

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Replagal 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg d'agalsidase alfa*.

Chaque flacon de 3,5 mL de solution à diluer pour perfusion contient 3,5 mg d'agalsidase alfa.

* L'agalsidase alfa est la protéine humaine α -galactosidase A produite par génie génétique dans une lignée cellulaire humaine.

Excipients à effet notoire:

Ce médicament contient 14,2 mg de sodium par flacon.

Ce médicament contient 0,836 mg de polysorbate 20 par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Replagal est indiqué dans les enzymothérapies substitutives à long terme, lorsque le diagnostic médical a permis de confirmer la présence de la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) chez les patients.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Replagal doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Fabry ou d'autres maladies métaboliques héréditaires.

Posologie

Replagal doit être administré par doses de 0,2 mg/kg de poids corporel, une semaine sur deux, par perfusion intraveineuse de 40 minutes.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune étude n'a été menée chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Aucun schéma posologique ne peut donc être recommandé à ce jour pour ce type de patients, les données de sécurité et d'efficacité n'ayant pas encore été établies.

Sujets atteints d'insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée sur les personnes présentant des troubles de la fonction hépatique.

Sujets atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets atteints d'insuffisance rénale.

La présence d'une lésion rénale étendue (filtration glomérulaire estimée (eGFR) < 60 mL/min) est susceptible de limiter la réponse rénale à l'enzymothérapie de substitution. Des données limitées sont disponibles chez les patients sous dialyse ou après une transplantation rénale, aucun ajustement de dose n'est recommandé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Replagal chez les enfants âgés de 0 à 6 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Lors d'études cliniques menées chez des enfants âgés de 7 à 18 ans traités à la dose de 0,2 mg/kg de Replagal une semaine sur deux, aucun événement inattendu en termes de tolérance du produit n'a été mis en évidence (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Administrer la solution pour perfusion pendant 40 minutes à l'aide d'un nécessaire de perfusion IV équipé d'un filtre intégré.

Ne pas perfuser Replagal sur la même ligne de perfusion que d'autres agents.

La perfusion à domicile de Replagal, et l'administration par le patient en présence d'un adulte responsable ou l'administration par l'aidant du patient (auto-administration), peuvent être envisagées pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions. La décision de passer un patient à la perfusion à domicile et/ou à l'auto-administration doit être prise après évaluation et recommandation du médecin traitant.

Une formation appropriée doit être dispensée par le médecin traitant et/ou l'infirmier/ère au patient et/ou l'aidant avant le début de l'auto-administration. La dose et le débit de perfusion doivent rester constants lors de la prise en charge à domicile et ne pas être modifiés sans la supervision d'un professionnel de santé. L'auto-administration doit être suivie de près par le médecin traitant.

Tout patient présentant des événements indésirables pendant la perfusion à domicile/l'auto-administration doit immédiatement interrompre la perfusion et consulter un professionnel de santé. Les perfusions suivantes peuvent nécessiter d'être effectuées en milieu hospitalier.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions idiosyncrasiques liées à la perfusion

13,7 % des patients adultes traités par Replagal au cours d'études cliniques ont souffert de réactions idiosyncrasiques liées à la perfusion. Quatre des 17 enfants (23,5 %) âgés ≥ 7 ans inclus dans les études cliniques ont présenté au moins une réaction à la perfusion sur une période de traitement de 4,5 ans (durée moyenne d'environ 4 ans). Trois des 8 enfants (37,5 %) âgés < 7 ans ont présenté au

moins une réaction liée à la perfusion sur une durée moyenne d'observation de 4,2 ans. Les symptômes les plus fréquents étaient les suivants : frissons, céphalées, nausées, pyrexie, bouffées congestives et fatigue. Des réactions graves à la perfusion ont été peu fréquemment rapportées. Les symptômes suivants ont notamment été rapportés : pyrexie, frissons, tachycardie, urticaire, nausées/vomissements, œdème angioneurotique avec sensation de boule pharyngée, stridor et tuméfaction de la langue. D'autres symptômes liés à la perfusion peuvent inclure vertiges et hyperhidrose. Une analyse des troubles cardiaques rapportés a montré que les réactions liées à la perfusion pouvaient être associées à un stress hémodynamique lui-même responsable de troubles cardiaques chez les patients présentant des manifestations cardiaques préexistantes de la maladie de Fabry.

L'apparition des réactions liées à la perfusion a généralement eu lieu entre les 2^{ème} et 4^{ème} premiers mois suivant le début du traitement par Replagal, bien qu'une apparition tardive (après 1 an) ait été également rapportée. Ces effets ont diminué avec le temps. En cas de réactions d'intolérance à la perfusion aiguës, modérées ou légères, il est nécessaire de solliciter immédiatement l'attention d'un médecin et de prendre les mesures qui s'imposent. Il est possible d'interrompre momentanément la perfusion (pendant 5 à 10 minutes) jusqu'à disparition des symptômes. La perfusion peut alors ensuite être poursuivie. Il est possible que des réactions légères et passagères ne nécessitent ni traitement médical ni interruption de la perfusion. En outre, un traitement préalable par antihistaminiques et/ou corticostéroïdes administré per os ou par voie intraveineuse 1 à 24 heures avant la perfusion peut éviter des réactions consécutives chez les patients qui exigeaient un traitement symptomatique.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. En cas de réactions anaphylactiques ou d'hypersensibilité sévères, l'administration de Replagal doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré. Les normes médicales actuelles pour les traitements d'urgence devront être respectées.

Anticorps anti-protéine

Comme avec tous les produits pharmaceutiques protéiniques, les patients sont susceptibles de développer des anticorps dirigés contre la protéine. Une réponse par anticorps IgG de faible titre a été observée chez environ 24 % des patients de sexe masculin traités par Replagal. D'après des données limitées, ce pourcentage s'est révélé inférieur (7 %) chez la population pédiatrique masculine. Apparemment, ces anticorps IgG apparaissent après environ 3 à 12 mois de traitement. Après 12 à 54 mois de traitement, 17 % des patients traités par Replagal continuaient à être positifs en anticorps, tandis que 7 % d'entre eux montraient des signes de tolérance immunologique, prouvée par la disparition des anticorps IgG avec le temps. Les 76 % restants étaient négatifs en anticorps tout au long de l'étude. Chez les enfants de > 7 ans, 1 patient sur les 16 de sexe masculin a été testé positif aux anticorps IgG anti-agalsidase alfa au cours de l'étude. Aucune augmentation de l'incidence des effets indésirables n'a été détectée chez ce patient. Chez les enfants de < 7 ans, aucun patient sur les 7 de sexe masculin n'a été testé positif aux anticorps IgG anti-agalsidase alfa. Une sérologie en anticorps IgE non associée à une anaphylaxie a été décrite chez un nombre très limité de patients au cours des études cliniques.

Patients atteints d'une insuffisance rénale

L'existence d'une détérioration importante de la fonction rénale peut limiter la réponse rénale à l'enzymothérapie substitutive, probablement en raison des modifications pathologiques irréversibles sous-jacentes. Dans ce cas, la diminution de la fonction rénale reste dans les limites normales de la progression naturelle de la maladie.

Sodium

Ce médicament contient 14,2 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Polysorbate 20

Ce médicament contient 0,836 mg de polysorbate 20 par flacon équivalant à 0,22 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Replagal ne doit pas être associé à la chloroquine, à l'amiodarone, au monobenzène ou à la gentamicine, car ces substances ont le potentiel d'inhiber l'activité intracellulaire de l' α -galactosidase.

Puisque l' α -galactosidase A est une enzyme, il est peu probable qu'il existe une possibilité d'interaction médicamenteuse avec d'autres substances utilisant le cytochrome P450 comme médiateur. Lors des études cliniques, on a administré à la plupart des patients des traitements concomitants contre la douleur neuropathique (par exemple de la carbamazépine, de la phénytoïne et de la gabapentine) sans qu'aucun signe d'interaction n'ait pu être constaté.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données très limitées concernant des cas de grossesse exposées à Replagal. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation ou le développement embryonnaire/fœtal en cas d'exposition pendant l'organogenèse (voir rubrique 5.3). Replagal sera prescrit avec précaution chez la femme enceinte.

Allaitement

On ne sait pas si Replagal est excrété dans le lait maternel. Replagal ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme qui allaite.

Fertilité

Il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité des mâles lors les études de reproduction chez le rat mâle.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Replagal n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, apparus chez 13,7 % des patients adultes traités par Replagal au cours d'études cliniques, étaient des réactions d'intolérance à la perfusion. La plupart des effets indésirables étaient de gravité légère à modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 1 répertorie les effets indésirables constatés chez les 344 patients traités par Replagal dans le cadre d'études cliniques, notamment 21 patients présentant des antécédents de maladie rénale en phase terminale, 30 patients pédiatriques (âgés de ≤ 18 ans) et 98 patients de sexe féminin, ainsi que les notifications spontanées de pharmacovigilance. Les informations sont présentées par classes de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Les effets indésirables appartenant à la catégorie « fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles) » sont issus de notifications spontanées de

pharmacovigilance. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On considérera que l'occurrence d'un événement chez un seul patient constitue un événement peu fréquent au vu du nombre de patients traités. Un même patient peut être touché par plusieurs effets indésirables.

Effets indésirables identifiés avec l'agalsidase alfa :

Tableau 1				
Classe de système d'organes	Effet indésirable			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	œdème périphérique			
Affections du système nerveux	céphalées, sensation vertigineuse, névralgie, tremblement, hypoesthésie, paresthésie	dysgueusie, hypersomnie	parosmie	
Affections oculaires		augmentation de la sécrétion lacrymale	diminution du réflexe cornéen	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	acouphènes	acouphènes aggravés		
Affections cardiaques	palpitations	tachycardie, fibrillation auriculaire	tachyarythmie	ischémie myocardique, insuffisance cardiaque, extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires		hypertension, hypotension, bouffée congestive		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée, toux, rhinopharyngite, pharyngite	dyshphonie, sensation de gorge serrée, rhinorrhée	diminution de la saturation en oxygène, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures	
Affections gastro-intestinales	vomissements, nausées, douleur abdominale, diarrhée	gêne abdominale		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash	urticaire, érythème, prurit, acné, hyperhidrose	angioœdème, livedo reticularis	

Tableau 1				
Classe de système d'organes	Effet indésirable			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthralgie, extrémités douloureuses, myalgie, dorsalgie	gêne musculo-squelettique, œdème périphérique, tuméfaction articulaire	sensation de lourdeur	
Affections du système immunitaire		hypersensibilité	réaction anaphylactique	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	douleurs thoraciques, frissons, fièvre, asthénie, fatigue	gêne thoracique, fatigue, sensation de chaleur, sensation de froid, syndrome grippal, gêne, malaise	éruption cutanée au site d'injection	

Voir également la rubrique 4.4.

Description de certains effets indésirables

Les réactions liées à la perfusion issues des notifications de pharmacovigilance (voir également la rubrique 4.4) peuvent inclure des troubles cardiaques tels que l'arythmie cardiaque (fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie), l'ischémie myocardique et l'insuffisance cardiaque chez les patients présentant des manifestations cardiaques de la maladie de Fabry. Les réactions liées à la perfusion les plus fréquemment rapportées sont d'intensité légère et incluent frissons, pyrexie, bouffées congestives, céphalées, nausées, dyspnée, tremblements et prurit. Les symptômes liés à la perfusion peuvent également inclure vertiges, hyperhidrose, hypotension, toux, vomissements et fatigue. Des réactions d'hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie, ont été rapportées.

Population pédiatrique

Les effets indésirables liés au traitement rapportés dans la population pédiatrique (enfants et adolescents) étaient, en général, similaires à ceux rapportés chez l'adulte. Toutefois, les réactions liées à la perfusion (pyrexie, dyspnée, douleurs thoraciques) et l'exacerbation de la douleur sont survenues plus fréquemment.

Autres populations particulières

Patients présentant une pathologie rénale

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez les patients présentant des antécédents de maladie rénale en phase terminale étaient similaires à ceux rapportés dans la population générale de patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 0,4 mg/kg une fois par semaine ont été utilisées dans les études cliniques et leur profil de tolérance n'a pas été différent de celui de la dose recommandée de 0,2 mg/kg toutes les deux semaines.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme – Enzymes. Code ATC : A16AB03.

Mécanisme d'action

La maladie de Fabry est un trouble du stockage des glycosphingolipides causé par une activité déficiente de l'enzyme lysosomale appelée α -galactosidase A, provoquant une accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3 ou GL-3, également connu sous le nom de céramide-trihexoside (CTH)), substrat glycosphingolipide de cette enzyme. L'agalsidase alfa catalyse l'hydrolyse du Gb3 en séparant de la molécule un résidu de galactose terminal. L'administration de cette enzyme réduit donc l'accumulation de Gb3 dans de nombreux types de cellules, notamment les cellules endothéliales et parenchymales. L'agalsidase alfa est produite dans une lignée cellulaire humaine ; elle fournit un profil de glycosylation humain qui a une action sur l'absorption réalisée par les récepteurs du mannose-6-phosphate situés à la surface des cellules cibles. Le choix de la dose de 0,2 mg/kg (administrée en perfusion de 40 minutes) pour les études cliniques d'enregistrement était destiné à obtenir une saturation temporaire de la capacité des récepteurs du mannose-6-phosphate à internaliser l'agalsidase alfa dans le foie et permettre la distribution de l'enzyme dans les tissus d'autres organes cibles. Les données cliniques indiquent qu'une dose d'au moins 0,1 mg/kg est nécessaire pour obtenir une réponse pharmacodynamique.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité de Replagal ont été évaluées lors de deux études randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo et d'études d'extension ouvertes, portant sur un total de 40 patients chez lesquels on avait diagnostiqué une maladie de Fabry suite à des analyses cliniques et biochimiques. Les patients ont reçu la dose recommandée de 0,2 mg/kg de Replagal. Vingt-cinq patients ont terminé la première étude puis ont participé à l'étude d'extension. Après 6 mois de thérapie, on a constaté, grâce au *Brief Pain Inventory* (outil validé de mesure de la douleur), une réduction significative de la douleur chez les patients sous Replagal, par rapport à ceux sous placebo ($p = 0,021$). On a observé également une réduction significative de l'utilisation chronique de médicaments contre les douleurs neuropathiques et du nombre de jours pendant lesquels les patients prenaient des médicaments antalgiques. Au cours des études ultérieures, on a observé chez le patient pédiatrique âgé de plus de 7 ans de sexe masculin une réduction de la douleur après 9 et 12 mois de traitement par Replagal comparé aux valeurs initiales pré-thérapeutiques. Cette diminution de la douleur a persisté sur 4 ans de traitement par Replagal chez 9 patients (patients âgés de 7 à 18 ans).

Un traitement par Replagal de 12 à 18 mois a permis une amélioration de la qualité de vie (QdV) d'après les scores obtenus par des instruments validés.

Après 6 mois de traitement, Replagal a stabilisé la fonction rénale de la population traitée, alors que les patients sous placebo ont vu la leur diminuer. Les recherches effectuées sur des échantillons de biopsie du rein ont révélé une augmentation significative de la proportion des glomérules normaux et une diminution significative de la proportion des glomérules avec hypertrophie mésangiale chez les patients sous Replagal (à l'inverse du placebo). Après 12 à 18 mois de traitement d'entretien, Replagal a amélioré la fonction rénale : on a constaté une amélioration de $8,7 \pm 3,7$ mL/min du taux de filtration glomérulaire mesuré par la clairance de l'inuline ($p = 0,030$). Un traitement à long terme (de 48 à

54 mois) a permis une stabilisation du taux de filtration glomérulaire chez les patients de sexe masculin dont le taux initial de filtration glomérulaire était normal (≥ 90 mL/min/1,73 m²) et ceux ayant une insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire de 60 à < 90 mL/min/1,73 m²) ; ainsi qu'un ralentissement de la diminution de la fonction rénale et de la progression vers la maladie rénale en phase terminale chez le patient de sexe masculin atteint de maladie de Fabry et ayant une insuffisance rénale plus sévère (taux de filtration glomérulaire de 30 à < 60 mL/min/1,73 m²).

Dans une deuxième étude, quinze patients présentant une hypertrophie du ventricule gauche ont suivi une étude contrôlée par placebo pendant 6 mois puis ont intégré une étude d'extension. On a constaté, grâce à un examen par résonance magnétique (IRM), que Replagal avait permis d'obtenir une diminution de 11,5 g de la masse du ventricule gauche chez les patients participant à l'étude contrôlée, tandis que les patients sous placebo présentaient une augmentation de 21,8 g de la masse de leur ventricule gauche. De plus, dans la première étude à laquelle ont participé 25 patients, Replagal a provoqué une réduction significative de la masse cardiaque après 12 à 18 mois de traitement d'entretien ($p < 0.001$). Replagal a également été associé à une amélioration de la contractilité myocardiale, à une diminution de la durée de QRS moyenne et à une diminution concomitante de l'épaisseur septale mesurée par échographie. Deux patients souffrant de bloc de branche droit sont revenus à la normale grâce à la thérapie par Replagal. Des études ultérieures en ouvert ont montré une réduction significative par rapport à la baseline de la masse ventriculaire gauche mesurée par échocardiographie chez les patients atteints de maladie de Fabry à la fois de sexe masculin et féminin lors d'un traitement par Replagal de 24 à 36 mois. La réduction de la masse ventriculaire gauche observée par échocardiographie chez les patients atteints de maladie de Fabry à la fois de sexe masculin et féminin lors d'un traitement par Replagal de 24 à 36 mois a été associée à une amélioration notable des symptômes, mesurés selon les classifications NYHA et CCS chez les patients atteints de maladie de Fabry présentant une insuffisance cardiaque sévère ou des symptômes angineux lors de l'inclusion.

Par rapport au placebo, Replagal est également parvenu à réduire l'accumulation du Gb3. Après les 6 premiers mois de thérapie, on a observé une régression moyenne d'environ 20 à 50 % dans le plasma, le sédiment urinaire et les échantillons de biopsie hépatique, rénale et cardiaque. Après 12 à 18 mois de traitement, on a observé une réduction de 50 à 80 % dans le plasma et le sédiment urinaire. Ces effets métaboliques ont également été associés à des gains de poids cliniquement significatifs, à une augmentation de la sudation et de l'énergie. Le traitement par l'enzyme a réduit l'accumulation de Gb3 dans un grand nombre de types de cellules, y compris les cellules épithéliales tubulaires et glomérulaires du rein, les cellules endothéliales capillaires rénales (les cellules endothéliales capillaires dermiques et cardiaques n'ont pas été examinées) et les cellules du muscle cardiaque, ce qui corrobore les effets cliniques déjà constatés avec Replagal. Chez le patient pédiatrique de sexe masculin atteint de la maladie de Fabry, le Gb3 plasmatique a diminué de 40 à 50 % après 6 mois de traitement par 0,2 mg/kg de Replagal. Cette réduction s'est maintenue après un total de 4 ans de traitement chez 11 patients.

La perfusion de Replagal à domicile est une option envisageable chez les patients tolérant bien leurs perfusions.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques de sexe masculin atteints de la maladie de Fabry, âgés de ≥ 7 ans, l'hyperfiltration peut être le signal le plus précoce d'implication rénale de la maladie. Une réduction de leurs taux estimés de filtration glomérulaire hypernormaux a été observée dans les 6 mois suivant la mise en place du traitement par Replagal. Après un an de traitement par 0,2 mg/kg d'agalsidase alfa une semaine sur deux, le débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) anormalement élevé a diminué de $143,4 \pm 6,8$ à $121,3 \pm 5,6$ mL/min/1,73 m² dans ce sous-groupe et ces eGFR se sont stabilisés dans les valeurs normales au cours des 4 années de traitement par 0,2 mg/kg de Replagal (tendance également observée chez les eGFR des patients non atteints d'hyperfiltration).

Chez les patients pédiatriques de sexe masculin âgés ≥ 7 ans, les valeurs initiales de variabilité du rythme cardiaque étaient anormales et se sont améliorées après 6 mois de traitement par Replagal chez 15 garçons. Cette amélioration a été maintenue pendant 6,5 ans de traitement par 0,2 mg/kg de Replagal au cours d'une étude d'extension ouverte à long terme chez 9 garçons. Chez les 9 garçons dont l'index de masse ventriculaire gauche (IMVG) indexée à la taille^{2,7} était compris dans les valeurs normales chez l'enfant ($< 39 \text{ g/m}^{2,7}$ chez le garçon), le IMVG est resté stable et à des valeurs inférieures à celles de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) pendant les 6,5 années de traitement. Au cours d'une seconde étude, les résultats relatifs à la variabilité du rythme cardiaque obtenus chez 14 patients âgés ≥ 7 ans coïncidaient avec ceux obtenus au cours des études précédentes. Au cours de cette étude, seul un patient a montré une HVG initiale, laquelle a été maintenue stable pendant toute la durée de l'étude.

Concernant les patients âgés de 0 à 7 ans, des données limitées n'indiquent aucun problème de tolérance particulier.

Etude des patients traités par Replagal (agalsidase alfa) en relais d'agalsidase bêta

Cent (100) patients [patients naïfs de traitement ($n = 29$) ou patients précédemment traités par agalsidase bêta et passés à Replagal ($n = 71$)] ont été traités jusqu'à 30 mois par Replagal au cours d'une étude ouverte, non contrôlée. Une analyse a indiqué la survenue d'événements indésirables graves chez 39,4 % des patients passés de l'agalsidase bêta à Replagal, contre 31,0 % des patients naïfs de traitement avant leur inclusion dans l'étude. Les patients passés d'un traitement par agalsidase bêta à un traitement par Replagal présentaient un profil de tolérance cohérent avec celui décrit au cours d'autres études cliniques. Des réactions liées à la perfusion ont été décrites chez 9 patients de la population naïve, soit 31,0 %, contre 27 chez les patients de la population ayant changé de traitement, soit 38,0 %.

Etude menée avec différents schémas posologiques

Dans une étude randomisée en ouvert, il n'a pas été observé de différences statistiquement significatives entre les patients adultes traités pendant 52 semaines à la dose de 0,2 mg/kg par voie intraveineuse toutes les deux semaines ($n = 20$) et les patients traités à la dose de 0,2 mg/kg une fois par semaine ($n = 19$) sur la variation moyenne de la valeur de la MVG indexée ou sur d'autres critères (fonction cardiaque, fonction rénale et activité pharmacodynamique) par rapport au début de l'étude. Dans chaque groupe de traitement, la valeur de la MVG indexée est restée stable pendant la période de traitement de l'étude. L'incidence globale des EIG par groupe de traitement n'a pas montré d'effet évident du schéma posologique sur le profil d'EIG entre les groupes.

Immunogénicité

On a montré que les anticorps de l'agalsidase alfa ne sont associés à aucun effet cliniquement significatif du point de vue de la sécurité (par exemple les réactions à la perfusion) ou de l'efficacité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

On a administré à des patients adultes de sexe masculin des doses uniques d'agalsidase alfa allant de 0,007 à 0,2 mg d'enzyme par kilogramme de poids corporel en perfusion intraveineuse de 20 à 40 minutes et à des adultes de sexe féminin 0,2 mg d'enzyme par kilo de poids corporel en perfusion intraveineuse de 40 minutes. Les propriétés pharmacocinétiques n'ont globalement pas été affectées par la dose d'enzyme. Après une unique dose intraveineuse de 0,2 mg/kg, l'agalsidase alfa a eu dans la circulation un profil de distribution et d'élimination biphasique. Les paramètres pharmacocinétiques ne se sont pas avérés significativement différents entre les hommes et les femmes. La demi-vie d'élimination de la protéine a été d'environ 108 ± 17 minutes chez les hommes contre 89 ± 28 minutes chez les femmes ; le volume de distribution a été estimé à environ 17 % du poids corporel pour les deux sexes. La clairance normalisée en fonction du poids corporel est de 2,66 mL/min/kg chez les hommes et de 2,10 mL/min/kg chez les femmes. Étant donné la similarité des propriétés pharmacocinétiques de l'agalsidase alfa chez l'homme et la femme, on peut s'attendre à

ce que sa distribution dans les principaux tissus et organes soit également comparable chez l'homme et la femme.

Après six mois de traitement sous Replagal, la pharmacocinétique s'est altérée chez 12 des 28 patients masculins, avec augmentation visible de la clairance. Ces modifications ont été associées au développement d'anticorps à faible titre à l'agalsidase alfa mais aucun effet cliniquement significatif pour la sécurité ou l'efficacité n'a été observé chez les patients étudiés.

L'analyse de biopsies hépatiques pré- et post-doses chez des hommes souffrant de maladie de Fabry a révélé une demi-vie tissulaire supérieure à 24 heures. L'absorption hépatique de l'enzyme est estimée à 10 % de la dose administrée.

L'agalsidase alfa est une protéine. Elle ne devrait pas se lier aux protéines. Sa dégradation métabolique devrait suivre les mêmes voies que celle des autres protéines, à savoir, une hydrolyse peptidique. Il est peu probable que l'agalsidase alfa soit à l'origine d'interactions médicamenteuses.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale de l'agalsidase alfa est considérée comme une voie de clairance minime car les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas affectés par une dégradation de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Le métabolisme devant se produire par hydrolyse peptidique, une diminution de la fonction hépatique ne devrait pas affecter les propriétés pharmacocinétiques de l'agalsidase alfa de façon cliniquement significative.

Population pédiatrique

Chez l'enfant (âgé de 7 à 18 ans), le Replagal administré à 0,2 mg/kg était éliminé plus rapidement de la circulation que chez l'adulte. La clairance moyenne de Replagal chez l'enfant (âgé de 7 à 11 ans), chez l'adolescent (âgé de 12 à 18 ans) et chez l'adulte était respectivement de 4,2 mL/min/kg, 3,1 mL/min/kg et de 2,3 mL/min/kg. Les données pharmacodynamiques suggèrent qu'à une dose de 0,2 mg/kg de Replagal, les réductions en Gb3 plasmatique sont plus ou moins comparables chez l'adolescent et le jeune enfant (voir rubrique 5.1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucun potentiel génotoxique ou cancérigène n'a été mis en évidence. Les études toxicologiques sur la reproduction, réalisées sur la femelle du rat et du lapin, n'ont révélé aucun effet sur la gestation ou sur le développement du fœtus. Aucune étude n'a été menée concernant la parturition ou le développement périnatal/post-natal. On ne sait pas si Replagal passe dans le placenta.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique monohydraté (E339)
Polysorbate 20 (E432)
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (E524)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être administré immédiatement. S'il n'est pas administré immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devront normalement pas dépasser les 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf en cas de dilution effectuée dans des conditions d'asepsie validées et contrôlées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Même corrections 3,5 mL de solution à diluer pour perfusion dans un flacon de 5 mL (verre de type 1) fermé par un bouchon (de butylcaoutchouc recouvert de résine fluorée) recouvert d'un opercule (en aluminium) munie d'une capsule de type flip-off®. Chaque emballage cartonné contient 1, 4 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

- Calculer la dose et le nombre de flacons de Replagal nécessaires.
- Toute modification de la dose doit se faire uniquement à la demande du médecin traitant.
- Diluer le volume total de la solution à diluer Replagal requis dans 100 mL d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Veiller à garantir la stérilité des solutions préparées car Replagal ne contient ni conservateur ni agent bactériostatique ; les mesures d'asepsie doivent être respectées. Après dilution, la solution doit être mélangée doucement sans l'agiter.
- Étant donné l'absence de conservateurs, il est recommandé de commencer la perfusion au plus tôt une fois la dilution effectuée (voir rubrique 6.3).
- Avant administration, la solution doit faire l'objet d'un contrôle visuel afin de détecter la présence de particules ou une éventuelle décoloration.
- La solution est à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50–58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlande
medinfoEMA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/189/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03/08/2001
Date de dernier renouvellement : 28/07/2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

**A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR et de mise à jour d'un PGR coïncident, ils peuvent être soumis en même temps.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'accorder avec l'autorité nationale compétente sur le contenu et le format des supports pédagogiques pour l'utilisation de Replagal en auto-administration, notamment les supports de communication, les modalités de diffusion et tout autre aspect du programme.

Les supports pédagogiques relatifs à l'utilisation de Replagal visent à fournir des instructions sur la gestion des risques de réactions liées à la perfusion (RLP) et des erreurs médicamenteuses dues à l'auto-administration/ perfusion à domicile.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veillera à ce que, dans chaque État membre où Replagal est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients/aidants susceptibles de prescrire, de délivrer ou d'utiliser Replagal aient accès au dossier pédagogique suivant ou se le voient remettre :

- Guide destiné aux professionnels de santé pour l'auto-administration de Replagal.
- Guide destiné aux patients/aidants/professionnels de santé pour l'auto-administration de Replagal.

Le guide destiné au professionnel de santé pour l'auto-administration de Replagal doit contenir les éléments clés suivants :

- Liste de contrôle (« check-list ») permettant de déterminer l'éligibilité du patient avant de commencer l'auto-administration de la perfusion à domicile.
 - Le patient a eu un nombre suffisant de perfusions consécutives bien tolérées (pas de RLP) sur le plan clinique.
 - Le patient est considéré comme médicalement stable.
 - Le patient a un historique d'observance du calendrier de perfusions.
 - Le patient a accepté de recevoir Replagal à domicile.
 - Le patient et/ou l'aidant ont été formés aux risques associés, aux complications possibles et à la nécessité de maintenir une communication ouverte avec le médecin traitant, notamment les coordonnées des personnes à contacter en cas d'urgence.
 - Le patient et/ou l'aidant sont jugés comme étant correctement formés et conscients des risques liés à l'auto-administration.
 - Le domicile du patient est sûr (propreté, hygiène, lieu de stockage des fournitures, des médicaments et des traitements médicamenteux d'urgence) et équipé de manière adéquate.
 - Des mesures de communication rapides et fiables ont été établies, au cas où des problèmes surviendraient.

- Si nécessaire, le professionnel de santé doit s'assurer que les médicaments sont prescrits et facilement disponibles pour limiter tout risque en cas d'urgence et que le patient/aidant sait comment les utiliser.
- L'importance pour le patient de toujours avoir un aidant ou un adulte responsable à proximité, capable de vous alerter en tant que médecin traitant ou les urgences si nécessaire.
- Fournir au patient/aidant une formation détaillée sur la manière d'identifier et de gérer les RLP, les réactions d'hypersensibilité, les erreurs médicamenteuses et les événements indésirables.
- Fournir au patient/aidant une formation détaillée sur les procédures d'administration de Replagal, ainsi que sur la posologie et le débit de perfusion qui doivent être inscrits dans le journal de perfusion.
- Insister sur la nécessité pour le patient/aidant de vous communiquer, à vous, le médecin traitant, tout événement survenu pendant et après la perfusion, et de mettre à jour le journal de perfusion.
- Le journal de perfusion doit être utilisé comme un outil de communication en va-et-vient tout au long de l'auto-administration de Replagal.

Le guide du patient/aidant/professionnel de santé pour l'auto-administration de Replagal doit contenir les éléments clés suivants :

- L'importance pour le patient de toujours avoir à proximité un aidant ou un adulte responsable capable d'alerter le médecin traitant ou les urgences si nécessaire.
- Une description de la technique correcte de préparation et d'administration de Replagal, notamment la technique aseptique appropriée.
- L'importance du respect de la posologie et du débit de perfusion prescrits par le médecin.
- Tout médicament prescrit par votre médecin pour la prémédication ou le traitement de toute RLP doit être disponible à domicile. L'importance du respect de toutes les instructions concernant la prémédication ou le traitement des RLP graves.
- Les informations concernant les signes et symptômes liés aux réactions liées à la perfusion et actions recommandées pour la prise en charge des effets indésirables (EIs) lorsque les symptômes surviennent.
- Le journal de perfusion doit servir à consigner les perfusions de Replagal prescrites et faciliter la surveillance régulière de l'état de santé du patient afin de documenter toute RLP due au produit, notamment les réactions d'hypersensibilité de type allergique avant, pendant ou après la perfusion et toute erreur médicamenteuse.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR / FLACON DE 3,5 ML****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Replagal 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
agalsidase alfa

2. COMPOSITIONS EN PRINCIPE ACTIF

Un flacon contient 3,5 mg d'agalsidase alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

phosphate monosodique monohydraté (E339), polysorbate 20 (E432), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (E524), eau pour préparations injectables.
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de 3,5 mL de solution à diluer pour perfusion
4 flacons de 3,5 mL de solution à diluer pour perfusion
10 flacons de 3,5 mL de solution à diluer pour perfusion

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/189/001 1 flacon
EU/1/01/189/002 4 flacons
EU/1/01/189/003 10 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Replagal

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE 3,5 ML

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Replagal 1 mg/mL, solution à diluer stérile
agalsidase alfa
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3,5 mL

6. AUTRES

A conserver au réfrigérateur.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Replagal 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion agalsidase alfa

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Replagal et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Replagal
3. Comment utiliser Replagal
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Replagal
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Replagal et dans quel cas est-il utilisé

La substance active de Replagal est l'agalsidase alfa (1 mg/mL). L'agalsidase alfa est une forme de l'enzyme humaine α -galactosidase. Elle est produite en transférant le gène de l' α -galactosidase A dans les cellules. L'enzyme est ensuite récupérée des cellules et présentée sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion.

Replagal est utilisé pour traiter les patients adultes, les adolescents et les enfants à partir de 7 ans ayant un diagnostic confirmé de maladie de Fabry. Il est utilisé comme traitement enzymatique de substitution à long terme lorsque l'enzyme est absente dans l'organisme ou est présente en quantité inférieure à la normale, comme c'est le cas dans la maladie de Fabry.

Après 6 mois de traitement, Replagal a réduit significativement la douleur par rapport aux patients recevant un placebo (médicament factice). Replagal a réduit la masse ventriculaire gauche par rapport aux patients recevant un placebo. Ces résultats semblent indiquer une amélioration des symptômes de la maladie ou une stabilisation de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Replagal

N'utilisez jamais Replagal

- si vous êtes allergique à l'agalsidase alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Replagal.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants pendant ou suite à la perfusion, veuillez en informer votre médecin immédiatement :

- forte fièvre, frissons, sueurs, accélération du rythme cardiaque ;
- vomissements ;
- étourdissements ;
- urticaire ;
- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant gêner la déglutition ou la respiration.

Votre médecin peut interrompre la perfusion momentanément (5 à 10 minutes), jusqu'à ce que les symptômes aient disparu, puis reprendre la perfusion.

Votre médecin peut également traiter les symptômes avec d'autres médicaments (antihistaminiques ou corticostéroïdes). La plupart du temps, vous pouvez continuer à recevoir votre traitement par Replagal même en cas d'apparition de ces symptômes.

Si des réactions allergiques graves (de type anaphylactique) se produisent, il faudra envisager l'arrêt immédiat de l'administration de Replagal et un traitement approprié devra être débuté par votre médecin.

Il est possible que le traitement par Replagal amène votre organisme à produire des anticorps. Cela n'entravera pas le fonctionnement de Replagal et les anticorps pourraient disparaître avec le temps.

Si vous souffrez de néphropathie avancée, il est possible que votre traitement par Replagal ait un effet limité sur vos reins. Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir Replagal.

Enfants

L'expérience chez les enfants âgés de 0 à 6 ans est limitée et aucune recommandation sur la posologie ne peut donc être donnée pour cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Replagal

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous utilisez des médicaments contenant de la chloroquine, de l'amiodarone, de la bénylamine ou de la gentamicine, car il existe un risque théorique de diminution de l'activité de l'agalsidase alfa.

Grossesse et allaitement

Des données cliniques très limitées concernant des cas de grossesse exposés au Replagal n'ont révélé aucun effet indésirable, ni pour la mère, ni pour le nouveau-né.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez conduire ou utiliser des machines pendant le traitement par Replagal.

Replagal contient du sodium

Ce médicament contient 14,2 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Replagal contient du polysorbate 20

Ce médicament contient 0,836 mg de polysorbate 20 par flacon, équivalent à 0,22 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté ou si votre enfant a déjà présenté une allergie.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés par votre professionnel de santé. En cas de doute, adressez-vous à votre professionnel de santé.

3. Comment utiliser Replagal

L'administration de ce médicament doit être effectuée et supervisée par du personnel ayant reçu une formation appropriée, qui calculera également la dose que vous devez recevoir. Tout en restant sous la surveillance du médecin, Replagal peut être auto-administré (par vous-même ou votre aidant) après une formation appropriée par le médecin traitant et/ou l'infirmier/ère. L'auto-administration doit se faire en présence d'un adulte responsable.

La dose recommandée est de 0,2 mg/kg de poids corporel en perfusion, soit environ 14 mg ou 4 flacons (bouteilles de verre) de Replagal pour un individu de corpulence moyenne (70 kg).

Utilisation chez les enfants et adolescents

Chez les enfants et adolescents âgés de 7 à 18 ans, la dose de 0,2 mg/kg toutes les deux semaines peut être utilisée.

Les enfants et adolescents ont plus de risque que les adultes de présenter une réaction à la perfusion. Informez votre médecin si vous présentez des effets indésirables pendant la perfusion.

Mode d'administration

Replagal doit être dilué avant utilisation dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Après dilution, Replagal est administré par voie intraveineuse, généralement dans le bras.

La perfusion sera administrée une semaine sur deux.

L'administration de Replagal par voie intraveineuse dure 40 minutes. Vous serez suivi par un médecin spécialisé dans la maladie de Fabry.

En cas d'auto-administration, la dose et le débit de perfusion administrés ne doivent pas être modifiés sans l'accord du médecin traitant.

Si vous avez utilisé plus de Replagal que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir utilisé plus de Replagal que vous n'auriez dû, veuillez contacter votre médecin.

Si vous avez utilisé moins de Replagal que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir utilisé moins de Replagal que vous n'auriez dû, veuillez contacter votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Replagal

Si vous avez oublié une perfusion de Replagal, veuillez contacter votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser Replagal

N'arrêtez pas d'utiliser Replagal sans en parler à votre médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous présentez une réaction allergique sévère (de type anaphylactique), la perfusion de Replagal sera arrêtée immédiatement et votre médecin débutera un traitement approprié.

La plupart des effets secondaires sont faibles à modérés. Plus de 1 personne sur 10 (fréquence : « très fréquent ») peut manifester des réactions au cours de la perfusion ou suite à la perfusion de Replagal (réaction à la perfusion). Ces effets sont notamment : frissons, maux de tête, nausées, fièvre, fatigue, perte d'équilibre (instabilité), difficultés pour respirer, tremblements, toux et vomissements. Toutefois, certains effets peuvent être graves et nécessiter un traitement. Des réactions à la perfusion entraînant des effets cardiaques, notamment une ischémie du muscle cardiaque et une insuffisance cardiaque, peuvent survenir chez les patients dont la maladie de Fabry affecte les structures cardiaques (fréquence : « indéterminée » [ne peut être estimée à partir des données disponibles]). Votre médecin pourra arrêter temporairement la perfusion (pendant 5 à 10 minutes) jusqu'à ce que les symptômes aient disparu, puis la reprendre. Il pourra également traiter les symptômes avec d'autres médicaments (antihistaminiques ou corticoïdes). En général, vous pourrez quand même continuer à recevoir Replagal, même si ces symptômes surviennent.

Liste des autres effets indésirables :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- gonflement des tissus (par ex., jambes, bras)
- fourmillements ou engourdissement ou douleur dans les doigts ou les orteils
- bourdonnement d'oreille
- palpitations
- mal de gorge
- douleur abdominale, diarrhée
- éruption cutanée
- douleur dans le dos ou les membres, douleurs musculaires, douleurs articulaires
- douleur au niveau du thorax, symptômes de rhume, fièvre, malaise

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- modification du goût, sommeil de longue durée
- larmoiement
- augmentation du bourdonnement d'oreille
- augmentation du rythme cardiaque, troubles du rythme cardiaque
- augmentation de la pression artérielle, baisse de la pression artérielle, rougeurs faciales/flush
- enrouement, ou sensation de boule dans la gorge, nez qui coule
- gêne abdominale
- acné, rougeur ou démangeaison ou taches sur la peau, transpiration excessive
- inconfort au niveau des muscles et des os, gonflement des extrémités ou des articulations
- hypersensibilité
- oppression du thorax, sensation accrue de manque d'énergie, sensation de froid ou de chaud, symptômes proches de la grippe, gêne

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réaction allergique sévère (de type anaphylactique)

- réflexe de clignement des yeux anormal
- augmentation du rythme cardiaque
- faible taux d'oxygène dans le sang et sécrétions grasses de la gorge
- odorat différent
- accumulation de liquide sous la peau pouvant entraîner un gonflement des parties du corps, décoloration de la peau ressemblant à de la dentelle, par exemple au niveau de la jambe
- sensation de lourdeur
- éruption cutanée au site d'injection

Enfants et adolescents

En général, les effets indésirables rapportés chez les enfants ont été comparables à ceux observés chez les adultes. Cependant, les réactions à la perfusion (fièvre, difficultés respiratoires, douleur thoracique) et une exacerbation de la douleur sont survenues plus fréquemment.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Replagal

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration ou la présence de particules étrangères dans la solution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Replagal :

- La substance active est l'agalsidase alfa. Un mL de Replagal contient 1 mg d'agalsidase alfa.
- Les autres composants sont phosphate monosodique monohydraté (E339), polysorbate 20 (E432), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (E524), eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « Replagal contient du sodium » et « Replagal contient du polysorbate 20 ».

Comment se présente Replagal et contenu de l'emballage extérieur

Replagal est une solution à diluer pour perfusion. Votre médicament est disponible dans des flacons contenant 3,5 mg/3,5 mL d'agalsidase alfa. Des boîtes de 1, 4 ou 10 flacons sont disponibles. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

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

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Le traitement par Replagal doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Fabry ou d'autres maladies métaboliques héréditaires.

Replagal doit être administré par doses de 0,2 mg/kg de poids corporel, une semaine sur deux, par perfusion intraveineuse de 40 minutes.

1. Calculez la dose et le nombre de flacons de Replagal nécessaires.
2. Diluez le volume total de la solution à diluer Replagal requis dans 100 mL d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Veillez à garantir la stérilité des solutions préparées car Replagal ne contient ni conservateur ni agent bactériostatique ; les mesures d'asepsie doivent être respectées. Après dilution, la solution doit être mélangée doucement sans l'agiter.
3. Avant administration, la solution doit faire l'objet d'un contrôle visuel afin de détecter la présence de particules ou une éventuelle décoloration.
4. Administrez la solution pour perfusion pendant 40 minutes à l'aide d'un nécessaire de perfusion IV équipé d'un filtre intégré. Étant donné que la solution ne contient pas de conservateur, il est recommandé de commencer la perfusion au plus tôt. Toutefois, des études ont montré que la stabilité physique et chimique de la solution après dilution était de 24 heures à 25 °C.
5. Ne pas perfuser Replagal avec d'autres agents dans la même perfusion.
6. La solution est à usage unique : tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.