

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Replagal 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 1 mg de agalsidase alfa*.
Cada frasco para injetáveis de 3,5 ml de concentrado contém 3,5 mg de agalsidase alfa.

*a agalsidase alfa é a proteína humana α -galactosidase A, produzida por tecnologia de engenharia genética numa linhagem celular humana.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 14,2 mg de sódio por frasco para injetáveis.
Este medicamento contém 0,836 mg de polissorbato 20 por frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.
Solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Replagal está indicado para terapêutica de substituição enzimática de longa duração em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Fabry (insuficiência de α -galactosidase A).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Replagal deve ser supervisionado por um médico com experiência em tratamento de doentes com doença de Fabry ou outras doenças metabólicas hereditárias.

Posologia

Replagal é administrado a uma dosagem de 0,2 mg/kg de peso corporal, em semanas alternadas, por perfusão por via intravenosa, durante 40 minutos.

Populações especiais

Idosos

Não foram efetuados estudos em doentes com mais de 65 anos de idade, não podendo presentemente ser recomendado nenhum regime posológico para estes doentes uma vez que a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas.

Doentes com insuficiência hepática

Não foram efetuados estudos em doentes com insuficiência hepática.

Doentes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal.

A presença de danos renais extensos (filtração glomerular estimada (eGFR) < 60 ml/min) pode limitar a resposta renal à terapêutica de substituição enzimática. Os dados existentes acerca de doentes em diálise ou após transplante renal são limitados e não é recomendado qualquer ajuste da dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Replagal em crianças com 0-6 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Em estudos clínicos realizados em crianças (7-18 anos), que receberam Replagal a 0,2 mg/kg em semanas alternadas, não foram encontrados problemas de segurança inesperados (ver secção 5.1).

Modo de administração

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Administrar a solução para perfusão durante um período de 40 minutos, utilizando uma via intravenosa com um filtro integrado.

A perfusão com Replagal não pode ser feita concomitantemente com outras substâncias na mesma via intravenosa.

Poderá considerar-se a perfusão de Replagal no domicílio e a administração pelo doente na presença de um adulto responsável ou a administração pelo prestador de cuidados ao doente (autoadministração) quando os doentes estiverem a tolerar bem as perfusões. A decisão de alterar um doente para a perfusão no domicílio e/ou a autoadministração deve ser tomada após avaliação e recomendação do médico responsável pelo tratamento.

O médico responsável pelo tratamento e/ou o enfermeiro deve fornecer a formação adequada ao doente e/ou prestador de cuidados antes do início da autoadministração. A dose e a taxa de perfusão devem permanecer constantes durante o período de tratamento no domicílio e não devem ser alteradas sem a supervisão de um profissional de saúde. A autoadministração deve ser acompanhada de perto pelo médico responsável pelo tratamento.

Se os doentes registarem algum evento adverso durante a perfusão no domicílio/autoadministração, têm de interromper imediatamente o processo de perfusão e procurar assistência de um profissional de saúde. As perfusões subsequentes poderão ter de ocorrer em ambiente clínico.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações idiossincrásicas relacionadas com a perfusão

13,7% dos doentes adultos tratados com Replagal têm tido reações idiossincrásicas durante ou após a perfusão. Quatro de 17 (23,5%) doentes pediátricos $\geq$ 7 anos incluídos em ensaios clínicos apresentaram pelo menos uma reação à perfusão durante um período de 4,5 anos de tratamento (duração média de aproximadamente 4 anos). Três de 8 (37,5%) doentes pediátricos < 7 anos sofreram pelo menos uma reação relacionada com a perfusão durante um período de observação médio de

4,2 anos. De um modo geral, a percentagem de reações relacionadas com a perfusão foi significativamente mais baixa nos doentes do sexo feminino do que nos doentes do sexo masculino. Os sintomas mais frequentes têm sido calafrios, cefaleia, náuseas, pirexia, rubor e fadiga. As reações graves à perfusão notificadas pouco frequentemente foram: sintomas referidos incluem pirexia, calafrios, taquicardia, urticária, náuseas/vómitos, edema angioneurótico com constrição da garganta, estridor e edema da língua. Outros sintomas relacionados com a perfusão podem incluir tonturas e hiperidrose. Uma revisão dos episódios cardíacos revelou que as reações à perfusão podem estar associadas a *stress* hemodinâmico, que desencadeia episódios cardíacos em doentes com manifestações cardíacas prévias da doença de Fabry.

As reações relacionadas com o início da perfusão têm ocorrido geralmente entre os 2 e os 4 primeiros meses de tratamento com Replagal, embora também tenha sido notificada uma ocorrência tardia (passado um ano). Estes efeitos diminuíram com o tempo. No caso de se registarem reações agudas ligeiras ou moderadas à perfusão, deve contactar-se imediatamente um médico e acionar as medidas adequadas. A perfusão pode ser temporariamente interrompida (5 a 10 minutos) até os sintomas cessarem, podendo então reiniciar-se a perfusão. Os efeitos ligeiros e transitórios podem não necessitar de tratamento médico nem de interrupção da perfusão. Além disso, o tratamento prévio oral ou intravenoso, com anti-histamínicos e/ou corticosteroides, de 1 a 24 horas antes da perfusão, pode impedir as reações subsequentes nos casos em que era necessário um tratamento sintomático.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade. Se ocorrerem reações anafiláticas ou de hipersensibilidade, deve suspender-se imediatamente a administração de Replagal e iniciar-se um tratamento adequado. Devem observar-se os atuais padrões médicos para tratamento de emergência.

Anticorpos contra a proteína

Tal como acontece com todos os produtos farmacêuticos com proteínas, os doentes poderão desenvolver anticorpos contra a proteína. Foi observada uma resposta de baixos títulos de anticorpos IgG de titulação baixa em aproximadamente 24% dos doentes do sexo masculino tratados com Replagal. Com base em dados limitados, verificou-se que esta percentagem era inferior (7%) na população pediátrica do sexo masculino. Estes anticorpos IgG pareceram desenvolver-se aproximadamente nos 3-12 meses seguintes ao tratamento. Após 12 a 54 meses de terapêutica, 17% dos doentes tratados com Replagal ainda tinham resultados positivos de anticorpos, enquanto 7% revelaram indícios de desenvolvimento de tolerância imunológica, com base no desaparecimento dos anticorpos IgG ao longo do tempo. Os restantes 76% tiveram resultados negativos de anticorpos. Nos doentes pediátricos > 7 anos, 1/16 doentes do sexo masculino teve resultados positivos no teste de anticorpos IgG anti-agalsidase alfa durante o estudo. Não se detetou qualquer aumento da incidência de episódios adversos neste doente. Nos doentes pediátricos < 7 anos, 0/7 doentes do sexo masculino tiveram resultados positivos no teste de anticorpos IgG anti-agalsidase alfa. Não foram detetados anticorpos IgE em qualquer doente tratado com Replagal. Foi notificada positividade de anticorpos IgE *borderline* não associada a anafilaxia em ensaios clínicos realizados com um número limitado de doentes.

Doentes com insuficiência renal

A presença de lesão renal extensa pode limitar a resposta renal à terapêutica de substituição enzimática, possivelmente devido a alterações patológicas irreversíveis subjacentes. Nestes casos, a perda de função renal mantém-se dentro do intervalo previsto para a progressão natural da doença.

Sódio

Este medicamento contém 14,2 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 0,7% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Polissorbato 20

Este medicamento contém 0,836 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 0,22 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Replagal não deve ser coadministrado com cloroquina, amiodarona, benoquina ou gentamicina uma vez que estas substâncias têm o potencial para inibir a atividade intracelular da α -galactosidase.

Como a α -galactosidase A é ela própria uma enzima, seria um candidato pouco provável às interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450. Em estudos clínicos foram administrados ao mesmo tempo medicamentos para dores neuropáticas (como, por exemplo, carbamazepina, fenitoína e gabapentina) à maioria dos doentes sem que se tivesse registado qualquer evidência de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Há dados muito limitados relativos à exposição a Replagal durante a gravidez. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez ou ao desenvolvimento embrionário/fetal quando expostos durante a organogénese (ver secção 5.3). Aconselha-se precaução na prescrição deste medicamento a mulheres grávidas.

Amamentação

Desconhece-se se Replagal é excretado no leite humano. Este medicamento só deve ser receitado a mulheres na fase de aleitamento com muita precaução.

Fertilidade

Não foram observados quaisquer efeitos na fertilidade masculina nos estudos de reprodução realizados em ratos machos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Replagal sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram reações associadas à perfusão que ocorreram em 13,7% dos doentes adultos tratados com Replagal em ensaios clínicos. A maioria dos efeitos indesejáveis foi ligeira a moderada, em termos de gravidade.

Lista tabelada de reações adversas

O quadro 1 indica as reações adversas relativas aos 344 doentes tratados com Replagal em estudos clínicos, incluindo 21 doentes com uma história de doença renal terminal, 30 doentes pediátricos (≤ 18 anos) e 98 doentes do sexo feminino e provenientes de notificações espontâneas no período pós-comercialização. A informação é apresentada por classe de sistemas de órgãos e frequência (muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes $\geq 1/1000$, $< 1/100$). As reações adversas classificadas como uma frequência de “desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)” resultam de notificações espontâneas no período pós-comercialização. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A ocorrência de um efeito num único doente é definida como pouco frequente tendo em vista o número de doentes tratados. Um único doente pode ser afetado por várias reações adversas.

Foram identificadas as seguintes reações adversas com a agalsidase alfa:

Tabela 1				
Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do metabolismo e da nutrição	edema periférico			
Doenças do sistema nervoso	cefaleia, tonturas, neuralgia, tremor, hipostesia, parestesia	disgeusia, hipersónia	parosmia	
Afeções oculares		hipersecreção lacrimal	hiporreflexia da córnea	
Afeções do ouvido e do labirinto	acufenos	acufenos agravados		
Cardiopatias	palpitações	taquicardia, fibrilhação auricular	taquiarritmia	isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca, extrassístoles ventriculares
Vasculopatias		hipertensão, hipotensão, afrontamento		
Doenças respiratórias, torácicos e do mediastino	dispneia, tosse, nasofaringite, faringite	disfonia, aperto da garganta, rinorreia	saturação de oxigénio diminuída, secreção aumentada das vias respiratórias superiores	
Doenças gastrointestinais	vómito, náuseas, dor abdominal, diarreia	mal-estar abdominal		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	prurido	urticária, eritema, prurido, acne, hiperidrose	angiedema, livedo reticular	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	artralgia, dor na extremidade, mialgia, dorsalgia	mal-estar musculoesquelético, tumefação periférica, tumefação articular	sensação de peso	
Doenças do sistema imunitário		hipersensibilidade	reação anafilática	

Tabela 1				
Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local da administração	dor torácica, arrepios, pirexia, dor, astenia, fadiga	mal-estar torácico, fadiga, sensação de calor, sensação de frio, estado gripal, desconforto, mal-estar geral	erupção cutânea no local da injeção	

Ver também secção 4.4.

Descrição de certas reações adversas

As reações relacionadas com a perfusão comunicadas no período pós-comercialização (ver também a secção 4.4) podem incluir episódios cardíacos, tais como arritmias cardíacas (fibrilhação auricular, extras-sístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia do miocárdio e insuficiência cardíaca em indivíduos com doença de Fabry que envolva as estruturas cardíacas. As reações mais frequentes relacionadas com a perfusão foram ligeiras e incluem arrepios, pirexia, afrontamento, cefaleia, náuseas, dispneia, tremores e prurido. Os sintomas relacionados com a perfusão podem também incluir tonturas, hiperidrose, hipotensão, tosse, vômito e fadiga. Foi notificada hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.

População pediátrica

As reações adversas medicamentosas comunicadas na população pediátrica (crianças e adolescentes) foram geralmente similares às notificadas em adultos. Contudo, as reações relacionadas com a perfusão (pirexia, dispneia, dor torácica) e a exacerbação da dor ocorreram mais frequentemente.

Outras populações especiais

Doentes com doença renal

Em doentes com uma história de doença renal em fase final, as reações adversas medicamentosas foram similares às notificadas entre a população doente geral.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos foram utilizadas doses até 0,4 mg/kg por semana, e o seu perfil de segurança não foi diferente da dose recomendada de 0,2 mg/kg, em semanas alternadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o trato gastrointestinal e metabolismo – Enzimas. Código ATC: A16AB03.

Mecanismo de ação

A doença de Fabry é um distúrbio no armazenamento de glicosfingolípidos provocado por uma atividade deficiente da enzima lisossômica α -galactosidase A resultando na acumulação de globotriaosilceramida [Gb3 ou GL3 também conhecida por ceramida trihexoside (CTH)], o substrato de glicosfingolípidos para esta enzima. A agalsidase alfa catalisa a hidrólise de Gb3, clivando um resíduo terminal de galactose da molécula. Demonstrou-se que o tratamento com a enzima reduz a acumulação de Gb3 em muitos tipos de células, incluindo as células endoteliais e parenquimatosas. A agalsidase alfa foi produzida através de uma linhagem celular humana para fornecer um perfil de glicosilação humano que possa influenciar a captação por recetores de manose-6-fosfato na superfície de células alvo. A seleção da dose de 0,2 mg/kg (perfusão durante 40 minutos) para os estudos clínicos de registo teve como intensão saturar temporariamente a capacidade dos recetores de manose-6-fosfato de interiorizar a agalsidase alfa no fígado e permitir a distribuição da enzima para tecidos de outros órgãos relevantes. Os dados obtidos com doentes indicam que, pelo menos, 0,1 mg/kg é necessário para atingir uma resposta farmacodinâmica.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e a eficácia de Replagal foram avaliadas em dois estudos randomizados, com dupla ocultação e controlados por placebo e estudos de extensão abertos, efetuados num total de quarenta doentes com um diagnóstico de doença de Fabry com base em provas clínicas e bioquímicas. Os doentes receberam a dosagem recomendada de 0,2 mg/kg de Replagal. Vinte e cinco doentes concluíram o primeiro estudo e participaram num estudo de extensão. Após 6 meses de tratamento, registou-se uma diminuição significativa na dor nos doentes tratados com Replagal, em comparação com os doentes tratados com placebo ($p = 0,021$), conforme medido pelo Brief Pain Inventory (uma escala validada de medição da dor). Esta esteve associada a uma redução significativa da utilização crónica de medicação para dores neuropáticas e do número de dias a tomar esta medicação. Em estudos subsequentes realizados em doentes pediátricos com mais de 7 anos do sexo masculino, foi observada uma redução da dor, após 9 e 12 meses de terapêutica com Replagal, relativamente ao nível basal antes do tratamento. Esta redução da dor persistiu por 4 anos de terapêutica com Replagal em 9 doentes (em doentes 7-18 anos).

Doze a 18 meses de tratamento com Replagal resultaram na melhoria da qualidade de vida (QdV) medida por instrumentos validados.

Após 6 meses de terapêutica, o Replagal estabilizou a função renal em comparação com uma diminuição nos doentes tratados com placebo. Amostras de biópsias renais revelaram um aumento significativo na fração de glomérulos normais e uma redução significativa na fração de glomérulos com alargamento mesangial nos doentes tratados com Replagal, ao contrário dos doentes tratados com placebo. Após 12 a 18 meses de terapêutica de manutenção, o Replagal melhorou a função renal conforme medido pela taxa de filtração glomerular com base na inulina em $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p = 0,030$). A terapêutica de maior duração (48–54 meses) resultou na estabilização da taxa de filtração glomerular em doentes do sexo masculino com valores basais normais (>90 ml/min/1,73 m²) e disfunção renal ligeira a moderada (filtração glomerular entre 60 e <90 ml/min/1,73 m²), assim como na desaceleração da taxa de declínio da função renal e progressão para doença renal terminal em doentes de Fabry do sexo masculino com disfunção renal mais severa (filtração glomerular entre 30 e <60 ml/min/1,73 m²).

Num segundo estudo, quinze doentes com hipertrofia ventricular esquerda concluíram um estudo de 6 meses controlado por placebo e participaram num estudo de extensão. O tratamento com Replagal

resultou numa redução de 11,5 g da massa do ventrículo esquerdo de acordo com a medição feita por imagiologia por ressonância magnética (IRM) no estudo controlado, enquanto os doentes a receber placebo exibiram um aumento de 21,8 g na massa do ventrículo esquerdo. Além disso, no primeiro estudo envolvendo 25 doentes, Replagal proporcionou uma redução significativa na massa cardíaca após 12 a 18 meses de terapêutica de manutenção ($p < 0,001$). Replagal esteve também associado a uma melhor contractilidade do miocárdio, uma diminuição da duração média do QRS e uma diminuição concomitante na espessura do septo em ecocardiografia. Dois doentes com bloqueio cardíaco de ramo direito nos estudos realizados, reverteram após terapêutica com Replagal. Estudos subsequentes de rótulo aberto demonstraram que ocorre uma redução significativa da massa ventricular esquerda determinada por ecocardiografia face ao valor basal em doentes de Fabry, tanto do sexo masculino como do sexo feminino, durante os 24 a 36 meses do tratamento com Replagal. As reduções da massa VE observadas por ecocardiografia em doentes de Fabry de ambos os sexos, nos 24 a 36 meses de tratamento com Replagal, estiveram associadas a uma melhoria significativa dos sintomas, segundo os critérios da NYHA e da CCS, nos doentes de Fabry inicialmente com insuficiência cardíaca severa ou sintomas de angina, face ao valor no basal.

Em comparação com o placebo, o tratamento com Replagal também reduziu a acumulação de Gb3. Após os primeiros 6 meses de terapêutica, observaram-se diminuições médias de aproximadamente 20-50% no plasma, sedimento urinário, e biópsias de fígado, rim e coração. Após 12 a 18 meses de tratamento, observou-se uma redução de 50-80% no plasma e no sedimento urinário. Os efeitos metabólicos também foram associados com um aumento de peso clinicamente significativo, aumento da sudorese e aumento da energia. Consistente com os efeitos clínicos de Replagal, o tratamento com a enzima reduziu a acumulação de Gb3 em muitos tipos de células, incluindo as células epiteliais glomerulares e tubulares renais, as células endoteliais capilares renais (as células endoteliais capilares cardíacas e dérmicas não foram examinadas) e os miócitos cardíacos. Em indivíduos pediátricos do sexo masculino com doença de Fabry, a Gb3 plasmática diminuiu 40-50% após 6 meses de terapêutica com Replagal 0,2 mg/kg, tendo esta redução persistido após um total de 4 anos de tratamento em 11 doentes.

Poderá considerar-se a hipótese de realizar a perfusão de Replagal no domicílio, quando os doentes estiverem a tolerar bem as perfusões.

População pediátrica

Em doentes pediátricos do sexo masculino ≥ 7 anos com doença de Fabry, a hiperfiltração pode ser a primeira manifestação de envolvimento renal na doença. Foi observada uma redução da filtração glomerular estimada hipernormal nos 6 meses após o início da terapêutica com Replagal. Após um ano de tratamento com agalsidase alfa a 0,2 mg/kg, em semanas alternadas, os valores anormalmente elevados de filtração glomerular diminuíram de $143,4 \pm 6,8$ para $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² neste subgrupo, tendo estes valores estabilizado na gama normal durante 4 anos de terapêutica com Replagal a 0,2 mg/kg, à semelhança das filtrações glomerulares em doentes sem hiperfiltração.

Em doentes pediátricos do sexo masculino ≥ 7 anos, a variabilidade da frequência cardíaca era anormal a nível basal e melhorou após 6 meses de terapêutica com Replagal em 15 rapazes, tendo-se a melhoria mantido durante 6,5 anos de terapêutica com Replagal a 0,2 mg/kg num estudo de extensão aberto e de longa duração que envolveu 9 rapazes. Entre os 9 rapazes com massa ventricular esquerda (MVE) indexada à altura^{2,7} no intervalo normal em crianças (< 39 g/m^{2,7} nos rapazes) a nível basal, a MVE permaneceu estável em níveis inferiores ao limiar da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) durante os 6,5 anos de tratamento. No segundo estudo, realizado com 14 doentes ≥ 7 anos, os resultados relativos à variabilidade do ritmo cardíaco foram consistentes com conclusões anteriores. Neste estudo, só um doente tinha HVE a nível basal e permaneceu estável ao longo do tempo.

Para doentes entre os 0 e os 7 anos, dados limitados indicam que não há problemas específicos de segurança.

Estudo realizado em doentes que mudaram de agalsidase beta para Replagal (agalsidase alfa)

100 doentes [naïve (n = 29) ou tratados anteriormente com agalsidase beta que mudaram para Replagal (n = 71)] foram tratados até 30 meses num estudo aberto não controlado. Uma análise demonstrou que foram notificadas reações adversas graves em 39,4% dos doentes que mudaram de agalsidase beta, comparativamente aos 31,0% que nunca tinham sido tratados (naïve) antes da entrada no estudo. Os doentes que mudaram de agalsidase beta para Replagal apresentaram um perfil de segurança em consonância com o observado noutras experiências clínicas. As reações relacionadas com a perfusão foram sentidas por 9 doentes da população naïve (31,0%) comparativamente aos 27 doentes da população da mudança (38,0%).

Estudo com diversos regimes posológicos

Num estudo randomizado aberto, não houve quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os doentes adultos tratados durante 52 semanas com 0,2 mg/kg por via intravenosa em semana alternadas (n = 20) e os doentes tratados com 0,2 mg/kg semanal (n = 19) na alteração média desde o IMVE inicial ou outros objetivos primários (estado da função cardíaca, função renal e atividade farmacodinâmica). Em cada grupo de tratamento, o IMVE permaneceu estável durante o período de tratamento do estudo. A incidência geral de RASs por grupo de tratamento não demonstrou qualquer efeito óbvio do regime de tratamento no perfil de RAS dos diferentes grupos de tratamento.

Imunogenicidade

Não se demonstrou que os anticorpos da agalsidase alfa estivessem associados a quaisquer efeitos clinicamente significativos sobre a segurança (por exemplo, reações à perfusão) ou a eficácia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Doses únicas variando entre 0,007 e 0,2 mg de enzima por kg de peso corporal foram administradas a doentes adultos do sexo masculino sob a forma de perfusões por via intravenosa com duração de 20-40 minutos, enquanto os doentes do sexo feminino receberam 0,2 mg de enzima por kg de peso corporal sob a forma de perfusões com duração de 40 minutos. As propriedades farmacocinéticas não foram essencialmente afetadas pela dose da enzima. Após uma dose única por via intravenosa de 0,2 mg/kg, a agalsidase alfa teve um perfil bifásico de distribuição e eliminação da circulação. Os parâmetros farmacocinéticos não foram significativamente diferentes entre os doentes do sexo masculino e feminino. As semividas de eliminação foram de aproximadamente 108 ± 17 minutos nos indivíduos do sexo masculino, comparativamente com 89 ± 28 minutos no sexo feminino e o volume de distribuição foi aproximadamente 17% do peso corporal em ambos os sexos. A depuração plasmática normalizada relativamente ao peso corporal foi aproximadamente 2,66 e 2,10 ml/min/kg para os doentes do sexo masculino e feminino, respetivamente. Com base na similaridade das propriedades farmacocinéticas de agalsidase alfa em ambos os sexos, também se prevê que a distribuição tecidual nos principais órgãos e tecidos seja comparável em doentes do sexo masculino e feminino.

Após seis meses de tratamento com Replagal, 12 de 28 doentes do sexo masculino apresentaram fatores farmacocinéticos alterados incluindo um aumento aparente na depuração. Estas alterações estiveram associadas ao desenvolvimento de anticorpos de titulação baixa à agalsidase alfa, mas não foram observados efeitos clinicamente significativos ao nível da segurança e eficácia nos doentes estudados.

Com base na análise das biópsias realizadas ao fígado antes e depois da dosagem em indivíduos do sexo masculino com doença de Fabry, a semivida no tecido foi calculada como sendo superior a 24 horas e a captação hepática da enzima foi calculada como sendo de 10% da dose administrada.

A agalsidase alfa é uma proteína. Não se prevê que se ligue a proteínas. Prevê-se que a sua degradação metabólica siga as vias das outras proteínas, isto é, hidrólise de péptidos. A agalsidase alfa é improvável que seja candidata a interações medicamentosas.

Insuficiência renal

Considera-se que a eliminação renal da agalsidase alfa é uma via menor da depuração, uma vez que os parâmetros farmacocinéticos não são alterados pela insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Uma vez que se prevê que o metabolismo ocorra por hidrólise de péptidos, não se prevê que a insuficiência hepática afete a farmacocinética de agalsidase alfa de uma forma significativa do ponto de visto clínico.

População pediátrica

Em crianças entre os 7 e os 18 anos, Replagal administrado em doses de 0,2 mg/kg foi eliminado da circulação mais rapidamente do que em adultos. A depuração plasmática média em crianças entre os 7 e os 11 anos foi de 4,2 ml/min/kg, em adolescentes entre os 12 e os 18 anos foi de 3,1 ml/min/kg e em adultos foi de 2,3 ml/min/kg. Os dados farmacodinâmicos sugerem que, com uma dosagem de 0,2 mg/kg de Replagal, as reduções da Gb3 plasmática são mais ou menos comparáveis entre adolescentes e crianças (ver secção 5.1).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida. Não se prevê qualquer potencial genotóxico e carcinogénico. Estudos de toxicidade reprodutiva em fêmeas de ratos e coelhos não revelaram qualquer efeito na gravidez ou no feto em desenvolvimento. Não foram efetuados estudos relativamente ao parto ou ao desenvolvimento peri/pós-natal. Desconhece-se se o Replagal atravessa a placenta.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato monossódico mono-hidratado (E339)

Polissorbato 20 (E432)

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio (E524)

Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas, a 25 °C.

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado de imediato. Se não for usado de imediato, o período de conservação após a diluição e as condições anteriores à administração são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser, normalmente, superior a 24 horas, a 2 a 8 °C, a não ser que a diluição seja realizada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

3,5 ml de concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de 5 ml (vidro do tipo 1) com uma rolha (borracha de butilo revestida a fluoro-resina), uma cápsula de fecho (alumínio) em peça única com disco de abertura “flip-off”. Tamanhos de embalagem de 1, 4 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

- Calcular a dose e o número de frascos para injetáveis de Replagal necessários.
- Qualquer alteração da dose apenas deve ocorrer por instrução do médico responsável pelo tratamento.
- Diluir o volume total do concentrado de Replagal necessário em 100 ml de solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (a 0,9%) para perfusão. É preciso ter o cuidado de assegurar a esterilidade das soluções preparadas já que o Replagal não contém qualquer agente conservante ou bacteriostático; é necessário cumprir as técnicas de assepsia. Uma vez diluída, a solução deve ser suavemente misturada mas não agitada.
- Dada a inexistência de qualquer conservante, recomenda-se que a administração seja iniciada o mais cedo possível após a diluição (ver secção 6.3).
- Antes de ser utilizada, a solução deve ser inspecionada visualmente para verificar se contém partículas ou sinais de descoloração.
- Apenas para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/189/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de Agosto de 2001

Data da última renovação: 28 de Julho de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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 e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão de risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se as datas de apresentação de um RPS e a atualização de um PGR coincidirem, estes podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Medidas adicionais de minimização do risco

O titular da AIM deve acordar com a Autoridade Nacional Competente o conteúdo e formato dos materiais educativos para utilização do Replagal na autoadministração, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

Os materiais educativos para a utilização do Replagal destinam-se a fornecer orientações sobre como gerir os riscos de reações relacionadas com perfusões e erros de medicação devido à autoadministração/perfusão em casa.

O titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde o Replagal é comercializado, todos os profissionais de saúde, e os doentes/prestadores de cuidados que se espera que prescrevam, dispensem ou utilizem o Replagal tenham acesso a/lhes seja disponibilizado o seguinte pacote educativo:

- Guia PS para a autoadministração do Replagal;
- Guia Doente/Prestador de cuidados/PS para a autoadministração do Replagal;

O Guia PS para autoadministração do Replagal deve conter os seguintes elementos-chave:

- Lista de verificação para determinar a elegibilidade do doente antes do início da autoadministração da perfusão em casa.
 - O doente teve um número suficiente de perfusões consecutivas bem toleradas (sem IRRs) na clínica.
 - O doente é considerado clinicamente estável.
 - O doente tem um historial de adesão ao horário de perfusão.
 - O doente concordou em receber o Replagal em casa.
 - O doente e/ou o prestador de cuidados receberam formação sobre os riscos associados, as possíveis complicações, e o requisito de manter uma comunicação aberta com o médico assistente, incluindo detalhes de contacto de emergência.
 - O doente e/ou o prestador de cuidados parecem ter a formação adequada e têm consciência dos riscos que podem advir da autoadministração.
 - A casa do doente é segura (limpa, higiénica, tem área de armazenamento de mantimentos, medicamentos e medicação de emergência) e está adequadamente equipada.
 - Foram estabelecidas medidas de comunicação rápidas e fiáveis, para o caso de ocorrerem problemas.
- O titular da Guia PS deve assegurar que os medicamentos são prescritos e ficam prontamente disponíveis para mitigar qualquer risco que ocorra em caso de emergência, se necessário, e o doente/prestador de cuidados sabe como utilizá-los.

- A importância de o doente ter sempre por perto um prestador de cuidados ou um adulto responsável que seja capaz de o alertar, alertar o médico assistente ou o pessoal de emergência médica, se necessário.
- Fornecer ao doente/prestador de cuidados formação detalhada sobre como identificar e gerir IRRs, reações de hipersensibilidade, erros de medicação e EAs.
- Fornecer ao doente/prestador de cuidados formação detalhada sobre os procedimentos de administração do Replagal, bem como a dosagem e a taxa de perfusões que devem ser incluídas no Diário de Perfusão.
- Enfatizar a necessidade de o doente/prestador de cuidados lhe comunicar e ao médico assistente, quaisquer eventos durante e após a perfusão, e de atualizar o Diário de Perfusão.
- O Diário de Perfusão deve ser utilizado como um instrumento de comunicação nos dois sentidos ao longo de toda a autoadministração do Replagal.

O Guia Doente/Prestador de cuidados/PS para autoadministração do Replagal deve conter os seguintes elementos-chave:

- A importância de o doente ter sempre por perto um prestador de cuidados ou um adulto responsável que seja capaz de o alertar, alertar o médico assistente ou o pessoal de emergência médica, se necessário.
- Uma descrição da técnica correta de preparação e administração do Replagal, incluindo uma técnica asséptica adequada.
- Importância de aderir à dose e à taxa de perfusão prescrita pelo médico.
- Qualquer medicação prescrita pelo seu médico para pré-medicação ou tratamento de qualquer IRR deve estar disponível em casa. Importância de seguir quaisquer instruções relativas à pré-medicação ou tratamento de IRRs graves.
- Informação sobre sinais e sintomas relacionados com reações relacionadas com perfusões e ações recomendadas para a gestão das reações adversas aos medicamentos (RAMs) quando os sintomas ocorrem.
- O Diário de Perfusão deve servir como registo das perfusões do Replagal recomendadas e facilitar a monitorização regular do estado de saúde do doente para documentar qualquer IRR relacionada com o produto, incluindo reações de hipersensibilidade de tipo alérgico antes, durante ou após a perfusão e quaisquer erros de medicação.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS

Não aplicável.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA EXTERIOR / 3,5 ML FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Replagal 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão
agalsidase alfa

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um frasco para injetáveis contém 3,5 mg de agalsidase alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Fosfato monossódico mono-hidratado (E339), polissorbato 20 (E432), cloreto de sódio, hidróxido de sódio (E524), água para injetáveis.
Ver o folheto informativo para mais informação

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 x 3,5 ml por frasco para injetáveis de concentrado para solução para perfusão
4 x 3,5 ml por frasco para injetáveis de concentrado para solução para perfusão
10 x 3,5 ml por frasco para injetáveis de concentrado para solução para perfusão

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/189/001 1 frasco para injetáveis
EU/1/01/189/002 4 frascos para injetáveis
EU/1/01/189/003 10 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Replagal

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE 3,5 ML

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Replagal 1 mg/ml concentrado estéril
agalsidase alfa
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3,5 ml

6. OUTRAS

Conservar no frigorífico.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Replagal 1 mg/ml, concentrado para solução para perfusão agalsidase alfa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Replagal e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Replagal
3. Como Replagal é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Replagal
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Replagal e para que é utilizado

A substância ativa no Replagal é agalsidase alfa (1 mg/ml). A agalsidase alfa é uma forma da enzima humana α -galactosidase. É produzida ativando o gene da α -galactosidase A nas células. A enzima é então removida das células e transformada num concentrado estéril para solução para perfusão.

Replagal é utilizado para tratar doentes adultos, assim como adolescentes e crianças com idade superior a 7 anos, com um diagnóstico confirmado de doença de Fabry. É utilizado como terapêutica de substituição enzimática a longo prazo, quando o nível da enzima no organismo está ausente ou é inferior ao normal, como no caso da doença de Fabry.

Após 6 meses de terapêutica, Replagal reduziu significativamente a dor nos doentes, quando comparado com os doentes tratados com placebo (fármaco inativo). Replagal reduziu a massa do ventrículo esquerdo nos doentes tratados, comparativamente aos doentes tratados com placebo. Estes resultados sugerem que os sintomas da doença estão a melhorar ou a doença está a tornar-se estável.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Replagal

Não lhe deve ser administrado Replagal

- se tem alergia à agalsidase alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de Replagal ser utilizado.

Se notar algum destes efeitos durante ou depois de uma perfusão, deve informar o seu médico de imediato:

- Febre alta, arrepios, suores, aceleração do ritmo cardíaco;
- Vômitos;

- Esvaimento da cabeça;
- Urticária;
- Inchaço nas mãos, pés, tornozelos, rosto, lábios, boca ou garganta que pode provocar dificuldade de deglutição e de respiração.

O seu médico pode parar temporariamente a perfusão (5-10 minutos), até os sintomas desaparecerem, e depois iniciar novamente a perfusão.

O seu médico pode também tratar os sintomas com outros medicamentos (anti-histamínicos ou corticosteróides).

Na maioria das vezes pode tomar Replagal, mesmo que ocorram estes sintomas.

Se se verificarem graves reações alérgicas (tipo anafilático), deve considerar-se a suspensão imediata de Replagal e é necessário que o médico inicie um tratamento adequado.

Se o tratamento com Replagal fizer com que o seu organismo produza anticorpos, isso não fará com que o Replagal deixe de produzir efeito e os anticorpos podem desaparecer à medida que o tempo passa.

Se tem uma doença renal avançada, pode constatar que o seu tratamento com Replagal tem um efeito limitado sobre os seus rins. Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Replagal.

Crianças

A experiência em crianças de 0-6 anos é limitada e, por conseguinte, não pode ser recomendada qualquer dose para este grupo etário.

Outros medicamentos e Replagal

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico, se utilizar quaisquer medicamentos contendo cloroquina, amiodarona, benoquina ou gentamicina. Há um risco teórico de redução da atividade da agalsidase alfa.

Gravidez e amamentação

Dados clínicos muito limitados relativos às gravidezes expostas a Replagal não revelam quaisquer efeitos adversos sobre a mãe ou o recém-nascido.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode conduzir e utilizar máquinas enquanto estiver a tomar o Replagal.

Replagal contém sódio

Este medicamento contém 14,2 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,7% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Replagal contém polissorbato 20

Este medicamento contém 0,836 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 0,22 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem, ou o seu filho tem, alguma alergia.

Manter um registo

Para melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara pelo seu profissional de saúde. Fale com o seu profissional de saúde se tiver dúvidas.

3. Como Replagal é administrado

Este medicamento deve ser administrado e supervisionado por pessoal devidamente treinado que também calculará a dose que lhe será administrada. Mantendo-se sob a supervisão do médico, Replagal pode ser autoadministrado (por si ou pelo seu prestador de cuidados) após a receção de formação adequada fornecida pelo médico responsável pelo tratamento e/ou pelo enfermeiro. A autoadministração deve ser realizada na presença de um adulto responsável.

A dose recomendada é uma perfusão de 0,2 mg/kg de peso corporal. Isto será cerca de 14 mg ou 4 frascos para injetáveis (de vidro) de Replagal para uma pessoa de tamanho médio (70 kg).

Utilização em crianças e adolescentes

Para crianças de 7-18 anos pode ser utilizada uma dose de 0,2 mg/kg semana sim, semana não.

As crianças e adolescentes podem estar mais propensos que os adultos a ter uma reação relacionada com a perfusão. Informe o seu médico se tiver quaisquer efeitos indesejáveis durante a perfusão.

Modo de administração

Replagal tem que ser diluído numa solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) antes de ser utilizado. Após a diluição, o Replagal é administrado numa veia. Esta será geralmente uma veia do braço.

A perfusão será administrada em semanas alternadas.

Em cada tratamento, demorará 40 minutos para que o Replagal lhe seja administrado na veia. O seu tratamento será supervisionado por um médico especializado no tratamento da doença de Fabry.

Em caso de autoadministração, a dose e a taxa de perfusão não devem ser alteradas sem o acordo do médico responsável pelo tratamento.

Se utilizar mais Replagal do que deveria

Se considerar que utilizou mais Replagal do que deveria, contacte o seu médico.

Se utilizar menos Replagal do que deveria

Se considerar que utilizou menos Replagal do que deveria, contacte o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Replagal

Caso tenha falhado uma perfusão de Replagal, contacte o seu médico.

Se parar de utilizar Replagal

Não pare de utilizar Replagal sem contactar o seu médico. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver uma reação alérgica grave (tipo anafilática), a administração de Replagal será imediatamente descontinuada, e o seu médico iniciará um tratamento adequado.

A maioria destes efeitos indesejáveis são ligeiros a moderados. Mais de 1 em 10 pessoas (frequência “muito frequentes”) podem ter uma reação durante ou após uma perfusão de Replagal (reação relacionada com a perfusão). Estes efeitos incluem arrepios, cefaleia, náuseas, febre, fadiga, desequilíbrio, dificuldade em respirar, tremores, tosse e vômitos. No entanto, alguns efeitos poderão ser intensos e necessitar de tratamento. As reações relacionadas com a perfusão, envolvendo o coração, incluindo, isquemia do músculo cardíaco e falência cardíaca, podem ocorrer em indivíduos com doença de Fabry envolvendo as estruturas cardíacas (frequência “desconhecido” (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)). O seu médico pode suspender a perfusão temporariamente (5-10 minutos) até os sintomas desaparecerem e depois recomeçá-la. O seu médico também pode tratar os sintomas com outros medicamentos (anti-histamínicos ou corticosteroides). Na maioria das vezes pode continuar a receber Replagal, mesmo que ocorram estes sintomas.

Lista de outros efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- tumefação de tecidos (por ex., pernas, braço)
- formiguelo, dormência ou dor nos dedos das mãos ou dos pés
- zumbido nos ouvidos
- palpitações
- dor de garganta
- dor abdominal, diarreia
- exantema
- dor nas costas ou nos membros, dor muscular, dor nas articulações
- dor torácica, sintomas semelhantes a um estado gripal, febre, náuseas

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- alteração no paladar dos alimentos, sono prolongado
- olhos lacrimejantes
- zumbido nos ouvidos aumentado
- aceleração do ritmo cardíaco, problemas a nível de ritmo cardíaco
- subida da tensão arterial, tensão arterial baixa, rubor facial (vermelhidão)
- rouquidão ou constrição da garganta, corrimento nasal
- desconforto abdominal
- acne, vermelhidão, comichão ou manchas na pele, transpiração excessiva
- desconforto a nível de músculos e ossos, inchaço das extremidades ou articulações
- hipersensibilidade
- aperto torácico, sensação de falta de energia aumentada, sensação de frio ou de calor, sintomas gripais, desconforto

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- reação alérgica grave (tipo anafilático)
- alteração no reflexo de pestanejar
- aceleração do ritmo cardíaco

- nível baixo de oxigénio no seu sangue e secreções viscosas da garganta
- sentido do olfacto é diferente
- acumulação de líquido debaixo da pele, que pode levar à tumefação de partes do corpo, descoloração com aspeto “rendilhado” da pele, por ex., na perna
- sensação de peso
- erupção cutânea no local da injeção

Crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis comunicados nas crianças foram, em geral, semelhantes aos efeitos comunicados nos adultos. No entanto, as reações relacionadas com a perfusão (febre, dificuldade em respirar, dor no peito) e dor agravada ocorreram mais frequentemente.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Replagal

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não utilize este medicamento se verificar a presença de descoloração ou outras partículas estranhas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Replagal

- A substância ativa é agalsidase alfa. Cada ml de Replagal contém 1 mg de agalsidase alfa.
- Os outros componentes são fosfato monossódico mono-hidratado (E339), polissorbato 20 (E432), cloreto de sódio, hidróxido de sódio (E524), água para injetáveis. Ver secção 2 “Replagal contém sódio” e “Replagal contém polissorbato 20”.

Qual o aspeto de Replagal e conteúdo da embalagem

Replagal é um concentrado para solução para perfusão. O seu medicamento está disponível em frascos para injetáveis de 3,5 mg de agalsidase alfa/3,5 ml. Estão disponíveis embalagens de 1, 4 ou 10 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização, manipulação e eliminação

O tratamento com Replagal deve ser supervisionado por um médico com experiência em tratamento de doentes com doença de Fabry ou outras doenças metabólicas hereditárias.

Replagal é administrado a uma dosagem de 0,2 mg/kg de peso corporal, em semanas alternadas, por perfusão por via intravenosa, durante 40 minutos.

1. Calcular a dose e o número de frascos para injetáveis de Replagal necessários.
2. Diluir o volume total de concentrado de Replagal necessário em 100 ml de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9% p/v) para perfusão. É preciso ter o cuidado de assegurar a esterilidade das soluções preparadas já que o Replagal não contém qualquer agente conservante ou bacteriostático; é necessário cumprir as técnicas de assepsia. Uma vez diluída, a solução deve ser suavemente misturada mas não agitada.
3. Antes de ser utilizada, a solução deve ser inspecionada visualmente para verificar se contém partículas ou sinais de descoloração.
4. Administrar a solução para perfusão durante um período de 40 minutos, utilizando uma linha intravenosa com um filtro integrado. Dada a inexistência de qualquer conservante, recomenda-se que a administração seja iniciada o mais cedo possível. No entanto, a estabilidade química e física da solução diluída foi demonstrada durante 24 horas, a 25 °C.
5. Não deve ser feita a perfusão com Replagal concomitantemente com outras substâncias na mesma linha intravenosa.
6. Apenas para utilização única. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.