médico.

Si usa menos Replagal del que debe

Si cree que usó menos Replagal del que debe, comuníquese con su médico.

Si olvidó usar Replagal

Si omitió una perfusión de Replagal, comuníquese con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Replagal

No deje de administrarse Replagal sin comunicarse con su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta una reacción alérgica (de tipo anafiláctico) grave, la administración de Replagal se interrumpirá inmediatamente y su médico tendrá que iniciar un tratamiento adecuado.

Casi todos ellos son leves o moderados. Más de 1 de cada 10 personas (reacción “muy frecuente”) puede tener reacción durante o después de la perfusión de Replagal (reacción relacionada con la perfusión). Estas reacciones incluyen escalofríos, cefalea, náuseas, fiebre, cansancio, inestabilidad, dificultad para respirar, temblores, tos y vómitos. Sin embargo, algunos efectos adversos pueden ser graves y precisar un tratamiento. Las reacciones relacionadas con la perfusión que afectan al corazón, incluida isquemia miocárdica e insuficiencia cardíaca, pueden producirse en pacientes con la enfermedad de Fabry que afecta a las estructuras cardíacas (reacciones con “frecuencia no conocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)). Su médico puede detener la perfusión temporalmente (5-10 minutos) hasta que los síntomas desaparezcan y entonces empezar la perfusión otra vez. Su médico también puede tratar los síntomas con otros medicamentos (antihistamínicos o corticosteroides). La mayoría de las veces, todavía se le puede administrar Replagal aunque se produzcan estos síntomas.

Lista de otros efectos adversos:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- hinchazón tisular (ej., piernas y brazos)
- adormecimiento o dolor en los dedos de los pies o de las manos
- zumbido en los oídos
- palpitaciones
- dolor de garganta
- dolor abdominal, diarrea
- exantema
- dolor en la espalda o las extremidades, dolor muscular, dolor en las articulaciones
- dolor torácico, síntomas de gripe, fiebre, náuseas

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- cambios en el sabor de los alimentos, sueño prolongado
- lagrimeo ocular
- aumento de los zumbidos en los oídos
- aumento de la frecuencia cardíaca, problemas del ritmo cardíaco
- aumento de la presión arterial, disminución de la tensión arterial, enrojecimiento de la cara
- ronquera, opresión en la garganta, secreciones nasales
- molestias abdominales
- acné, enrojecimiento, picor o manchas en la piel, sudoración excesiva
- molestias óseas y musculares, hinchazón de las extremidades o de las articulaciones
- hipersensibilidad
- opresión torácica, aumento de sensación de falta de energía, sensación de frío o de calor, síntomas similares a los de la gripe, molestias generales

Poco frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- reacción alérgica (de tipo anafiláctico) grave
- reflejo palpebral anormal
- aumento de la frecuencia cardíaca
- niveles de oxígeno reducidos en sangre y secreciones pegajosas en la garganta
- sentido del olfato alterado
- la recogida de líquidos bajo la piel puede provocar la hinchazón de partes del cuerpo, decoloración cutánea reticular, p. ej., en la pierna
- sensación de pesadez
- erupción en el lugar de la inyección

Niños y adolescentes

Los efectos adversos comunicados en niños eran, en general, similares a los comunicados en adultos. Sin embargo, las reacciones relacionadas con la perfusión (fiebre, dificultad para respirar, dolor en el pecho) y el empeoramiento del dolor se produjeron con más frecuencia.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Replagal

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No utilice Replagal si observa cambios de color o presencia de cuerpos extraños.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Replagal

- El principio activo es la agalsidasa alfa. Cada ml de Replagal contiene 1 mg de agalsidasa alfa.
- Los demás componentes son: Fosfato sódico monobásico, monohidratado
Polisorbato 20
Cloruro sódico
Hidróxido de sodio
Agua para inyecciones

Replagal contiene sodio. Ver sección 2.

Aspecto del producto y contenido del envase

Replagal es un concentrado para solución para perfusión. Su medicamento está disponible en viales que contienen 3,5 mg/3,5 ml de agalsidasa alfa. Existen envases de 1, 4 o 10 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

El tratamiento con Replagal debe ser supervisado por un médico experimentado en la atención a pacientes con la enfermedad de Fabry u otros trastornos metabólicos hereditarios.

Replagal se administra en una dosis de 0,2 mg/kg de peso corporal en semanas alternas, por perfusión intravenosa durante 40 minutos.

1. Calcular la dosis y el número de viales de Replagal necesarios.
2. Diluir el volumen total de concentrado de Replagal necesario en 100 ml de una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico para perfusión (0,9% p/v). Tome precauciones para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas, ya que Replagal no contiene ningún conservante ni agente bacteriostático; deberá aplicarse una técnica aséptica. Una vez diluida, la solución debe mezclarse suavemente, sin agitarla.
3. La solución debe inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de materia en partículas y de cambios de color antes de la administración.
4. Se administrará la solución para perfusión durante 40 minutos, utilizando una línea intravenosa con filtro incorporado. Puesto que no hay conservantes, se recomienda iniciar la administración lo antes posible. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución diluida durante 24 horas a 25 °C.
5. No utilizar la misma línea intravenosa para la perfusión de Replagal y la perfusión concomitante de otros agentes.
6. Para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.