

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REPLAGAL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 1 mg/mL (agalsidasa alfa)

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 debe administrarse 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, 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 reconstitución 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.

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 participantes 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 cardíacos en pacientes con manifestaciones cardíacas 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 y/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 anafilácticas o alérgicas 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 post comercialización. La información está clasificada por sistemas y órganos y por frecuencia (muy frecuente >1/10; frecuente >1/100, <1/10; poco frecuente >1/1000, <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 post comercialización. 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, hiperhidrosis	edema angioneurótico, livedo reticularis	
Trastornos musculoesqueléticos	artralgia, dolor en las	molestia	sensación de pesadez	

y del tejido conjuntivo	extremidades, mialgias, dolor de espalda	musculoesquelética, hinchazón periférica, artralgia, hinchazón articular		
Trastornos del sistema inmunológico		hipersensibilidad	reacción anafiláctica	
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 post comercialización (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 reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 800 400 188 o a través del sistema nacional de notificación del Instituto de Salud Pública de Chile.

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 glicoesfingolípidico 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 cardiaca tras 12-18 meses de terapia de mantenimiento ($p < 0,001$). Replagal también se asoció a una mejor contractilidad cardiaca, 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 cardiaca 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 y 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 0.2mg/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 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 TFGs 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 ($<39 \text{ g/m}^{2.7}$) 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 otros criterios de valoración (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, en los adolescentes de 12-18 años 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, 48 meses, almacenado entre 2 y 8°C, sin congelar.

3 horas a temperatura ambiente, cuando el producto es diluido en solución de cloruro de sodio 0,90%.

6.4 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.

6.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Calcular la dosis y el número de viales de Replagal necesarios.
- 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.
- 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.