

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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.

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 idiosincratice da infusione

Negli studi clinici, il 13,7% dei pazienti adulti trattati con Replagal ha sviluppato reazioni idiosincratice 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, ipertensione, arrossamento e affaticamento. Casi seri di reazione all'infusione sono stati riportati poco frequentemente; i sintomi riferiti includono ipertensione, 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 cloroquina, 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

Tra le reazioni avverse più comuni si sono registrate 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 evidenziati 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 segnalate spontaneamente nell'esperienza post-commercializzazione. Le informazioni sono presentate per classi sistemiche organiche e frequenza (molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Le reazioni avverse con incidenza "non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)" sono frutto di segnalazioni spontanee nell'esperienza 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. In un singolo paziente, si possono essere manifestate più reazioni avverse.

In associazione ad agalsidasi alfa sono state osservate le seguenti reazioni avverse:

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

Tabella 1				
Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa			
	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
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, livido 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	
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 insufficienza renale 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 trioside, 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 quantomeno 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, per estensione in aperto, che hanno incluso 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 consigliata 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, tra i pazienti sottoposti a trattamento con Replagal si è registrata una significativa riduzione del dolore, rispetto ai pazienti trattati con placebo ($p=0,021$), misurata in base alla Brief Pain Inventory (una scala convalidata di misura del dolore), alla quale si è accompagnata una significativa diminuzione dell'uso su base cronica di analgesici contro il dolore neuropatico e del numero di giorni di terapia con analgesici. In studi successivi, su pazienti maschi e di età > 7 anni in età pediatrica, dopo 9 e 12 mesi di terapia con Replagal, è stata osservata una riduzione del dolore 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 basata sull'azione dell'inulina, di $8,7 \pm 3,7$ 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 all'ingresso (≥ 90 ml/min/1,73 m²) e con disfunzione renale da lieve a moderata (VFG da 60 a <90 ml/min/1,73 m²) 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 m²).

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 alla somministrazione di 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'umentata 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 si può prendere in considerazione la somministrazione di Replagal a domicilio.

Popolazione pediatrica

In pazienti maschi di età ≥ 7 anni in età pediatrica 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 la riduzione dei valori di VFG stimata superiori al normale. In questo

sottogruppo, dopo un anno di trattamento con agalsidasi alfa alla dose di 0,2 mg/kg a settimane alterne, i livelli di VGF stimata elevati in misura anomala sono scesi da $143,4 \pm 6,8$ a $121,3 \pm 5,6$ mL/min/1,73 m² e si sono stabilizzati nel range normale durante 4 anni di terapia con Replagal alla dose di 0,2 mg/kg, analogamente ai livelli di VGF stimata per il gruppo che non presentava iperfiltrazione.

Nei pazienti di sesso maschile in età pediatrica di età ≥ 7 anni, in 15 ragazzi la variabilità della frequenza cardiaca è risultata anomala al basale ed è migliorata dopo 6 mesi di terapia 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 massa ventricolare sinistra (MVS) indicizzata per l'età^{2,7} risultata nella norma per i bambini (< 39 g/m^{2,7} nei maschi) al basale, 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 seri 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 seri (EAS) per gruppo di trattamento non ha indicato evidenti effetti del regime posologico sul profilo EAS dei differenti gruppi.

Immunogenicità

Non si è 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 farmacocineticici 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 sovrapposibilità del profilo farmacocinetico di agalsidasi alfa nei due sessi, è presumibile che anche la distribuzione ai più importanti tessuti ed organi sia simile 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 si siano osservati effetti clinicamente significativi sulla tollerabilità e sull'azione del farmaco nei pazienti partecipanti allo studio.

Sulla base delle analisi biotiche 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.

Insufficienza renale

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.

Insufficienza epatica

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.
- 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.
- 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

Shire Human Genetic Therapies AB
Lindhagensgatan 120
112 51 Stockholm
Svezia

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: 03/08/2006

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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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**

Non pertinente.

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

Non pertinente.