

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Replagal 1 mg/mL concentrado para solución para infusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 mL de concentrado para solución para infusión 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 por tecnología de ingeniería genética.

La lista completa de excipientes aparece en la sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrado para solución para infusión. Una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Replagal está indicado para la terapia de reemplazo enzimático 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 ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de los pacientes con la enfermedad de Fabry y otras enfermedades metabólicas hereditarias.

Posología

Replagal se administra en dosis de 0,2 mg/kg de peso corporal cada dos semanas en infusión intravenosa durante 40 minutos.

Poblaciones especiales Pacientes de edad avanzada

No se han hecho estudios en pacientes con edades superiores a 65 años y en el presente no se puede recomendar ningún régimen de dosificación en estos pacientes por cuanto no se han establecido la seguridad y la eficacia.

Pacientes con deterioro de la función hepática

No se han realizado estudios en pacientes con deterioro de la función hepática.

Pacientes con deterioro de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

La presencia de daño renal extenso (TFGe <60 mL/min) puede limitar la respuesta renal a la terapia de reemplazo enzimático. Se dispone de datos limitados en pacientes sometidos a diálisis o post-trasplante renal; no se recomienda ajustar la dosis.

Población pediátrica

Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia de Replagal en niños de 0 a 6 años. Los datos de que se dispone en la actualidad se describen en la sección 5.1 pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre posología.

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

Método de administración

Si desea conocer las instrucciones sobre la dilución del producto medicinal antes de la administración, consulte la sección 6.6.

Administre la solución para infusión intravenosa durante un periodo de 40 minutos con un equipo de venoclisis con filtro integral.

No infunda Replagal al tiempo con otros agentes en el mismo equipo de venoclisis.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Reacciones idiosincráticas relacionadas con la infusión

13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en ensayos clínicos ha experimentado reacciones idiosincráticas relacionadas con infusión. Cuatro de 17 (23,5%) niños ≥ 7 años de edad reclutados en ensayos clínicos experimentaron al menos una reacción a la infusión en un periodo de 4,5 años de tratamiento (duración media de aproximadamente 4 años). Tres de 8 (37,5%) niños <7 años de edad experimentaron por lo menos una reacción relacionadas con la infusión durante un periodo promedio de observación de 4,2 años. Los síntomas más comunes han sido escalofríos, cefalea, náuseas, pirexia, ruborización y fatiga. Las reacciones graves a la infusión se han informado con poca frecuencia; los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, taquicardia, urticaria, náuseas/vómitos, edema angioneurótico con laringoespasma, inflamación de la lengua y estridor. Otros síntomas relacionados con la infusión pueden incluir mareo e hiperhidrosis. Una revisión de los eventos cardiacos mostro que las reacciones a la infusión pueden estar asociada con el desencadenamiento de eventos cardiacos por estrés hemodinámico en los pacientes con manifestaciones cardiacas preexistentes de la enfermedad de Fabry. Las reacciones relacionadas con infusión han aparecido en general dentro de los primeros 2-4 meses después del comienzo del tratamiento con Replagal, aunque también se ha informado de casos de aparición más tardía

(después de 1 año). Estos efectos han disminuido con el tiempo. Si se presentan reacciones agudas leves o moderadas a la infusión, se deberá buscar atención médica de inmediato y tomar las medidas apropiadas. La infusión puede ser interrumpida temporalmente (de 5 a 10 minutos) hasta cuando los síntomas desaparezcan y entonces se puede reiniciar la infusión. Los efectos leves y transitorios pueden no requerir tratamiento médico o la suspensión de la infusión.

Además, la premedicación con antihistamínicos y/o corticoides orales o intravenosos de 1 a 24 horas

antes de infusión puede prevenir las reacciones subsiguientes en los casos en los cuales se necesita tratamiento sintomático.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas graves, la administración de Replagal debe suspenderse de inmediato e iniciar el tratamiento apropiado. Se deben observar las normas médicas actuales para el tratamiento de emergencia.

Anticuerpos contra la proteína

igual que sucede con todos los productos farmacéuticos a base de proteínas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra la proteína. Se ha observado una respuesta de anticuerpos de bajo título

de IgG en aproximadamente el 24% de las pacientes de sexo masculino tratados con Replagal. Con base en un número limitado de datos se ha encontrado que este porcentaje es bajo (7%) en los niños de sexo masculino. Estos anticuerpos IgG parecieron desarrollarse después de cerca de 3-12 meses de tratamiento. Después de 12 a 54 meses de terapia, el 17% de los pacientes tratados con Replagal todavía daba positivo para anticuerpos en tanto que 7% mostraba evidencia del desarrollo de tolerancia inmunológica, con base en la desaparición de los anticuerpos IgG con el paso del tiempo. El 76% restante dio negativo para anticuerpos durante todo el tiempo. En los niños >7 años de edad, 1/16 pacientes de sexo masculino dio positivo para anticuerpos IgG anti-agalsidasa alfa durante el estudio. Un aumento en la incidencia de eventos adverses fue detectado por el paciente. En niños <7 años de edad, 0/7 pacientes del sexo masculino tuvieron resultados positivos para anticuerpos IgG anti- agalsidasa alfa. La positividad limítrofe de anticuerpos IgE asociados con anafilaxia se ha informado en ensayos clínicos en un número muy limitado de pacientes.

Pacientes con deterioro de la función renal

La presencia de daño renal puede limitar la respuesta renal a la terapia de reemplazo enzimático, posiblemente debido a cambios patológicos subyacentes irreversibles. En tales casos, la pérdida de función renal permanece dentro del intervalo esperado del avance natural de la enfermedad.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Replagal no debe ser administrado conjuntamente con cloroquina, amiodarona, benoquina o gentamicina porque estas sustancias tienen el potencial de inhibir la actividad intracelular de la agalactosidasa.

Como la α -galactosidasa A es ella misma una enzima, sería una candidata improbable para las interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo P450. En los estudios clínicos los productos medicinales para el dolor neuropático (como carbamazepina, fenitoína y gabapentina) se administraron simultáneamente a la mayoría de las pacientes sin evidencia de interacción.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay muy pocos datos sobre embarazos expuestos a Replagal. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo o al desarrollo embrionario/fetal cuando se exponen durante la organogénesis (véase la sección 5.3). Debe tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

Lactancia materna

No se sabe si Replagal se excreta por la leche humana. Debe tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No se vieron efectos sobre la fertilidad masculina en estudios de reproducción en ratas macho.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

Replagal tiene poca o ninguna influencia sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

4.8 Efectos indeseados

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones asociadas con la infusión, que se produjo en el 13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en ensayos clínicos. La mayoría de las reacciones adversas fue de gravedad leve a moderada.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla I muestra las reacciones adversas evidenciadas en los 177 pacientes tratados con Replagal en ensayos clínicos, incluidos 21 pacientes con antecedentes de enfermedad renal en etapa terminal,

24 niños (de 7 a 17 años de edad) y 17 pacientes del sexo femenino, y de comunicaciones espontáneas después de la comercialización. La información se presenta por clase de sistema orgánico y por frecuencia (muy frecuentes 2:1/10; frecuentes 2:1/100 a < 1/10; poco frecuentes 2:1/1.000 a < 1/100). Las reacciones adversas clasificadas como de incidencia "desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)", se derivan de comunicaciones espontáneas

posteriores a la comercialización. Dentro de cada agrupación de frecuencia los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad. La aparición de un evento en un solo paciente se define como poco frecuente en vista del número de pacientes tratados. Un solo paciente puede ser afectado por varias reacciones adversas.

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

Tabla 1				
Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos del metabolismo y nutrición		Edema periférico		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Mareo, disgeusia, dolor neuropático, temblor, hipersomnias, hipoestesia, oarestesia	Parosmia	
Trastornos oculares		Reflejo corneal disminuido, lagrimeo aumentado		
Oído y laberinto trastornos		Tinnitus, tinnitus agravado		
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones		Arritmias cardíacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	ruborización	Hipertensión		hipotensión

Tabla 1

Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		tos, ronquera, sensación de opresión en la garganta, disnea, rinofaringitis, faringitis, aumento de las secreciones de la garganta, rinorrea	Disminución de la saturación de oxígeno	
Trastornos gastrointestinales	náuseas	Diarrea, vómito, dolor/malestar abdominal		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Acne, eritema, prurito, erupción, livedo reticularis	edema angioneurótico, urticaria	hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y huesos		Molestia musculoesquelética, mialgias, dolor de espalda, dolor en las extremidades, edema periférico, artralgias, artritis	sensación de pesadez	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	

Tabla 1				
Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Escalofríos, fiebre, dolor y malestar, fatiga	Fatiga agravada, sensación de calor, sensación de frío, astenia, dolor en el pecho, opresión en el pecho, enfermedad parecida a la influenza, erupción en el sitio de la inyección, malestar general		

Véase también la sección 4.4.

Descripción de las reacciones adversas

Las reacciones relacionadas con infusión en el escenario posterior a la comercialización (véase también la sección 4.4) pueden incluir eventos cardiacos como arritmias cardiacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmias), isquemia miocárdica e insuficiencia cardiaca en pacientes con enfermedad de Fabry que compromete las estructuras del corazón. Las reacciones más frecuentes relacionadas con la infusión fueron leves e incluyeron escalofríos, fiebre, enrojecimiento, cefalea, náuseas, disnea, temblor y prurito. Los síntomas relacionados con la infusión también pueden incluir mareo, hiperhidrosis, hipotensión, tos, vomito y fatiga. Se ha informado de hipersensibilidad, incluida anafilaxia.

Pacientes con enfermedad renal

Las reacciones medicamentosas adversas en pacientes con antecedentes de enfermedad renal en etapa terminal fueron similares a las informadas en la población general de pacientes.

Niños

Las reacciones adversas notificadas en la población pediátrica (niños y adolescentes) fueron, en general, similares a las informadas en adultos. Sin embargo, las reacciones relacionadas con la infusión (pirexia, disnea, dolor en el pecho) y exacerbación del dolor se presentaron con más frecuencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Notificar la sospecha de una reacción adversa tras la autorización del producto medicinal es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del producto medicinal. Se solicita a los profesionales de la salud que denuncien cualquier sospecha de reacciones adversas.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se usaron dosis de hasta 0,4 mg/kg a la semana, y el perfil de seguridad no fue diferente del de la dosis recomendada de 0,2 mg/kg cada dos semanas.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el aparato digestivo y el metabolismo - Enzimas.
Código ATC: A16AB03.

Mecanismo de acción

Enfermedad de Fabry es un trastorno de almacenamiento de los glucoesfingolípidos que es causado por la deficiencia de la actividad de la enzima lisosomal alfa galactosidasa A, que conduce a la acumulación de la globotriaosilceramida (Gb3 o GL-3, también conocida como ceramidatrihexósido (CTH), el sustrato glucoesfingolípido de esta enzima. La agalsidasa alfa cataliza la hidrólisis de la Gb3, fisionando de la molécula un residuo terminal de galactosa. Se ha demostrado que el tratamiento con la enzima reduce la acumulación de Gb3 en muchos tipos de células incluidas las endoteliales y las células parenquimatosas. La agalsidasa alfa ha sido producida en una línea celular humana para dar lugar a un perfil de glucosilación humano que puede influir en la captación por los receptores de manosa-6-fosfato en la superficie de las células diana.

Eficacia clínica y la seguridad

La seguridad y la eficacia de Replagal se evaluaron en dos ensayos aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo y multicéntricos, y en estudios de extensión a rotulo abierto, en un total de cuarenta pacientes con diagnóstico de la enfermedad de Fabry basado en pruebas clínicas y bioquímicas. Los pacientes recibieron la dosis recomendada de 0,2 mg/kg de Replagal. Veinticinco pacientes llegaron al término del primer estudio y entraron en un estudio de extensión. Después de 6 meses de tratamiento hubo una reducción significativa del dolor en los pacientes tratados con Replagal

en comparación con los tratados con placebo ($p=0,021$), medido par el inventario breve de dolor (una escala validada de medición del dolor). Esto se asoció con una reducción significativa del uso de medicamentos para el dolor neuropático crónico y del número de días en que se tomó medicación para el dolor. En estudios posteriores, en los niños varones par encima de la edad de 7

años, se observó una reducción del dolor después de 9 y 12 meses de terapia con Replagal en comparación con las condiciones iniciales previas al tratamiento de referencia. Esta reducción del dolor persistió durante 4 años de terapia con Replagal en 9 pacientes (pacientes de 7 a 18 años de edad).

El tratamiento con Replagal durante 12 a 18 meses se tradujo en una mejoría de la calidad de vida (QOL) medida por instrumentos validados.

Después de 6 meses de tratamiento, el Replagal estabilizó la función renal en comparación con una declinación en los pacientes tratados con placebo. Los especímenes de biopsia renal revelaron un aumento significativo de la fracción de glomérulos normales y una disminución considerable de la fracción de glomérulos con ensanchamiento mesangial en los pacientes tratados con Replagal en contraposición con los pacientes tratados con placebo. Después de 12 a 18 meses de terapia de mantenimiento, el Replagal mejoró la función renal, medida por en función de la tasa de filtración glomerular basada en inulina de $8,7 \pm 3,7$ mL/min. ($P=0,030$). La terapia a plaza más largo (48-54 meses) se tradujo en la estabilización de la TFG en pacientes masculinos que tenían TFG normal en condiciones iniciales (≥ 90 mL/min/1,73 m² y con disfunción renal leve a moderada (TFG 60 a < 90 mL/min/1,73 m² y en la desaceleración de la tasa de deterioro de la función renal y de avance de la enfermedad renal en estado terminal en los pacientes de sexo masculino con enfermedad de Fabry con disfunción renal más grave (TFG 30 a < 60 mL/min/1,73 m²).

En un segundo estudio, quince pacientes con hipertrofia ventricular izquierda llegaron al término de un estudio controlado con placebo de 6 meses de duración e ingresaron en un estudio de extensión. El tratamiento con Replagal dio como resultado una disminución de 11,5 g de la masa ventricular izquierda medida por resonancia magnética (RM) en el estudio controlado, mientras que los pacientes que recibieron placebo experimentaron un aumento de la masa ventricular izquierda de 21,8 g.

Además, en el primer estudio, en el que participaron 25 pacientes, Replagal efectuó una reducción significativa de la masa cardíaca después de 12 a 18 meses de terapia de mantenimiento ($p < 0,001$). Replagal también se asoció con una mejoría de la contractilidad miocárdica, una disminución de la duración del QRS y una reducción concomitante de grosor del tabique en la ecocardiografía. Dos pacientes que tenían bloqueo de rama derecha en los estudios volvieron a la normalidad después de la terapia con Replagal. Estudios posteriores a rótulo abierto han demostrado una reducción significativa de la masa ventricular izquierda por ecocardiografía en comparación con el valor inicial, en pacientes de ambos sexos con enfermedad de Fabry a lo largo de 24 a 36 meses de tratamiento con Replagal.

Las disminuciones de la masa del ventrículo izquierdo observadas por ecocardiografía en pacientes de ambos sexos con enfermedad de Fabry durante 24 a 36 meses de tratamiento con Replagal se asociaron con una importante mejoría de los síntomas medida para los criterios de la NYHA y CCS en pacientes con enfermedad de Fabry e insuficiencia cardíaca grave o los síntomas anginosos en condiciones iniciales.

En comparación con el placebo, el tratamiento con Replagal también redujo la acumulación de Gb3. Después de los primeros 6 meses de la terapia significativa se observaron disminuciones de aproximadamente 20-50% en plasma, sedimento urinario, y especímenes de biopsia de hígado, riñón y corazón. Después de 12 a 18 meses de tratamiento se observó una reducción de 50-80%

en el plasma y el sedimento urinario. Los efectos metabólicos también se asociaron con aumento de peso clínicamente significativo, aumento de la sudoración y aumento de la energía. En concordancia con los efectos clínicos del Replagal, el tratamiento con la enzima redujo la acumulación de Gb3 en muchos tipos de células, incluidas las células tubulares renales y las células del epitelio glomerular, las células endoteliales del capilar renal (no se examinaron las células endoteliales cardíacas y ni las de las capilares dérmicos) y los miocitos cardíacos. En niños varones con enfermedad de Fabry los niveles plasmáticos de Gb3 disminuyeron 40-50% después de 6 meses de terapia con Replagal en dosis de 0,2 mg/kg y esta reducción persistió después de un total de 4 años de tratamiento en 11 pacientes.

La infusión de Replagal en casa puede ser considerada para los pacientes que toleran bien sus infusiones.

Población pediátrica

En niños varones con enfermedad de Fabry ≥ 7 años de edad, la hiperfiltración puede ser la manifestación más precoz del compromiso renal de la enfermedad. La reducción de su eTFG hipernormales se observó al cabo de 6 meses de iniciada la terapia con Replagal. Después de un año de tratamiento con agalsidasa alfa 0,2 mg/kg cada dos semanas, la eTFG anormalmente alta disminuyó de $143,4 \pm 6,8$ a $121,3 \pm 5,6$ mL/min/1,73 m² en este subgrupo y estas eTFGs se estabilizaron dentro de los límites normales durante 4 años de terapia con Replagal 0,2 mg/kg, al igual que las eTFGs de los que no eran hiperfiltradores.

En niños varones ≥ 7 años de edad, la variabilidad de la frecuencia cardíaca era anormal en las condiciones iniciales previas al estudio y mejoró después de 6 meses de terapia con Replagal en 15 niños y la mejora se sostuvo a lo largo de 6,5 años de terapia con Replagal 0,2 mg/kg en un estudio de extensión a largo plazo en 9 varones. Entre los 9 niños que tenían masa ventricular izquierda

(IMVI) indexada para la talla²⁷ dentro de los límites normales para la infancia (<39 g/m^{2.7} en los varones) en condiciones iniciales, el IMVI se mantuvo estable en niveles por debajo de las del umbral de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) a lo largo de los 6,5 años de tratamiento. En un segundo estudio, realizado en 14 pacientes ≥ 7 años de edad, los resultados de variabilidad de la frecuencia cardíaca concordaron con hallazgos anteriores. En este estudio, solo un paciente tenía hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en condiciones iniciales y se mantuvo estable en el tiempo.

En cuanto a las pacientes entre 0 y 7 años de edad, los datos limitados indican que no hay problemas específicos de seguridad.

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

Cien pacientes (nunca antes tratados (n= 29); o previamente tratados con agalsidasa beta que se cambiaron a Replagal (n= 71) fueron tratados hasta por 30 meses en un estudio a rótulo abierto, no controlado. Un análisis mostró que los eventos adversos serios se informaron en 39,4% de los pacientes que se cambiaron de agalsidasa beta en comparación con 31,0% de los que no habían sido tratados antes de participar en el estudio. Los pacientes que se cambiaron de agalsidasa beta a Replagal tuvieron un perfil de seguridad concordante con el observado en otra experiencia clínica. Las reacciones relacionadas con infusión han sido experimentadas por 9 pacientes de la

población nunca antes tratada (31,0%), en comparación con 27 pacientes de la población que se cambió de agente (38,0%).

Estudio con diversos regímenes de dosificación

En un estudio aleatorizado a rotulo abierto no se observaron 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 tratados con 0,2 mg/kg a la semana (n= 19) en la media del cambio desde el nivel inicial del IMVI u otros desenlaces (estado funcional del corazón, función renal y actividad farmacodinámica). En cada grupo de tratamiento, el IMVI se mantuvo estable durante el periodo de tratamiento del estudio. La incidencia global de EAS por grupo de tratamiento no mostro ningún efecto obvio del régimen de tratamiento sobre el perfil de SAE de los distintos grupos de tratamiento.

Inmunogenicidad

No se ha demostrado que los anticuerpos contra la agalsidasa alfa se asocien con efectos clínicamente significativos sobre la seguridad (p.ej. reacciones a la infusión) o sobre la eficacia,

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se administraron dosis (micas que variaron de 0,007 a 0,2 mg de enzima por kg de peso corporal a pacientes adultos de sexo masculino en infusiones intravenosas de 20 a 40 minutos, en tanto que las pacientes mujeres recibieron 0,2 mg de enzima por kg de peso corporal, en infusiones de 40 minutos, En esencia, las propiedades farmacocinéticas no resultaron afectadas por la dosis de la enzima.

Después de una dosis única intravenosa de 0,2 mg/kg, la agalsidasa alfa tuvo un perfil bifásico de distribución y eliminación de la circulación. Los parámetros farmacocinéticos no fueron significativamente diferentes entre pacientes masculinos y femeninos. Las vidas medias de eliminación fueron de 108 ± 17 minutos en hombres frente a 89 ± 28 minutos en mujeres y el volumen de distribución fue de aproximadamente 17% del peso corporal en ambos sexos. La depuración normalizada por el peso corporal fue de 2,66 y 2,10 mL/min/kg para los hombres y las mujeres, respectivamente. Con base en la similitud de las propiedades farmacocinéticas de la agalsidasa alfa tanto en hombres como en mujeres, también se espera que la distribución tisular en los principales órganos y tejidos sea comparable en pacientes de ambos sexos.

Tras seis meses de tratamiento con Replagal, 12 de 28 pacientes de sexo masculino presentaron alteración de la farmacocinética que incluyó un aparente aumento de la depuración. Estos cambios se asociaron con el desarrollo de anticuerpos a títulos bajos contra la agalsidasa alfa, pero no se observaron efectos clínicamente significativos sobre la seguridad o la eficacia en los pacientes estudiados.

Con base en el análisis de las biopsias hepáticas pre- y post-dosis en hombres con enfermedad de Fabry, la vida media tisular se ha estimado en más de 24 horas y la captación hepática de la enzima se estima en un 10% de dosis administrada.

La agalsidasa alfa es una proteína. No se espera que se una a las proteínas. Es de esperar que su degradación metabólica siga el camino de otras proteínas, es decir, la hidrólisis del péptido. Es improbable que la agalsidasa alfa sea candidata interacciones medicamentosas.

Deterioro de la función renal

La eliminación renal de la agalsidasa alfa se considera una vía menor de depuración dado que los parámetros farmacocinéticos no se afectan por el deterioro de la función renal.

Deterioro de la función hepática

Como se espera que el metabolismo se produzca por hidrólisis peptídica, no es de prever que la alteración de la función hepática afecte a la farmacocinética de la agalsidasa alfa de una forma clínicamente significativa.

Población pediátrica

En niños (entre 7 y 18 años de edad), el Replagal administrado en dosis de 0,2 mg/kg se depuró de la circulación más rápido que en los adultos. La depuración del Replagal en niños de (7 a 11 años), en adolescentes (de 12 a 18 años), y en 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 a una dosis de 0,2 mg/kg de Replagal, las reducciones de los niveles plasmáticos de Gb3 son más o menos comparables entre los adolescentes y los niños pequeños (véase la sección 5.1).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad con dosis repetidas. No se espera que haya potencial genotóxico o cancerígeno. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no han mostrado efectos sobre el embarazo o el feto en desarrollo. No se han realizado estudios con respecto al parto o al desarrollo peri y posnatal. No se sabe si Replagal cruza la barrera placentaria.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato de sodio monobásico monohidratado, Polisorbato 20
Cloruro de sodio
Hidróxido de Sodio
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales.

6.3 Vida útil

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 ser utilizado cuanto antes. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serían más de 24 horas de 2 a 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones controladas y validadas de asepsia.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar en la nevera (2° C, 8°C).

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

3,5 ML de concentrado para solución para infusión en un vial de 5 mL (vidrio Tipo I) con un tapón (de goma de butilo recubierto de resina fluorada), un sello de una sola pieza (aluminio) y tapa desprendible. Tamaño del empaque: Un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Calcular la dosis y el número de viales de Replagal que se necesitan.
- Diluir el volumen total de Replagal concentrado requerido en 100 mL de solución salina normal (9 mg/mL, 0,9%) para infusión. Se debe tener la precaución de asegurar la esterilidad de la solución porque Replagal no contiene ningún preservativo o agente bacteriostático: se debe observar una técnica aséptica. Una vez diluida, la solución debe ser mezclada suavemente, pero sin agitación.
- Ya que no tiene preservativos, se recomienda que la administración se inicie lo más pronto posible después de la dilución.
- La solución se debe inspeccionar visualmente en busca de partículas y cambios de coloración antes de su administración.
- El producto es para un solo uso. Toda producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

7. REFERENCIAS

REPLAGAL Resumen de las características del producto de la EMA.

8. TITULAR DE LA LICENCIA DE MERCADEO

Baxalta Colombia S. A. S, Bogotá Colombia

9. NUMERO DE LA LICENCIA DE MERCADEO

2018M-0013254-R1

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

Fecha de la primera autorización 1 de junio de 2012

11. CONDICIÓN DE VENTA:

Bajo prescripción medica

12. IMPORTADORES AUTORIZADOS:

Baxalta Colombia S. A. S & Audifarma S. A.

13. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Para Colombia, Versión # 3.

Agosto de 2014

La información detallada sobre este producto medicinal está disponible en la página de internet de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.