ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Replagal 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1 mg di agalsidasi alfa*.
Ogni flaconcino da 3,5 ml di concentrato contiene 3,5 mg di agalsidasi alfa.

*agalsidasi alfa è la proteina α-galattosidasi A umana prodotta con tecniche di ingegneria genetica in linee cellulari umane.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 14,2 mg di sodio per flaconcino.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Replagal è indicato come terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Fabry (carenza di α-galattosidasi A).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Replagal deve essere monitorata da un medico specializzato nella cura della malattia di Fabry o di altre patologie metaboliche ereditarie.

Posologia

Replagal viene somministrato a settimane alterne a una dose di 0,2 mg/kg di peso corporeo mediante infusione endovenosa della durata di 40 minuti.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
Non sono stati effettuati studi su pazienti oltre i 65 anni e attualmente per questi pazienti non è possibile consigliare un regime posologico, data la mancanza di valutazioni sulla sicurezza e l'efficacia.

Pazienti con insufficienza epatica
Non sono stati effettuati studi in pazienti affetti da insufficienza epatica.

Pazienti con insufficienza renale
Nei pazienti affetti da insufficienza renale, non è necessario procedere ad alcun aggiustamento della dose.

In presenza di un grave danno renale (VFG stimata < 60 ml/min) la risposta renale alla terapia enzimatica sostitutiva può essere limitata. I dati disponibili nei pazienti in dialisi o dopo trapianto renale sono scarsi, non si consiglia alcun aggiustamento della dose.
Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Replagal nei bambini di età compresa tra 0 e 6 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Negli studi clinici su bambini di età compresa fra 7 e 18 anni trattati con Replagal 0,2 mg/kg a settimane alterne non si sono verificati eventi imprevisti legati alla sicurezza (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Somministrare la soluzione in 40 minuti, usando un deflussore per infusioni endovenose con filtro integrato.

Non somministrare Replagal nello stesso deflussore con altri medicinali.

L'infusione domiciliare di Replagal e la somministrazione da parte del paziente in presenza di un adulto responsabile o la somministrazione da parte della persona che assiste il paziente (auto-somministrazione) possono essere prese in considerazione per i pazienti che tollerano bene le infusioni. La decisione di trasferire un paziente all'infusione domiciliare e/o all'auto-somministrazione deve essere presa dopo la valutazione e la raccomandazione da parte del medico curante.

Prima di iniziare l'auto-somministrazione, il medico curante e/o l'infermiere deve impartire una formazione adeguata al paziente e/o alla persona che assiste il paziente. La dose e la velocità di infusione devono rimanere costanti durante l'infusione domiciliare e non devono essere modificate senza la supervisione di un operatore sanitario. L'auto-somministrazione deve essere seguita attentamente dal medico curante.

Tutti i pazienti che manifestano eventi avversi durante l'infusione domiciliare/auto-somministrazione devono interrompere immediatamente il processo di infusione e richiedere l'attenzione di un operatore sanitario. Potrebbe essere necessario che le infusioni successive avvengano in un contesto clinico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni idiosincratiche da infusione

Negli studi clinici, il 13,7% dei pazienti adulti trattati con Replagal ha sviluppato reazioni idiosincratiche da infusione. Quattro dei 17 (23,5%) pazienti di età ≥ 7 anni arruolati negli studi clinici hanno avuto almeno una reazione da infusione in un periodo di 4,5 anni (durata media: circa 4 anni).Tre degli 8 (37,5%) pazienti pediatrici di età < 7 anni hanno sviluppato almeno una reazione da infusione in un periodo di osservazione medio di 4,2 anni. I sintomi più comunemente riportati sono stati brividi, cefalea, nausea, piressia, arrossamento e affaticamento. Casi seri di reazione all'infusione sono stati riportati poco frequentemente; i sintomi riferiti includono piressia, brividi, tachicardia,

orticaria, nausea/vomito, edema angioneurotico con chiusura della gola, stridore e gonfiore della lingua. Tra gli altri sintomi correlati all'infusione potrebbero figurare capogiro e iperidrosi. Un esame degli eventi cardiaci ha dimostrato che le reazioni da infusione possono essere associate a stress emodinamico con conseguente insorgenza di eventi cardiaci nei pazienti con manifestazioni cardiache preesistenti della malattia di Fabry.

L'insorgenza di reazioni correlate a infusione si è verificata generalmente durante i primi 2-4 mesi dall'inizio del trattamento con Replagal, sebbene sia stata segnalata anche un'insorgenza più tardiva (dopo 1 anno). Col tempo questi effetti si sono comunque ridotti. Qualora si verificasse una reazione acuta lieve o moderata all'infusione, è necessario fornire pronta assistenza medica e intraprendere le appropriate contromisure. È possibile interrompere temporaneamente la somministrazione (per 5-10 minuti) fino alla regressione dei sintomi, per poi riavviarla. Effetti indesiderati lievi e transitori potrebbero non richiedere un trattamento medico o l'interruzione dell'infusione. Inoltre, nei pazienti che hanno richiesto una terapia sintomatica, un pretrattamento per via orale o endovenosa a base di antistaminici e/o corticosteroidi effettuato da 1 a 24 ore prima dell'infusione può prevenire la successiva comparsa di reazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità. In caso di reazione di ipersensibilità o anafilattica grave, si dovrà interrompere immediatamente la somministrazione di Replagal ed istituire una terapia adeguata, in conformità con le attuali normative mediche per il trattamento di emergenza.

Sviluppo di anticorpi anti-proteina

Come tutti i farmaci a base proteica, Replagal può indurre lo sviluppo di anticorpi anti-proteina. Il 24% circa dei pazienti di sesso maschile in terapia ha sviluppato un basso titolo di anticorpi IgG anti-Replagal. Sulla base dei dati limitati di cui si dispone, questa percentuale è risultata inferiore (7%) nella popolazione pediatrica maschile. Apparentemente, questi anticorpi IgG vengono prodotti dopo un periodo di somministrazione compreso fra 3 e 12 mesi. Dopo un periodo di trattamento variabile da 12 a 54 mesi, il 17% dei pazienti in terapia con Replagal risulta ancora positivo ai test anticorpali, mentre il 7% evidenzia lo sviluppo di una tolleranza immunologica sulla base della scomparsa nel tempo degli anticorpi IgG. Il restante 76% mostra negatività agli anticorpi per tutto il tempo. Nello studio su pazienti pediatrici di età > 7 anni, 1/16 pazienti di sesso maschile è risultato positivo agli anticorpi IgG anti-agalsidasi alfa. Questo paziente non ha presentato alcun aumento nell'incidenza degli eventi avversi. In pazienti pediatrici di età < 7 anni, nessun paziente di sesso maschile (N=7) è risultato positivo agli anticorpi IgG anti-agalsidasi alfa. Nell'ambito degli studi clinici, in un numero molto limitato di pazienti sono stati segnalati casi di positività ad anticorpi IgE non associata ad anafilassi.

Pazienti con insufficienza renale

La presenza di un danno renale esteso può limitare la risposta renale alla terapia di sostituzione enzimatica, forse a causa di sottostanti alterazioni patologiche irreversibili. In tali casi, la funzionalità renale si riduce analogamente al naturale decorso della malattia.

Sodio

Questo medicinale contiene 14,2 mg di sodio per flaconcino, equivalente allo 0,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Replagal non deve essere somministrato in concomitanza con clorochina, amiodarone, benoquin o gentamicina, in quanto tali sostanze sono potenzialmente in grado di inibire l'attività intracellulare di α-galattosidasi.

Poiché l'α-galattosidasi A è un enzima, è improbabile che possa risentire di interazioni con altri farmaci mediate dal citocromo P450. Nel corso degli studi clinici, la maggior parte dei pazienti è stata sottoposta alla contemporanea somministrazione di Replagal e di analgesici contro il dolore neuropatico (quali carbamazepina, fenitoina e gabapentin) senza che si sia evidenziata alcuna interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sulle gravidanze esposte a Replagal sono in numero molto limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza o sviluppo embrionale/fetale nella fase di organogenesi (vedere paragrafo 5.3). Si deve usare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se Replagal sia escreto nel latte materno. Si deve usare cautela nel prescrivere il medicinale durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile negli studi di riproduzione su ratti di sesso maschile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Replagal non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state le reazioni da infusione che hanno interessato il 13,7% dei pazienti adulti trattati con Replagal in studi clinici. Nella maggior parte dei casi, gli effetti indesiderati erano di gravità da lieve a moderata.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 1 elenca le reazioni avverse riscontrate in 344 pazienti sottoposti a trattamento con Replagal nel corso di sperimentazioni cliniche, compresi 21 pazienti con anamnesi di nefropatia terminale, 30 pazienti pediatrici (età ≤ 18 anni di età) e 17 pazienti di sesso femminile, e quelle provenienti da segnalazioni spontanee post-commercializzazione. Le informazioni sono presentate per classi sistemiche organiche e frequenza (molto comune ≥ 1/10; comune ≥ 1/100, < 1/10; non comune ≥ 1/1.000, < 1/100). Le reazioni avverse con incidenza "non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)" sono frutto di segnalazioni spontanee post-commercializzazione. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. In considerazione del numero di pazienti trattati, un evento verificatosi in un singolo paziente viene definito non comune. Un singolo paziente può aver manifestatopiù reazioni avverse.

Sono state identificate le seguenti reazioni avverse per agalsidasi alfa:

Tabella 1				
Classificazione per sistemi e organi	**Reazione avversa**			
	Molto comune	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	edema periferico			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiro, dolore neuropatico, tremore, ipoestesia, parestesia	disgeusia, ipersonnia	parosmia	
Patologie dell'occhio		lacrimazione aumentata	riflesso corneale ridotto	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	tinnito	tinnito aggravato		
Patologie cardiache	palpitazioni	tachicardia, fibrillazione atriale	tachiaritmia	ischemia miocardica, insufficienza cardiaca, extrasistoli ventricolari
Patologie vascolari		ipertensione, ipotensione, rossore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	dispnea, tosse, nasofaringite, faringite	raucedine, tensione della gola, rinorrea	saturazione di ossigeno diminuita, secrezione della gola aumentata	
Patologie gastrointestinali	vomito, nausea, dolore addominale, diarrea	fastidio addominale		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea	orticaria, eritema, prurito, acne, iperidrosi	edema angioneurotico, livedo reticularis	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, dolore ad un arto, mialgia, dolore dorsale	fastidio muscoloscheletrico, tumefazione periferico, tumefazione articolare	sensazione di pesantezza	
Disturbi del sistema immunitario		ipersensibilità	reazione anafilattica	

Tabella 1				
Classificazione per sistemi e organi	**Reazione avversa**			
	Molto comune	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	dolore toracico, brividi febbrili piressia, dolore, astenia, stanchezza	costrizione toracica, stanchezza aggravata, sensazione di caldo, sensazione di freddo, malattia simil-influenzale, fastidio, malessere	eruzione cutanea in sede di iniezione	

Vedere anche paragrafo 4.4.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni da infusione osservate nell'esperienza post-commercializzazione (vedere anche paragrafo 4.4) possono includere eventi cardiaci quali aritmie (fibrillazione atriale, extrasistoli ventricolari, tachiaritmia), ischemia miocardica e insufficienza cardiaca nei pazienti affetti da malattia di Fabry con interessamento delle strutture cardiache. Le più comuni reazioni da infusione sono risultate di grado lieve e includono irrigidimenti, piressia, rossore, cefalea, nausea, dispnea, tremore e prurito. Capogiro, iperidrosi, ipotensione, tosse, vomito e affaticamento sono altri sintomi correlati all'infusione. Sono stati riportati casi di ipersensibilità, compresa anafilassi.
Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse da farmaci riportate nella popolazione pediatrica (bambini e adolescenti) sono state, in generale, simili a quelle riportate negli adulti. Tuttavia, le reazioni da infusione (piressia, dispnea, dolore toracico) e l'esacerbazione del dolore si sono verificate con maggiore frequenza.

Altre popolazioni speciali

Pazienti con malattia renale

Le reazioni avverse da farmaci riportate nei pazienti con storia medica di nefropatia allo stadio terminale sono risultate simili a quelle riportate nella popolazione generale dei pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state usate dosi fino a 0,4 mg/kg alla settimana e il loro profilo di sicurezza non è risultato diverso dalla dose raccomandata di 0,2 mg/kg a settimane alterne.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo – Enzimi. Codice ATC: A16AB03.

Meccanismo d'azione

La malattia di Fabry è un'alterazione del metabolismo dei glicosfingolipidi provocata dalla riduzione dell'attività dell'enzima lisosomiale α-galattosidasi A, che determina l'accumulo del glicosfingolipide substrato di tale enzima denominato globotriaosilceramide (Gb3 o GL-3, anche noto come ceramide triesoside, CTH). Agalsidasi alfa catalizza l'idrolisi della Gb3, staccando il residuo terminale di galattosio dalla molecola. Il trattamento con l'enzima ha dimostrato di ridurre l'accumulo della Gb3 in molte tipologie cellulari dell'organismo, comprese le cellule endoteliali e parenchimali. Agalsidasi alfa viene prodotta in linee cellulari umane per ottenere un enzima caratterizzato da un profilo di glicosilazione umano in grado di influenzare la captazione dei recettori per il mannosio-6-fosfato presenti sulla superficie delle cellule bersaglio. La dose da 0,2 mg/kg (infusa nell'arco di 40 minuti) è stata selezionata per gli studi clinici di registrazione per saturare temporaneamente la capacità dei recettori per il mannosio-6-fosfato di internalizzare agalsidasi alfa nel fegato e permettere la distribuzione dell'enzima a tessuti di altri organi rilevanti. I dati sui pazienti indicano che, per ottenere una risposta farmacodinamica, la dose deve essere almeno pari a 0,1 mg/kg.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di Replagal sono state valutate in due studi randomizzati in doppio cieco, placebo-controllati e in studi di estensione in aperto, condotti in un totale di quaranta pazienti con diagnosi positiva per la malattia di Fabry formulata sulla base di evidenze cliniche e biochimiche. Ai pazienti è stata somministrata la dose raccomandata di 0,2 mg/kg di Replagal. Venticinque pazienti hanno completato il primo studio e sono entrati nello studio di estensione. Dopo 6 mesi di terapia, è stata registrata una significativa riduzione del dolore nei pazienti sottoposti a trattamento con Replagal rispetto ai pazienti trattati con placebo (p=0,021), misurata in base alla Brief Pain Inventory (una scala convalidata di misura del dolore). L'effetto sul dolore era associato a una significativa diminuzione dell'uso cronico di analgesici contro il dolore neuropatico e del numero di giorni di terapia con analgesici. In studi successivi, in pazienti maschi e di età > 7 anni in età, è stata osservata una riduzione del dolore a 9 e 12 mesi di terapia con Replagal, rispetto alle condizioni basali prima del trattamento. In 9 pazienti questa riduzione del dolore si è mantenuta nei 4 anni di terapia con Replagal (in pazienti di età 7 – 18 anni).

Il trattamento con Replagal per 12-18 mesi ha comportato un miglioramento della qualità della vita (QdV), misurato con strumenti validati.

Dopo 6 mesi di terapia, Replagal ha stabilizzato la funzionalità renale, rispetto alla riduzione osservata nei pazienti in trattamento con placebo. L'esame bioptico del rene nei pazienti in trattamento con Replagal ha evidenziato un significativo incremento dei glomeruli normali e una significativa riduzione dei glomeruli caratterizzati da ispessimento del mesangio, contrariamente a quanto osservato nei pazienti del gruppo placebo. Dopo una terapia di mantenimento della durata variabile da 12 a 18 mesi, Replagal ha migliorato la funzionalità renale, come dimostrato dalla misurazione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) basata sull'azione dell'inulina, di 8,7 ± 3,7 ml/min. (p=0,030). Un trattamento più prolungato (48-54 mesi) ha determinato la stabilizzazione della VFG nei pazienti di sesso maschile con VFG normale al basale (≥ 90 ml/min/1,73 m^2) e con disfunzione renale da lieve a moderata (VFG da 60 a < 90 ml/min/1,73 m^2) e un rallentamento del tasso di declino della funzione renale e della progressione verso la nefropatia terminale nei pazienti di sesso maschile con malattia di Fabry con disfunzione renale più grave (VFG da 30 a < 60 ml/min/1,73 m^2).

In un secondo studio, quindici pazienti affetti da ipertrofia ventricolare sinistra hanno terminato uno studio placebo-controllato di 6 mesi e sono entrati nello studio di estensione. Il trattamento con Replagal ha determinato una riduzione della massa del ventricolo sinistro pari a 11,5 g, come evidenziato dall'immagine a risonanza magnetica, mentre i pazienti del gruppo placebo hanno mostrato un aumento dello stesso parametro di 21,8 g. Nel primo studio condotto su 25 pazienti, inoltre, l'uso di Replagal ha determinato una significativa riduzione della massa cardiaca, dopo una terapia di mantenimento di durata variabile da 12 a 18 mesi (p<0,001). L'uso di Replagal è inoltre apparso associato a un miglioramento della contrattilità del miocardio, a una riduzione della durata media del QRS e a una concomitante diminuzione dello spessore del setto all'esame ecocardiografico.

Per due pazienti affetti da blocco di branca destro durante lo studio, l'ECG si è normalizzato in seguito alla terapia con Replagal. Successivi studi in aperto hanno dimostrato una riduzione significativa della massa del ventricolo sinistro all'ecocardiogramma rispetto ai livelli iniziali, nei pazienti di sesso maschile e femminile con malattia di Fabry dopo 24-36 mesi di terapia con Replagal. Alle riduzioni della massa del ventricolo sinistro osservate all'ecocardiogramma in pazienti di sesso maschile e femminile con malattia di Fabry dopo 24-36 mesi di terapia con Replagal si è associato un miglioramento importante dei sintomi secondo la NYHA e la CCS nei pazienti con malattia di Fabry e scompenso cardiaco grave o sintomi anginosi al basale.

Rispetto al placebo, il trattamento con Replagal produce anche una riduzione dei depositi di Gb3. Dopo i primi 6 mesi di terapia, le diminuzioni medie misurate nel plasma e nel sedimento urinario, nonché nelle biopsie epatiche, renali e cardiache, sono risultate comprese tra il 20 e il 50%. Dopo un periodo di trattamento variabile da 12 a 18 mesi, è stata osservata una riduzione del 50-80% nel plasma e nel sedimento urinario. Gli effetti metabolici erano inoltre associati a un aumento ponderale clinicamente significativo, a un'aumentata sudorazione e a una maggiore energia. In accordo con l'attività terapeutica di Replagal, il trattamento enzimatico ha ridotto l'accumulo di Gb3 in molte tipologie cellulari, quali le cellule glomerulari, tubulari epiteliali e capillari endoteliali del rene (le cellule capillari endoteliali cardiache e cutanee non sono state esaminate), nonché i miociti cardiaci. Nei pazienti maschi con malattia di Fabry in età pediatrica il Gb3 plasmatico si è ridotto del 40-50% dopo 6 mesi di terapia con Replagal 0,2 mg/kg, e in 11 pazienti tale riduzione si è mantenuta dopo un totale di 4 anni di trattamento.

Nei pazienti che tollerano bene l'infusione può essere presa in considerazione la somministrazione di Replagal a domicilio.

<u>Popolazione pediatrica</u>

In pazienti pediatrici maschi di età ≥ 7 anni con malattia di Fabry l'iperfiltrazione può essere la prima manifestazione del coinvolgimento del rene nella malattia. Entro 6 mesi dall'inizio della terapia con Replagal è stata osservata una riduzione della elevata VFG. In questo sottogruppo, dopo un anno di trattamento con agalsidasi alfa alla dose di 0,2 mg/kg a settimane alterne, l'elevata VFG è diminuita da 143,4 ± 6,8 a 121,3 ± 5,6 mL/min/1,73 m^2 ed è rimasta stabile nel range normale durante 4 anni di terapia con Replagal alla dose di 0,2 mg/kg, analogamente ai livelli di VFG stimata per il gruppo che non presentava iperfiltrazione.

Nei pazienti pediatrici di sesso maschile di età ≥ 7 anni, la variabilità della frequenza cardiaca è risultata anomala al basale ed è migliorata dopo 6 mesi di terapia in 15 ragazzi trattati con Replagal. In 9 ragazzi il miglioramento si è mantenuto per 6,5 anni di terapia con Replagal alla dose di 0,2 mg/kg nell'ambito di uno studio di estensione a lungo termine in aperto. In 9 ragazzi con valori di massa ventricolare sinistra (MVS) indicizzata per l'altezza^{2,7} al basale entro il range normale per i bambini (< 39 g/$m^{2,7}$ nei maschi), la MVS si è mantenuta stabile a livelli inferiori la soglia di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) per i 6,5 anni di trattamento. In un secondo studio, in 14 pazienti di età ≥ 7 anni, i dati relativi alla variabilità della frequenza cardiaca sono risultati in linea con precedenti studi. In questo studio solo un paziente presentava IVS al basale che si è mantenuta stabile nel tempo.

Per i pazienti di età compresa tra 0 e 7 anni i pochi dati disponibili non indicano problematiche specifiche di sicurezza.

Studio su pazienti passati dal trattamento con agalsidasi beta a Replagal (agalsidasi alfa)

In uno studio in aperto, non controllato, 100 pazienti [(naïve (n=29) o trattati in precedenza con agalsidasi beta e passati a Replagal (n=71)] sono stati trattati per un periodo fino a 30 mesi. L'analisi ha dimostrato che gli eventi avversi gravi hanno interessato il 39,4% dei pazienti passati da agalsidasi beta a Replagal rispetto al 31,0% dei pazienti naïve al trattamento prima dell'ingresso nello studio. I pazienti passati da agalsidasi beta a Replagal presentavano un profilo di sicurezza in linea con quello osservato in altre esperienze cliniche. Reazioni da infusione sono state osservate in 9 pazienti naïve al trattamento (31,0%) rispetto a 27 pazienti passati a Replagal (38,0%).

Studio su vari regimi posologici

In uno studio randomizzato in aperto non sono emerse differenze statisticamente significative tra pazienti adulti trattati per 52 settimane con 0,2 mg/kg per via endovenosa a settimane alterne (n=20) e pazienti trattati con 0,2 mg/kg a settimana (n=19) per l'endpoint della MVS al basale o altri endpoint (stato funzionale cardiaco, funzionalità renale e attività farmacodinamica). In ciascun gruppo di trattamento, la MVS è rimasta stabile per l'intero periodo di trattamento dello studio. L'incidenza complessiva di eventi avversi gravi per gruppo di trattamento non ha indicato evidenti effetti del regime posologico sugli eventi avversi gravi nei differenti gruppi.

Immunogenicità

Non è stata evidenziata alcuna correlazione degli anticorpi anti-agalsidasi alfa con effetti clinicamente significativi sulla sicurezza (es. reazioni all'infusione) o sull'efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dosi singole variabili da 0,007 a 0,2 mg di enzima per kg di peso corporeo sono state somministrate a pazienti adulti di sesso maschile mediante infusione endovenosa di durata compresa tra 20 e 40 minuti, mentre a pazienti di sesso femminile sono stati somministrati 0,2 mg di enzima per kg di peso corporeo per infusione della durata di 40 minuti. Le proprietà farmacocinetiche sono risultate pressoché indipendenti dalla dose di enzima somministrata. Dopo la somministrazione di una singola dose di 0,2 mg/kg, agalsidasi alfa presentava un profilo di distribuzione e di eliminazione dal torrente circolatorio di tipo bifasico. I parametri farmacocinetici non sono risultati significativamente differenti nei due sessi. L'emivita di eliminazione plasmatica è risultata pari a circa 108 ± 17 minuti nei maschi rispetto a 89 ± 28 nelle femmine ed il volume di distribuzione circa il 17% del peso corporeo in entrambi i sessi. La clearance plasmatica normalizzata per il peso corporeo è risultata pari a 2,66 e 2,10 ml/min/kg nei maschi e nelle femmine, rispettivamente. Vista la sostanziale sovrapponibilità del profilo farmacocinetico di agalsidasi alfa nei due sessi, è presumibile che anche la distribuzione ai più importanti tessuti ed organi sia similare nei maschi e nelle femmine.

Dopo sei mesi di trattamento con Replagal, 12 su 28 pazienti di sesso maschile hanno evidenziato alcune alterazioni nel profilo farmacocinetico, fra cui un apparente aumento della clearance. Tali variazioni sono risultate associate allo sviluppo di un basso titolo anticorpale anti-agalsidasi alfa, sebbene non siano stati osservati effetti clinicamente significativi sulla tollerabilità e sull'azione del farmaco nei pazienti partecipanti allo studio.

Sulla base delle analisi bioptiche epatiche pre- e post-dose condotte su pazienti di sesso maschile affetti da malattia di Fabry, sono state stimate un'emivita tissutale superiore alle 24 ore e una captazione epatica dell'enzima pari al 10% della dose somministrata.

Agalsidasi alfa è una proteina. Non si ritiene che tenda a legarsi ad altre proteine. Si ritiene che subisca una degradazione metabolica analoga a quella delle altre proteine (idrolisi proteica). È improbabile che interagisca con altri farmaci.

<u>Insufficienza renale</u>

L'eliminazione per via renale di agalsidasi alfa è considerata una via di eliminazione secondaria poiché i parametri farmacocinetici non risultano alterati in presenza di insufficienza renale.

<u>Insufficienza epatica</u>

Poiché si ritiene che la metabolizzazione avvenga per idrolisi proteica, l'insufficienza epatica non dovrebbe influenzare la farmacocinetica di agalsidasi alfa in maniera clinicamente significativa.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età compresa tra 7 e 18 anni Replagal, somministrato alla dose di 0,2 mg/kg, è stato eliminato dalla circolazione più rapidamente che negli adulti. La clearance media di Replagal nei bambini tra i 7 e gli 11 anni, negli adolescenti tra i 12 e i 18 anni e negli adulti è stata rispettivamente di 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg, e 2,3 ml/min/kg. In base ai dati di farmacodinamica si può ritenere che con una dose di Replagal di 0,2 mg/kg la riduzione del Gb3 plasmatico sia più o meno simile tra gli adolescenti e i bambini (vedere paragrafo 5.1).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute. Non si prevedono potenziali genotossici e cancerogeni. Gli studi di tossicità della riproduzione condotti sulle femmine di ratto e di coniglio non hanno evidenziato effetti sulla gravidanza o sul feto. Non sono stati effettuati studi sul parto o sullo sviluppo peri/post-natale. Non è noto se Replagal sia in grado di attraversare la placenta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico, monoidrato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

È stata dimostrata la stabilità in fase di utilizzo, dal punto di vista chimico-fisico, della soluzione diluita per 24 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto andrebbe somministrato immediatamente. Qualora non venga utilizzato subito, i tempi di conservazione in fase di utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non supereranno le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, a meno che la diluizione non si sia realizzata in condizioni asettiche verificate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3,5 ml di concentrato per soluzione per infusione in flaconcini da 5 ml (vetro di tipo 1) forniti di tappi di gomma butilica rivestita in resina fluorata e guarnizioni in alluminio con cappuccio a strappo. Confezioni da 1, 4 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Calcolare la dose e il numero di flaconcini di Replagal necessari.
- Eventuali modifiche della dose devono avvenire solo su indicazione del medico curante.
- Diluire il volume totale necessario di Replagal concentrato in 100 ml di soluzione di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml) per infusione. Poiché Replagal non contiene conservanti o agenti batteriostatici, occorre prestare la massima attenzione per mantenere la sterilità della soluzione: a tale scopo, occorrerà operare in asepsi. Una volta diluita, la soluzione deve essere agitata delicatamente senza però essere scossa.
- Poiché la soluzione non contiene conservanti, si raccomanda di procedere alla somministrazione il più presto possibile dopo la diluizione (vedere paragrafo 6.3).
- Prima della somministrazione, la soluzione deve essere sottoposta ad ispezione visiva per rilevare l'eventuale presenza di particelle estranee o decolorazione.
- La soluzione è monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/189/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03/08/2001
Data del rinnovo più recente: 28/07/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'EMA (Agenzia Europea dei Medicinali).
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se le date di presentazione di uno PSUR e l'aggiornamento di un RPM coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure addizionali di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del materiale educazionale per l'uso di Replagal in autosomministrazione, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il materiale educazionale per l'uso di Replagal ha lo scopo di fornire indicazioni su come gestire i rischi di reazioni correlate all'infusione e di errori terapeutici dovuti all'autosomministrazione/infusione domiciliare**.**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui Replagal è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/persona che assiste il paziente che dovrebbero prescrivere, dispensare o utilizzare Replagal abbiano accesso al seguente pacchetto educazionale:
- Guida per gli operatori sanitari all'autosomministrazione di Replagal;
- Guida per il paziente/persona che assiste il paziente /operatore sanitario all'autosomministrazione di Replagal;

La Guida per gli operatori sanitari all'autosomministrazione di Replagal deve contenere i seguenti elementi chiave:
- Lista di controllo per determinare l'idoneità del paziente prima di iniziare l'autosomministrazione dell'infusione domiciliare.
    - Il paziente ha avuto un numero sufficiente di infusioni consecutive ben tollerate (senza reazioni da infusione, Infusion-Related Reaction, IRR) in clinica.
    - Il paziente è considerato stabile dal punto di vista medico.
    - Il paziente ha una storia di aderenza al programma di infusione.
    - Il paziente ha accettato di ricevere Replagal a casa.
    - Il paziente e/o persona che assiste il paziente sono stati istruiti sui rischi associati, sulle possibili complicazioni e sull'obbligo di mantenere una comunicazione aperta con il medico curante, compresi i contatti di emergenza.
    - Il paziente e/o persona che assiste il paziente appaiono adeguatamente formati e consapevoli dei rischi dell'autosomministrazione.
    - Il domicilio del paziente è sicuro (pulito, igienico, area di stoccaggio delle scorte, dei farmaci e dei medicinali di emergenza) e adeguatamente attrezzato.
    - Sono state stabilite misure di comunicazione rapide e affidabili, nel caso in cui si verifichino problemi.

- L'operatore sanitario deve assicurarsi che i farmaci siano prescritti e prontamente disponibili per mitigare eventuali rischi che si verifichino in caso di emergenza, se necessario, e che il paziente/ persona che assiste il paziente sappia come utilizzarli.
- Sottolineare l'importanza che il paziente abbia sempre nelle vicinanze una persona che lo assista o un adulto responsabile che sia in grado di avvertire il paziente, il medico curante o l'assistenza medica di emergenza, se necessario.
- Fornire al paziente/persona che assiste il paziente una formazione dettagliata su come identificare e gestire le IRR, le reazioni di ipersensibilità, gli errori terapeutici egli eventi avversi.
- Fornire al paziente/persona che assiste il paziente una formazione dettagliata sulle procedure di somministrazione di Replagal, nonché sul dosaggio e sulla velocità di infusione che devono essere riportati nel Diario di infusione.
- Sottolineare la necessità che il paziente/persona che assiste il paziente comunichi al medico curante qualsiasi evento verificatosi durante e dopo l'infusione e aggiorni il Diario di infusione.
- Il Diario di infusione deve essere utilizzato come strumento di comunicazione durante l'autosomministrazione di Replagal.

La Guida per il paziente/persona che assiste il paziente/operatore sanitario all'autosomministrazione di Replagal deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Sottolineare l'importanza che il paziente abbia sempre nelle vicinanze una persona che lo assista o un adulto responsabile in grado di avvertire il medico curante o l'assistenza medica di emergenza in caso di necessità.
- Descrizione della corretta tecnica di preparazione e somministrazione di Replagal, compresa la corretta tecnica asettica.
- Sottolineare l'importanza di rispettare il dosaggio e la velocità di infusione prescritti dal medico.
- Eventuali farmaci prescritti dal medico per la pre-medicazione o il trattamento di eventuali IRR devono essere disponibili a casa. Sottolineare l'importanza di seguire tutte le istruzioni relative alla premedicazione o al trattamento di IRR gravi.
- Informazioni sui segni e sui sintomi relativi alle reazioni correlate all'infusione e sulle azioni raccomandate per la gestione delle reazioni avverse ai farmaci (Adverse Drug Reaction, ADR) quando si presentano i sintomi.
- Il diario di infusione deve servire a registrare le infusioni di Replagal raccomandate e a facilitare il monitoraggio regolare dello stato di salute del paziente per documentare eventuali IRR correlate al prodotto, comprese le reazioni di ipersensibilità di tipo allergico prima, durante o dopo l'infusione ed eventuali errori terapeutici.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

Non pertinente.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO / FLACONCINO DA 3,5 ML

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Replagal 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
agalsidasi alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 3,5 mg di agalsidasi alfa

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato
polisorbato 20
sodio cloruro
sodio idrossido
acqua per preparazioni iniettabili
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino x 3,5 ml di concentrato per soluzione per infusione
4 flaconcini x 3,5 ml di concentrato per soluzione per infusione
10 flaconcini x 3,5 ml di concentrato per soluzione per infusione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

PRESENTAZIONE DEL FLACONCINO DA 3,5 ML

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Replagal 1 mg/ml concentrato sterile
agalsidasi alfa
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3,5 ml

6. ALTRO

Conservare in frigorifero

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Replagal 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
agalsidasi alfa

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Replagal e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Replagal
3. Come viene somministrato Replagal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Replagal
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Replagal e a cosa serve

Il principio attivo di Replagal è l'agalsidasi alfa (1 mg/ml). Agalsidasi alfa è una forma dell'enzima umano α-galattosidasi prodotta attivando il gene per la α-galattosidasi A a livello cellulare. L'enzima viene quindi estratto dalle cellule e trasformato in un concentrato sterile per soluzione per infusione.

Replagal è usato nel trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini di età superiore a 7 anni con diagnosi confermata di malattia di Fabry. Viene somministrato come terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine quando i livelli di enzimi nell'organismo risultano assenti o inferiori al normale, come nel caso della malattia di Fabry.

Dopo 6 mesi di terapia, nei pazienti trattati con Replagal è stata osservata una riduzione significativa del dolore rispetto ai pazienti trattati con placebo (farmaco fittizio). Replagal ha ridotto la massa del ventricolo sinistro rispetto al placebo. Questi risultati indicano un miglioramento dei sintomi della malattia o la stabilizzazione della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Replagal

Non deve esserle somministrato Replagal

- se è allergico all'agalsidasi alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima dell'utilizzo di Replagal.

Se nota uno dei seguenti sintomi durante o dopo un'infusione, dovrà avvertire immediatamente il medico:
– febbre alta, brividi, sudorazione, ritmo cardiaco accelerato;
– vomito.

- sensazione di testa vuota.
- orticaria.
- gonfiore alle mani, ai piedi, alle caviglie, al viso, alle labbra, alla bocca o alla gola, tale da causare difficoltà di deglutizione o di respirazione.

È possibile che il medico decida di interrompere temporaneamente l'infusione (5-10 minuti), per riprenderla dopo la scomparsa dei sintomi.

Il medico può anche trattare i sintomi con altri medicinali (antistaminici o corticosteroidi).
Nella maggior parte dei casi lei potrà continuare a ricevere Replagal nonostante la comparsa di questi sintomi.

In caso di reazione allergica grave (di tipo anafilattico), la somministrazione di Replagal verrà immediatamente interrotta ed il medico dovrà avviare un'adeguata terapia.

È possibile che il trattamento con Replagal induca il suo organismo a produrre anticorpi, che comunque non impediranno al medicinale di agire e potranno scomparire con il tempo.

In caso di malattia renale in stadio avanzato, l'effetto del trattamento con Replagal sui suoi reni può essere limitato. Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Replagal.

Bambini

L'esperienza nei bambini di età compresa tra 0 e 6 anni è limitata, pertanto non è possibile raccomandare alcun regime posologico per questo gruppo d'età.

Altri medicinali e Replagal

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se usa medicinali contenenti clorochina, amiodarone, benoquin o gentamicina. Vi è il rischio teorico di una riduzione dell'attività di agalsidasi alfa.

Gravidanza e allattamento

Dati clinici molto limitati sulle gravidanze esposte a Replagal non hanno mostrato effetti avversi sulla madre e sul neonato.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante la terapia con Replagal, lei potrà guidare e usare macchinari.

Replagal contiene sodio
Questo medicinale contiene 14,2 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ciascun flaconcino. Questo equivale allo 0,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Registrazioni

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il personale sanitario è tenuto a registrare in modo chiaro il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato. Si rivolga al medico per eventuali domande.

3. Come viene somministrato Replagal

Questo medicinale deve essere somministrato da e sotto la supervisione di personale appositamente addestrato, che calcolerà anche la dose necessaria. Pur rimanendo sotto la supervisione del medico, Replagal può essere auto-somministrato (da lei o dalla persona che la assiste) dopo un'adeguata formazione da parte del medico curante e/o dell'infermiere. L'auto-somministrazione deve avvenire in presenza di un adulto responsabile.

La dose raccomandata è un'infusione di 0,2 mg per ogni kg di peso corporeo, corrispondente a circa 14 mg o 4 flaconcini (bottigliette di vetro) di Replagal per un individuo di costituzione normale (70 kg).

Uso nei bambini e negli adolescenti

Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 7 e 18 anni è possibile usare una dose di 0,2 mg/kg a settimane alterne.

I bambini e gli adolescenti possono sviluppare reazioni da infusione con maggiore probabilità rispetto agli adulti. Informi il medico dell'insorgenza di eventuali effetti indesiderati durante l'infusione.

Modo di somministrazione

Prima dell'uso, Replagal deve essere diluito con una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml). Dopo la diluizione, Replagal le verrà iniettato in una vena, generalmente del braccio.

L'infusione viene effettuata ogni due settimane.

Ogni volta, la somministrazione endovenosa di Replagal durerà almeno 40 minuti. L'infusione sarà effettuata sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento della malattia di Fabry.

Per l'auto-somministrazione, la dose e la velocità di infusione stabilite non devono essere modificate senza il consenso del medico curante.

Se usa più Replagal di quanto deve

Se crede di aver usato più Replagal di quanto avrebbe dovuto, contatti il medico.

Se usa meno Replagal di quanto deve

Se crede di aver usato meno Replagal di quanto avrebbe dovuto, contatti il medico.

Se dimentica di usare Replagal

Se ha saltato un'infusione di Replagal, contatti il medico.

Se interrompe il trattamento con Replagal

Non interrompa il trattamento con Replagal senza aver contattato il medico. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se manifesterà una grave reazione allergica (di tipo anafilattico), la somministrazione di Replagal sarà immediatamente interrotta e il medico istituirà una terapia adeguata.

La maggior parte degli effetti indesiderati è di intensità da lieve a moderata. Più di 1 persona su 10 (frequenza "molto comune") può sviluppare reazioni avverse durante o dopo l'infusione di Replagal (reazioni correlate all'infusione), tra cui brividi, mal di testa, nausea, febbre, stanchezza, irrequietezza, difficoltà di respirazione, tremore, tosse e vomito. Tuttavia, alcuni di questi effetti possono manifestarsi in forma grave e richiedere un conseguente trattamento. In pazienti con malattia di Fabry che interessa le strutture cardiache possono insorgere reazioni correlate all'infusione con effetti cardiaci, inclusi ischemia del miocardio e insufficienza cardiaca (frequenza "non nota" (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)). Il medico potrebbe interrompere temporaneamente l'infusione (5-10 minuti) fino alla scomparsa dei sintomi e quindi riprenderla. Il medico potrebbe inoltre trattare i sintomi con altri medicinali (antistaminici o corticosteroidi). Nella maggior parte dei casi lei potrà continuare ad assumere Replagal malgrado questi sintomi.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- gonfiore dei tessuti (ad es. gambe, braccio)
- formicolio o intorpidimento o dolore alle dita delle mani o dei piedi
- fischio nell'orecchio
- palpitazioni
- mal di gola
- dolore addominale, diarrea
- eruzione cutanea
- mal di schiena o dolore agli arti, dolore muscolare, dolore articolare
- dolore al petto, sintomi di raffreddore, febbre, malessere

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- alterazioni del gusto, sonno prolungato
- lacrimazione
- fischio nell'orecchio aumentato
- aumento della frequenza cardiaca, disordini del ritmo cardiaco
- aumento della pressione sanguigna, diminuzione della pressione arteriosa, vampate alla faccia (arrossamento)
- raucedine o chiusura della gola, naso che cola
- fastidio addominale
- acne, cute arrossata, pruriginosa o chiazzata, sudorazione eccessiva
- fastidio muscolare e osseo, gonfiore alle estremità o alle articolazioni
- ipersensibilità
- costrizione toracica, aumento della sensazione di mancanza di energie, sensazione di freddo o caldo, sintomi simil-influenzali, fastidio

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- reazione allergica (di tipo anafilattico) grave
- riflesso delle palpebre anormale
- aumento della frequenza cardiaca
- basso livello di ossigeno nel sangue e secrezioni viscose della gola
- olfatto alterato
- l'accumulo di fluidi sottopelle può portare a gonfiore di parti del corpo, scolorimento marmoreo della cute ad es. della gamba
- sensazione di pesantezza

- eruzione cutanea in sede di iniezione

Bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati osservati nei bambini sono risultati in genere simili a quelli degli adulti. Tuttavia, i bambini hanno manifestato più di frequente reazioni correlate all'infusione (febbre, difficoltà di respirazione, dolore toracico) e dolore di maggiore intensità.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Replagal

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non usi Replagal se nota la presenza di particelle estranee o cambiamento di colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Replagal

- Il principio attivo è agalsidasi alfa. Ogni ml di Replagal contiene 1 mg di agalsidasi alfa.
- Gli altri componenti sono: sodio fosfato monobasico monoidrato
  polisorbato 20
  sodio cloruro
  sodio idrossido
  acqua per preparazioni iniettabili

Replagal contiene sodio. Vedere paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Replagal e contenuto della confezione

Replagal è un concentrato per soluzione per infusione in flaconcini contenenti 3,5 mg/3,5 ml di agalsidasi alfa. Sono disponibili confezioni da 1, 4 o 10 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50–58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanda

Produttore
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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici e agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento

Replagal deve essere somministrato sotto il controllo di un medico specializzato nella cura della malattia di Fabry o di altre patologie metaboliche ereditarie.

Replagal viene somministrato a settimane alterne a una dose di 0,2 mg/kg di peso corporeo mediante infusione endovenosa della durata di 40 minuti.

1. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di Replagal necessari.

2. Diluire il volume totale necessario di Replagal concentrato in 100 ml di soluzione sodio cloruro per uso endovenoso allo 0,9% (9 mg/ml). Poiché Replagal non contiene conservanti o agenti batteriostatici, occorre prestare la massima cura per mantenere la sterilità della soluzione: a tale scopo, occorrerà operare in asepsi. Una volta diluita, la soluzione deve essere agitata delicatamente senza però essere scossa.

3. Prima della somministrazione, la soluzione deve essere sottoposta a ispezione visiva per rilevare l'eventuale presenza di particelle estranee o alterazione del colore.

4. Somministrare la soluzione in un intervallo di 40 minuti, usando un deflussore per infusioni endovenose con filtro integrato. Poiché la soluzione non contiene conservanti, si raccomanda di procedere alla somministrazione il più presto possibile. Dal punto di vista chimico-fisico, tuttavia, la soluzione diluita risulta stabile per 24 ore a 25 °C.

5. Non somministrare Replagal nello stesso deflussore con altri medicinali.

6. La soluzione è monouso. Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.