



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 5456**

**BUENOS AIRES, 08 JUL 2015**

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-003241-15-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REPLAGAL/ AGALSIDASA ALFA , Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN, autorizada por Certificado N° 53.018.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes aun certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 214 y 215 de las actuaciones referenciadas en el visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de

Rp. RCR



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

## DISPOSICIÓN N° 5456

Medicamentos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorízase el nuevo prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada REPLAGAL/ AGALSIDASA ALFA, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN, autorizada por Certificado N° 53.018, propiedad de la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., cuyos textos constan a fojas 157 a 175, 176 a 194 y 195 a 213 desglosándose las fojas 157 a 175.

ARTÍCULO 2º- Sustitúyase en el Anexo II de las Disposición autorizante AMNAT N° 3152/06 los prospectos autorizados por las fojas aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse el Certificado N° 53.018 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición

Rp.

NCR



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N°**

**5456**

conjuntamente con el prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-003241-15-3.

DISPOSICIÓN N°

**5456**

lp ncr

  
**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición **5456** a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.018 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., del producto inscripto en el Registro de Especialidades medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: REPLAGAL/ AGALSIDASA ALFA.

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3152/06

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006183-06-1

DATO A AUTORIZAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 1043/13	Fojas 157 a 175, 176 a 194 y 195 a 213, desglosándose las fojas 157 a 175.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

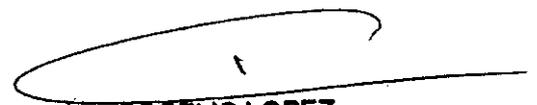
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.018 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de..... **0-8 JUL 2015**.....

Expediente N° 1-47-0000-003241-15-3.

DISPOSICION N°

nel

**5456**

  
**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

- 456



0:8 JUL 2015

**REPLAGAL®**  
**AGALSIDASA ALFA 1mg/ml**  
**AGALSIDASA ALFA 3.5mg/3.5ml**

*Solución Inyectable concentrada para perfusión*

**Venta Bajo Receta**

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

*Cada frasco – ampolla de 1 ml contiene:*

Agalsidasa alfa	1 mg
Fosfato sódico monobásico, monohidratado	3.5 mg
Polisorbato 20	0.0002 ml
Cloruro de sodio	8.8 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.	ajuste de pH
Agua para inyecciones c.s.p	1.0 ml

*Cada frasco – ampolla de 3.5 ml contiene:*

Agalsidasa alfa	3.5 mg
Fosfato sódico monobásico, monohidratado	12.25 mg
Polisorbato 20	0.0007 mg
Cloruro de sodio	30.8 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.	ajuste de pH
Agua para inyecciones c.s.p	3.5 ml

**FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

**Presentación:**

Se presenta viales conteniendo 1.0 mg (1 ml) o 3.5 mg (3.5 ml) como solución estéril concentrada para perfusión.

**Acción terapéutica:**

Sustitución enzimática en enfermedad de Fabry.

**Código ATC:** A16AB03

  
**DANIEL G. SANTOS**  
APODERADO



  
MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo – Enzimas.

Código ATC: A16AB03

### Mecanismo de Acción.

La enfermedad de Fabry es un trastorno del almacenamiento de glicoesfingolípidos provocado por una actividad deficiente de la enzima lisosomal  $\alpha$ -galactosidasa A, que termina siendo una acumulación de globotriaosilceramida (Gb3 o GL 3, también conocida como ceramidetrihexosida (CTH)), sustrato glicoesfingolípido de perfil que pueda influenciar la captación por los receptores manosa-6-fosfato en la superficie de las células diana.

### Eficacia Clínica y Seguridad

La seguridad y Eficacia de Replagal se evaluaron en dos estudios aleatorios, doble ciego y controlados con placebo y en estudios a rótulo abierto, con un total de cuarenta pacientes diagnosticados con la enfermedad de Fabry a partir de pruebas clínicas y bioquímicas. Los pacientes recibieron la dosis recomendada de 0,2 mg/kg de Replagal. Veinticinco pacientes completaron el primer estudio y pasaron estudio de extensión. Tras 6 meses de tratamiento se observó una reducción significativa en el dolor en los pacientes tratados con Replagal comparados con el grupo placebo ( $p=0,021$ ), según valoración del *Brief Pain Inventory (NT: Cuestionario sobre Intensidad del Dolor)* (una escala validada para la medición del dolor). Esto se asoció con una reducción significativa del empleo crónico de medicación para el dolor neuropático y de la cantidad de días en los que se tomó medicación para el dolor. En estudios posteriores, en pacientes pediátricos varones mayores de 7 años, se observó una reducción del dolor después de los 9 y 12 meses de terapia con Replagal comparado con la situación basal previa al tratamiento. Esta reducción del dolor continuó durante los 4 años de tratamiento con Replagal en 9 pacientes (pacientes de 7 – 18 años de edad).

De doce a 18 meses de tratamiento con Replagal dieron como resultado una mejora en la calidad de vida (QoL), de acuerdo a las mediciones efectuadas con instrumentos validados.

Tras 6 meses de tratamiento, Replagal estabilizó la función renal en comparación con un descenso en los pacientes tratados con placebo. Las muestras de biopsia renal revelaron un aumento significativo en la fracción de glomérulos normales y una disminución significativa en la fracción de glomérulos con ensanchamiento del mesangio en pacientes tratados con Replagal en contraste con los pacientes tratados con placebo. Al cabo de 12 a 18 meses de terapia de mantenimiento, Replagal mejoró la función renal medida por la tasa de filtración glomerular basada en la inulina en  $8,7 \pm 3,7$  ml/min ( $p=0,030$ ). El tratamiento a más largo plazo (48-54 meses) estabilizó la TFG en pacientes hombres con TFG basal normal ( $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y con una disfunción renal de leve a moderada (TFG 60 a  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), retardando el promedio de disminución de la función y progresión renal de la nefropatía terminal en pacientes masculinos con enfermedad de Fabry con grados más graves de disfunción renal (TFG 30 a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

En un segundo estudio, quince pacientes con hipertrofia ventricular izquierda completaron un estudio de 6 meses placebo controlado y pasaron a un estudio extendido. El tratamiento con Replagal produjo una reducción de 11.5 g de la masa ventricular



DANIEL G. SANTOS  
APODERADO

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm N.º 13.744

izquierda medida por resonancia magnética (MRI) en el estudio controlado, mientras que los pacientes que recibieron placebo mostraron un aumento de la masa ventricular izquierda de 21,8 g. Además, en el primer estudio que involucró a 25 pacientes, Replagal produjo una reducción significativa de la masa cardíaca tras 12 – 18 meses de terapia de mantenimiento ( $p < 0.001$ ). Replagal también se asoció con la mejora de la contractilidad cardíaca, una disminución de la duración media del intervalo QRS y una reducción concomitante del grosor septal observado en ecocardiografía. Dos pacientes con bloqueo de rama derecha en los estudios llevados a cabo recuperaron un estado normal tras la terapia con Replagal. Estudios posteriores a rótulo abierto mostraron una reducción significativa con respecto a la situación basal de la masa ventricular izquierda determinada por ecocardiografía tanto en pacientes hombres como en mujeres con enfermedad de Fabry durante 24 a 36 meses de tratamiento con Replagal. Las reducciones en la masa ventricular izquierda observada por ecocardiografía en ambos sexos de pacientes con enfermedad de Fabry durante 24 a 36 meses de tratamiento con Replagal se asociaron con un mejoría significativa de los síntomas de acuerdo con las mediciones efectuadas con los sistemas de clasificación de la NYHA y de la CCS en pacientes con enfermedad de Fabry con insuficiencia cardíaca grave o síntomas de angina en condiciones basales.

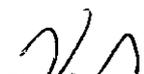
Comparado con el placebo, el tratamiento con Replagal también redujo la acumulación de Gb3. Pasados los 6 primeros meses de tratamiento se observaron descensos medios de aproximadamente 20 – 50% en sangre, sedimento urinario y biopsias de hígado, riñones y corazón. Tras 12 a 18 meses de tratamiento se observó una reducción del 50 – 80% en sangre y sedimento urinario. Los efectos metabólicos también se asociaron con un aumento de peso significativo, aumento de sudoración y de la energía. En consistencia con los efectos clínicos de Replagal, el tratamiento con la enzima redujo la acumulación de Gb3 en muchos tipos de células, incluyendo las glomerulares renales y epiteliales tubulares, las células del endotelio capilar renal (no se examinaron las células del endotelio capilar cardíaco y termal) y los miocitos cardíacos. En los pacientes pediátricos varones con enfermedad de Fabry, la Gb3 plasmática disminuyó un 40-50% tras 6 meses de tratamiento con Replagal 0,2 mg/kg y esta reducción se prolongó después de cumplidos 4 años de tratamiento en 11 pacientes.

La perfusión de Replagal en el domicilio puede considerarse en aquellos pacientes que estén tolerando bien las perfusiones.

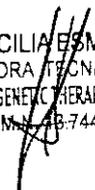
#### *Población Pediátrica*

En pacientes pediátricos varones >7 años de edad, con enfermedad de Fabry la hiperfiltración puede ser la manifestación más temprana de afectación renal de la enfermedad. Se observó una reducción de estas tasas de filtración glomerular hipernormales dentro de los 6 meses de iniciado el tratamiento con Replagal. Transcurrido un año de tratamiento con agalsidasa alfa 0,2 mg/kg cada dos semanas, los valores anormales elevados de ETFG disminuyeron de  $143,4 \pm 6,8$  a  $121,3 \pm 5,6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en este subgrupo y estos eTFGs se estabilizaron en el rango normal durante los 4 años de Replagal con dosis de 0,2 mg/kg, tal como lo hicieron las eTFGs de los pacientes sin hiperfiltración.

En pacientes pediátricos varones >7 años de edad, la variabilidad de la frecuencia cardíaca fue anormal al inicio y mejoró luego de 6 meses de tratamiento con Replagal en 15



**DANIEL G. SANTOS**  
AFODERADO



MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm No. 14-744

varones y esta mejora se sostuvo durante los 6,5 años de tratamiento con Replagal 0,2 mg/kg en un estudio de rótulo abierto a largo plazo en 9 varones.

Los valores de masa ventricular izquierda individual (LVMI, *por su sigla en inglés*) indexada por altura<sup>2.7</sup> se mantuvo dentro del rango normal para niños de 9 años de edad (<39 g/m<sup>2.7</sup> en varones) al inicio, el umbral para LVMI se mantuvo estable con niveles por debajo de la hipertrofia ventricular izquierda (LVH) a lo largo de los 6,5 años de tratamiento. En un segundo estudio, en 14 pacientes  $\geq$  7 años de edad, los resultados correspondientes a la variación del ritmo cardiaco fueron consistentes con el hallazgo previo. En este estudio, solo un paciente tuvo LVH al al inicio y se mantuvo estable en el tiempo.

Para los pacientes entre 0 y 7 años de edad, los datos limitados no indican ningún problema específico de seguridad.

#### *Estudios en pacientes que sustituyeron la agalsidasa beta por Replagal (agalsidasa alfa)*

Se suministró tratamiento a 100 pacientes (que nunca recibieron tratamiento N=29) o previamente tratados con agalsidasa<sup>α</sup> alf, los cuales comenzaron a recibir Replagal (n=71) durante 30 meses en un ensayo de rótulo abierto no controlado. El análisis provisional demostró que se registraron episodios adversos graves en el 39,4% de aquellos pacientes que sustituyeron la agalsidasa beta comparado con un 31,0% en aquellos que nunca recibieron tratamiento antes de la incorporación al estudio. Los pacientes que sustituyeron la agalsidasa beta por Replagal mostraron un perfil de seguridad consistente con aquel observado en otras experiencias clínicas. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron experimentadas por 9 pacientes de la población naive (31,0%) comparado con los 27 pacientes de la población que realizó la sustitución (38,0%).

#### *Estudios con diversos regímenes de dosificación*

En un estudio aleatorio de rotulo abierto, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes adultos tratados durante 52 semanas con 0.2 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas (n=20) y aquellos tratados con 0,2 mg/kg semanalmente (n=19) en relación a cambios de mediana importancia comparados con el inicio para LVMI u otros puntos de control (estado funcional cardiaco, función renal y de la actividad farmacodinámica). En cada grupo de tratamiento, LVMI se mantuvo estable durante los periodos de tratamiento del estudio. La incidencia general de Eventos Adversos Serios (EAS) por grupo de tratamiento no mostro ningún efecto obvio con el régimen de tratamiento sobre el perfil de EAS en los diferentes grupos de tratamiento

#### *Inmunogénesis*

Los anticuerpos de agalsidasa alfa no han demostrado estar asociados con algún efecto clínicamente significativo sobre la seguridad (ej. reacciones de perfusión), ni sobre la eficacia.

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente cualquier nueva información sobre el medicamento que pueda estar disponible y este Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará siempre que sea necesario.



**DANIEL G. SANTOS**  
APODERADO

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M. N. 13 744

5456



### Propiedades Farmacocinéticas

Se administraron dosis únicas de 0,007 – 0,2 mg de enzima por kg de peso corporal a pacientes varones adultos, en forma de perfusiones intravenosas de 20 – 40 minutos, mientras que las mujeres recibieron 0,2 mg de enzima por kg de peso corporal en forma de perfusión durante 40 minutos. Las propiedades farmacocinéticas no se vieron especialmente alteradas por la dosis de la enzima. Tras una dosis única intravenosa de 0,2 mg/kg, la agalsidasa alfa tuvo un perfil bifásico de distribución y un perfil de eliminación de la circulación. No se observaron diferencias significativas de los parámetros farmacocinéticas entre los pacientes varones y mujeres. La vida media de eliminación fue de  $108 \pm 17$  minutos para los varones comparado con  $89 \pm 28$  minutos para las mujeres y el volumen de distribución fue aproximadamente el 17% del peso corporal para ambos sexos. El clearance se normalizo para el peso corporal en 2,66 y 2,10 ml/min/kg para hombres y mujeres, respectivamente. Basado en la similitud de las propiedades farmacocinéticas de la agalsidasa alfa tanto en hombres como en mujeres, la distribución tisular en los tejidos principales y órganos también se espera que sean comparables tanto en pacientes hombres como en mujeres.

Tras seis meses de tratamiento con Replagal 12 de 28 pacientes hombres mostraron una farmacocinética alterada incluyendo un aparente aumento del clearance. Estos cambios fueron asociados con el desarrollo de concentraciones reducidas de anticuerpos frente a la agalsidasa alfa, pero no se observaron efectos clínicamente significativos sobre la seguridad o la eficacia en los pacientes estudiados.

En base al análisis de las biopsias hepáticas pre y pos dosis en hombres con la Enfermedad de Fabry, la vida media del tejido se ha estimado que sobrepasa las 24 horas y la absorción hepática de la enzima se estima en 10% de la dosis administrada.

La agalsidasa alfa es una proteína. No se espera que se fije a las proteínas. Se espera que la degradación metabólica siga las rutas de otras proteínas, es decir, hidrólisis peptídica. Es poco probable que interaccione con otros medicamentos.

#### *Insuficiencia renal*

Se considera que la eliminación renal de agalsidasa alfa es una ruta de clearance secundaria, ya que los parámetros farmacocinéticas no se ven alterados por el deterioro de la función renal.

#### *Insuficiencia hepática*

Dado que se espera que el metabolismo se produzca por hidrólisis peptídica, no se espera que el deterioro de la función hepática influya en la farmacocinética de la agalsidasa alfa de manera clínicamente significativa.

#### *Población Pediátrica*

En niños (edad 7 – 18 años), el Replagal administrado en dosis de 0,2 mg/kg se eliminó más rápidamente de la circulación que en los adultos. El clearance medio de Replagal en niños de edad (7 – 11 años), en adolescentes (edad 12 – 18 años), y adultos fue 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg, y 2,3 ml/min/kg, respectivamente. La información farmacodinámica sugiere que con dosis de 0,2 mg/kg de Replagal, los grados de reducción

MS

DANIEL G. SANTOS  
APODERADOMARIA CECILIA BISMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETICS S.A.  
Farm M.N. 13.744



5450

de la Gb3 plasmática son más o menos comparables entre adolescentes y niños pequeños (ver propiedades farmacodinámicas).

**Indicaciones:**

Replagal está indicado para uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de  $\alpha$ -galactosidasa A).

**Posología y modo de administración**

El tratamiento con Replagal debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en la atención a pacientes con la enfermedad de Fabry u otros trastornos metabólicos heredados.

Posología

Replagal se administra en una dosis de 0,2 mg/kg de peso corporal en semanas alternas, por perfusión intravenosa durante 40 minutos.

*Poblaciones especiales*

*Pacientes de edad avanzada*

No se han realizado estudios en pacientes de más de 65 años, por lo tanto no es recomendable por el momento ningún régimen de dosificación para estos pacientes ya que aún no se han establecido ni la eficacia ni la seguridad.

*Pacientes con insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

*Pacientes con insuficiencia renal*

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal

La presencia de daño renal extenso (Tasa de Filtrado Glomerular -TFG- estimada <60 ml/min) puede limitar la respuesta renal a la terapia de sustitución enzimática. Se dispone de pocos datos en relación con los pacientes sometidos a diálisis o a trasplante renal; no se recomienda un ajuste de la dosis.

*Población Pediátrica*

La seguridad y eficacia de Replagal en niños de 0-6 años de edad aún no ha sido establecida. Los datos disponibles actualmente se describen en la sección "propiedades farmacodinámicas", pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre posología.

En los estudios clínicos de niños de entre (7-18 años) que recibieron Replagal 0.2 mg/kg cada dos semanas, no se encontraron problemas de seguridad inesperados.

Forma de administración

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección "precauciones especiales de eliminación y otras formas de manipulación".

Administrar la solución para perfusión durante 40 minutos, utilizando una vía intravenosa con filtro incorporado.

No administrar Replagal en la misma vía intravenosa de forma concomitante con otros agentes.

MB

DS

**DANIEL G. SANTOS**  
APODERADO

MARIA CECILIA WESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm. N.N. 13.744



5456

### Precauciones especiales de eliminación y otras formas de manipulación

- 1- Calcular la dosis y la cantidad de viales de Replagal necesarias
- 2- Diluya el volumen total de Replagal concentrado necesario en 100ml de 9mg/ml (0,9%) de solución de cloruro de sodio para perfusión. Debe tenerse cuidado a fin de asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas ya que Replagal no contiene conservantes o agentes bacteriostáticos; deberá aplicarse una técnica aséptica. Una vez diluido la solución deberá mezclarse suavemente, sin agitar.
- 3- Debido a que no tiene conservantes, se recomienda que la administración se comience tan rápido como sea posible después de la dilución.
- 4- La solución debe inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración.
- 5- Para un solo uso. La porción del producto no usado o el material de descarte deberán eliminarse de conformidad con la legislación local.

### **Reacciones adversas:**

#### *Resumen de perfil de seguridad*

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son reacciones asociadas con la perfusión, las cuales se produjeron en el 13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en los estudios clínicos. La mayoría de las reacciones adversas son de gravedad leve o moderada.-

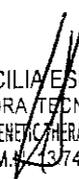
#### Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 lista las reacciones adversas notificadas en los 177 pacientes tratados con Replagal en estudios clínicos, incluyendo 21 pacientes con historia de nefropatía terminal, 24 pacientes pediátricos (7 a 17 años de edad) y 17 pacientes mujeres, y comunicaciones espontáneas posteriores al lanzamiento del producto. La información está clasificada por sistemas y órganos y por frecuencia (muy frecuente >1/10; frecuente >1/100; <1/10; poco frecuente  $\geq$ 1/1000, <1/100). Las reacciones adversas categorizadas como "se desconoce" (no pueden estimarse a partir de datos disponibles) derivan de los informes espontáneos posteriores al lanzamiento del producto del mercado. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La aparición de un episodio en un único paciente se define como poco frecuente en vista de la cantidad de pacientes tratados. Un solo paciente puede verse afectado por varias reacciones adversas.

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas para la agalsidasa alfa:

MB

  
**DANIEL G. SANTOS**  
APODERADO

  
MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M. 13744

545



Tabla I

Órganos y sistemas	Reacción adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocido
Metabolismo y trastornos de la nutrición		Edema periférico		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos, disgeusia, dolor neuropático, temblor, hipersomnias, hipoestesia, parestesia	parosmia	
Trastornos oculares		Disminución del reflejo corneal, aumento del lagrimeo		
Trastornos auditivos y laberínticos		Tinnitus, tinnitus agravada		
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones		Arritmias cardíacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmias), isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	enrojecimiento	Hipertensión		Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, ronquera, opresión en la garganta, disnea, nasofaringitis, faringitis, aumento de la secreción de	Disminución de la saturación de oxígeno	

NB

DANIEL G. SANTOS  
APODERADO

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Fam. N. 13.744

5456



		garganta, rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	náuseas	Diarrea, vómito, dolor/malestar abdominal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, eritema, prurito, rash, livedo reticularis	Edema angioneurótico, urticaria	Hiperhidrosis
Trastorno músculo esquelético y del tejido conjuntivo		Malestar músculo esquelético, mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, hinchazón periférica, artralgia , hinchazón de las articulaciones	Sensación de pesadez	
Trastorno del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Rigidez, pirexia, dolor y malestar, fatiga	Fatiga agravada, sensación de calor, sensación de frío, astenia, dolor de pecho, opresión en el pecho, enfermedad de tipo gripal, erupción en el sitio de la inyección, malestar		

Ver también advertencias y precauciones especiales de uso

Descripción de reacción adversa seleccionada

Las reacciones relacionadas con la perfusión notificadas en el ámbito post comercialización (véase también la sección Advertencias y Precauciones especiales de uso) también pueden incluir episodios cardíacos como arritmias cardíacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia de miocardio e

**DANIEL G. SANTOS**  
APODERADO

MARIA CECILIA ASMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.K. 13.744

5450

insuficiencia cardiaca en pacientes con enfermedad de Fabry con compromiso de la estructura del corazón. Las reacciones más frecuentes relacionadas con la perfusión fueron moderadas e incluyen rigidez, pirexia, enrojecimiento, cefalea, náusea y disnea, temblor y prurito. Los síntomas relacionados con la perfusión pueden incluir mareos, hiperhidrosis, hipotensión, tos, vómitos y fatiga. Hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, también se ha reportado.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Las reacciones adversas a medicamentos informadas en pacientes con antecedentes de nefropatía terminal fueron similares a las informadas en la población general de pacientes.

#### *Población pediátrica:*

Las reacciones adversas informadas en la población pediátrica (niños y adolescentes fueron, en general, similares a las informadas para adultos. Sin embargo, las reacciones relacionadas con la perfusión (pirexia, disnea, dolor en el pecho) y aumento del dolor ocurrieron con mayor frecuencia.

#### Notificación de sospecha de reacciones adversas

Reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto médico es importante. Esto permite el monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se le pide a los profesionales sanitarios informar ante reacciones adversas sospechosas a través del sistema de información nacional.

#### **Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**

#### *Reacciones idiosincrásicas relacionadas con la perfusión*

El 13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en los ensayos clínicos han presentado reacciones idiosincrásicas relacionadas con la perfusión. Cuatro de 17 (23,5%) pacientes pediátricos  $\geq 7$  años de edad participantes en estudios clínicos experimentaron al menos una reacción a la perfusión en un periodo de 4,5 años de tratamiento (duración media de aproximadamente 4 años). Tres de 8 (37,5%) pacientes pediátricos  $< 7$  años de edad experimentaron al menos una reacción relacionada con la perfusión durante un periodo medio de observación de 4,2 años. Los síntomas más frecuentes han sido rigidez, cefalea, náuseas, pirexia, enrojecimiento y cansancio. Las notificaciones sobre reacciones graves a la perfusión han sido poco frecuentes, los síntomas notificados incluyen pirexia, rigidez, taquicardia, urticaria, náuseas/vómitos, edema angioneurótico con sensación de opresión en la garganta, estridor e inflamación de la lengua. Otros síntomas relacionados con la infusión pueden incluir mareos e hiperhidrosis. Una revisión de los episodios cardiacos indicó que las reacciones a la perfusión pueden estar asociadas a estrés hemodinámico desencadenante de episodios cardiacos en pacientes con manifestaciones cardiacas preexistentes de la enfermedad de Fabry. En general, el inicio de estas reacciones relacionadas con la perfusión se ha observado en los 2-4 meses siguientes al inicio del tratamiento con Replagal, aunque también se han notificado casos de inicio más tardío (después de 1 año). Estos efectos han disminuido con el tiempo. Si se producen reacciones agudas de carácter leve o moderado a la perfusión, debe buscarse de inmediato atención médica y aplicar las medidas oportunas. La perfusión puede interrumpirse temporalmente (de 5 a 10 minutos) hasta que los síntomas disminuyan y luego la perfusión puede reanudarse. Los eventos leves y transitorios pueden no precisar tratamiento médico ni interrupción de la perfusión. Por otra parte, la administración previa por vía oral o intravenosa de antihistamínicos y/o

MB  
DANIEL G. SANTOS  
ENCUADERADO

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm. Mat. 16.744

corticosteroides, de 1 a 24 horas antes de la perfusión, puede evitar reacciones posteriores en aquellos casos en los que ha sido preciso un tratamiento sintomático.

*Reacciones de hipersensibilidad*

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad. Si se produce hipersensibilidad grave o reacciones anafilácticas, la administración de Replagal debe interrumpirse inmediatamente e iniciar el tratamiento apropiado. Los estándares médicos actuales para el tratamiento de emergencia deben ser observados.

*Anticuerpos contra las proteínas*

Al igual que ocurre con todos los productos farmacéuticos con proteínas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra la proteína. Se ha observado una respuesta de concentración reducida de anticuerpos de clase IgG aproximadamente en el 24% de los pacientes de sexo masculino tratados con Replagal. De acuerdo con los escasos datos disponibles, este porcentaje resultó ser menor (7%) en la población pediátrica de sexo masculino. Estos anticuerpos de clase IgG parecen desarrollarse aproximadamente a los 3-12 meses de tratamiento. Al cabo de 12 a 54 meses de tratamiento, el 17% de los pacientes tratados con Replagal seguían presentando un resultado positivo de anticuerpos, mientras que el 7% presentaban pruebas del desarrollo de tolerancia inmunológica, basados en la desaparición de los anticuerpos de clase IgG a lo largo del tiempo. El 76% restante continuó presentando en todo momento resultados negativos en las pruebas de determinación de anticuerpos. En pacientes pediátricos > 7 años de edad, 1/16 de pacientes varones dio resultado positivo para anticuerpos IgG contra la agalsidasa alfa durante el estudio. No se observó ningún aumento en la incidencia de acontecimientos adversos para este paciente. En pacientes pediátricos < 7 años de edad, 0/7 de pacientes varones dio resultado positivo para anticuerpos IgG anti agalsidasa alfa. Se ha reportado una positividad límite del anticuerpo IgE no asociada con anafilaxis en ensayos clínicos en un número limitado de pacientes.

*Pacientes con insuficiencia renal*

La presencia de lesión renal importante puede limitar la respuesta de los riñones a la terapia de sustitución enzimática debido, posiblemente, a cambios patológicos irreversibles subyacentes. En estos casos, la disminución de función renal sigue estando dentro de los límites esperados con el avance natural de la enfermedad.

***Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:***

Replagal no debe administrarse concomitantemente con cloroquina, amiodarona, benoquina ni gentamicina, ya que estas sustancias pueden inhibir la actividad intracelular de  $\alpha$ -galactosidasa.

Debido que la  $\alpha$ -galactosidasa A es una enzima, es poco probable que se produzca una interacción con otros medicamentos mediada por el citocromo P450. En los estudios clínicos se administraron medicamentos para el dolor neuropático (como carbamazepina, fenitoína y gabapentina) de forma concomitante a la mayoría de los pacientes, sin ninguna prueba de interacción.

MB

DANIEL G. SANTOS  
APODERADO

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm. M. S. 44.744

545



## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Hay muy pocos datos sobre embarazos expuestos al Replagal. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrional/fetal cuando la exposición se produce durante la organogénesis (Ver sección Datos preclínicos de seguridad). Deberá ponerse mucho cuidado en la prescripción a mujeres embarazadas.

### Lactancia

Se desconoce si Replagal se excreta por la leche materna. Deberá ponerse mucho cuidado en la prescripción a mujeres en periodo de lactancia.

### Fertilidad

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

## **Datos preclínicos de seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas. No se esperan efectos genotóxicos o carcinogénicos. Los estudios de toxicidad en la reproducción en ratas y conejos hembras, no mostraron efectos sobre el embarazo o el desarrollo del feto. No se han llevado a cabo estudios en relación con el parto o desarrollo perinatal y posnatal. No se sabe si Replagal atraviesa la placenta

## **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias**

Es nula o insignificante la influencia de Replagal sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

## **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

## **Sobredosis**

No se han descrito casos de sobredosis.

En caso de emergencia, recurrir al hospital más cercano y/o dar aviso al médico.

\* **Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez:** (011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666

\* **Hospital Posadas:** (011) 4654-6648 ó (011) 4658-7777

## **Vencimiento:**

Ver fecha indicada en el envase.

**Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

NB

DANIEL G. SANTOS  
POSADERO

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

5456



**Conservación:**

Conservar en heladera entre 2 – 8°C, en su frasco original. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de conservación durante su uso y las condiciones antes de su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no será superior a las 24 horas de 2 a 8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en un lugar bajo condiciones asépticas validadas y controladas.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Fecha última actualización:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°: 53018

Elaborado en: Baxter Pharmaceutical Solutions LLC – 927 South Curry Pike –  
Bloomington, IN 47403 – EUA

- Cangene bioPharma Inc. – 1111 South Paca Street – Baltimore, MD 21230-2591  
– EUA

Importado en Argentina por:

- Shire Human Genetic Therapies SA – Erezcano 3350/54 – Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires, C1437AVR – Argentina

Director técnico: María Cecilia Esmoris - Farmacéutica

M

  
**DANIEL G. SANTOS**  
APODERADO

  
MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm. MAN 5.744

545



**INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**Replagal 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión**  
Agalsidasa alfa

Este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional. Esto permitirá una rápida identificación de nueva información de seguridad. Usted puede ayudar reportando cualquier efecto secundario que pueda surgir.

**Antes de usar este medicamento lea detenidamente todo este prospecto, porque contiene información importante para usted**

- Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo
- Si tiene alguna duda adicional, consulte con su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otros. Puede dañarlos, aún si sus síntomas son iguales a los suyos.
- Si alguno de los efectos secundarios empeora, o si apareciera cualquier efecto secundario no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

**En este prospecto:**

1. Qué es Replagal y para qué se usa
2. Antes de usar Replagal
3. Cómo usar Replagal
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo conservar Replagal
6. Más información

**1. QUÉ ES REPLAGAL Y PARA QUÉ SE USA**

El principio activo en Replagal es agalsidasa alfa (1 mg/ml). Agalsidasa alfa es una forma de la enzima humana  $\alpha$ -galactosidasa. Se produce activando el gen de la  $\alpha$ -galactosidasa A de las células. Luego la enzima se elimina de las células y se convierte en un concentrado estéril de solución para perfusión.

Replagal se utiliza para tratar la Enfermedad de Fabry. Se emplea como terapia de reemplazo enzimática cuando el nivel de enzimas en el organismo es más bajo de lo normal como ocurre en la enfermedad de Fabry.

Después de 6 meses de tratamiento, Replagal redujo significativamente el dolor en los pacientes en comparación con los pacientes tratados con placebo (fármaco simulado). Replagal redujo la masa del ventrículo izquierdo en comparación con los pacientes tratados con placebo. Estos resultados sugieren que los síntomas de la enfermedad están mejorando o que la enfermedad se está estabilizando.

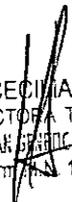
**2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR REPLAGAL**

**No se le debe administrar Replagal**

Si es alérgico (hipersensible) a la agalsidasa alfa o a cualquier otro ingrediente de Replagal.

MB

  
**DANIEL G. SANTOS**  
APODERADO

  
MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm. 13.744



## Advertencia y precauciones

Hable con su médico o farmacéutico antes de usar Replagal.

Si nota cualquiera de estos efectos durante o después de la perfusión deberá informar a su médico inmediatamente:

- Fiebre alta, escalofríos, sudoración, palpitaciones;
- Vómitos;
- Mareos;
- Urticaria, picazón o eczema;
- Hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que le ocasionen dificultad para tragar o respirar.

Su médico puede detener la perfusión temporalmente (5 – 10 min) hasta que los síntomas desaparezcan y luego reanudar la perfusión.

Es posible que su médico también trate los síntomas con otros medicamentos (antihistamínicos o corticosteroides). La mayor parte del tiempo Ud puede seguir recibiendo Replagal aún si estos síntomas aparecen.

Si sufre una reacción alérgica grave (del tipo anafiláctica), la administración de Replagal deberá discontinuarse de inmediato y su médico deberá indicar un tratamiento adecuado.

Si el tratamiento con Replagal hace que su cuerpo produzca anticuerpos, esto no hará que Replagal deje de tener efecto y los anticuerpos pueden desaparecer con el tiempo.

Si presenta enfermedad renal avanzada, es posible que su tratamiento Replagal tenga un efecto limitado en sus riñones. Hable con su médico o farmacéutico antes de usar Replagal.

### Uso en niños

La experiencia en niños de 0-6 años de edad es limitada y por lo tanto no hay una dosis que pueda ser recomendada para este grupo de edad.

### Uso de otros medicamentos y Replagal

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, o ha utilizado recientemente o puede llegar a usar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si usted usa algún medicamento que contenga cloroquina, amiodarona, benoquina o gentamicina. Hay un riesgo teórico de la disminución de la actividad de la agalsidasa alfa.

### Embarazo y lactancia

Es muy limitada la información clínica sobre mujeres embarazadas expuestas al Replagal y no han revelado efectos adversos sobre la madre o el recién nacido.

Si usted está embarazada o amamantando, cree que puede estar embarazada o está planeando tener un bebé, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento

Pregunte a su médico o a su farmacéutico antes de usar cualquier medicamento.

### Conducir un vehículo y usar maquinarias

Puede manejar y conducir maquinarias mientras usa Replagal.

**DANIEL G. SANTOS**  
APODERADO

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm. M.N. 13.744

540



### 3. COMO SE ADMINISTRA REPLAGAL

Este medicamento debe ser aplicado y supervisado por personal debidamente capacitado, que también calculará la dosis que se le dará.

La dosis usual es una perfusión de 0,2 mg por cada kg de peso. Esto será alrededor de 14 mg o 4 viales (frascos) de Replagal para una persona de tamaño medio (70 kg). La perfusión se administrará cada dos semanas.

#### Uso en niños y adolescentes

Para niños y adolescentes de entre 7-18 años la dosis que se puede utilizar es de 0.2 mg/kg cada dos semanas.

Niños y adolescentes pueden ser más propensos que los adultos de sufrir una reacción relacionada con la perfusión. Informe a su médico si experimenta cualquier efecto secundario mientras le administran la perfusión.

#### Método de administración

Replagal tiene que ser diluido en 9 mg / ml (0,9%) solución de cloruro de sodio antes de su uso. Después de diluirlo se administra por vena. Esto normalmente será en su brazo. Esta perfusión se administrara cada dos semanas.

Cada vez que reciba el tratamiento, Replagal demorará unos 40 minutos en terminar de administrarse por vena. Su tratamiento será supervisado por un médico especializado en el tratamiento de la enfermedad de Fabry.

Si usted tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que con todos los medicamentos, Replagal puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufren.

Si usted experimenta una reacción alérgica grave (de tipo anafiláctico), la administración de Replagal será discontinuado inmediatamente y un tratamiento apropiado tendrá que ser iniciado por su médico.

La mayoría de los efectos secundarios son de leves a moderados. Aproximadamente 1 de cada 7 pacientes (frecuencia: "muy frecuente") pueden mostrar una reacción durante o después de la perfusión de Replagal (reacción relacionada con la perfusión). Estos efectos incluyen escalofríos, dolor de cabeza, náuseas, fiebre, enrojecimiento facial, cansancio, presión arterial baja, inestabilidad, sudoración, dificultad para respirar, picazón, temblores, tos y vómitos. Sin embargo algunos efectos pueden ser serios y necesitar tratamiento. La Reacción relacionada con la perfusión que involucra al corazón, incluyendo problemas del ritmo cardíaco, isquemia del músculo cardíaco e insuficiencia cardíaca, pueden ocurrir en pacientes con enfermedad de Fabry que involucra las estructuras del corazón (frecuencia "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)). Su médico puede detener la infusión temporalmente (5-10 min) hasta que los síntomas desaparecen y luego comenzar la perfusión nuevamente. Su médico también puede tratar los síntomas con otros medicamentos (antihistamínicos

M

  
**DANIEL G. SANTOS**  
APODERADO

  
MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETICS S.A.  
Farm M. N. 13.744

545



o corticosteroides). La mayoría de las veces usted puede seguir recibiendo Replagal incluso si se presentan estos síntomas.

Lista de otros efectos secundarios:

Muy frecuente: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

-Dolor y disconfort

Frecuente: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- hormigueos, adormecimiento o dolor en los dedos de los pies o de las manos, cambio en el sabor de los alimentos, lagrimeo, reflejo del parpadeo, zumbido, temblores, inestabilidad, prolongación del sueño

- palpitaciones, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión sanguínea.

- tos, dolor u opresión en el pecho, ronquera, dolor u opresión en la garganta,

secreciones espesas, rinitis, síntomas de resfriado-----

- vómitos, dolor o molestia abdominal, diarrea

- acné, picazón o manchas en la piel, sarpullido en el lugar de la aplicación

- dolor en espalda o miembros, dolor muscular, dolor de articulaciones, molestias en músculos huesos, hinchazón de las extremidades o de las articulaciones

- Sensación de frío o de calor, síntomas similares a la gripe, malestar generalizado, sensación de falta de energía.

Poco frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- reacción alergia severa (tipo anafiláctico)

### Niños y adolescentes

Los efectos secundarios reportados en niños fueron, por lo general, similares a los reportados en adultos. Sin embargo, las reacciones relacionadas con la perfusión (fiebre, dificultad en la respiración, dolor en el pecho) y el dolor agravado, fueron más frecuentes.

### Reporte de efectos secundarios

Si tiene cualquier efecto secundario, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no listado en este prospecto. Usted también puede reportar efectos secundarios directamente por medio del sistema de reporte nacional. Al reportar los efectos secundarios, puede ayudar a proporcionar mayor información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. COMO CONSERVAR REPLAGAL

Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

No utilice Replagal después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta, después de las letras VEN. La fecha de vencimiento identifica el último día de ese mes.

Conserve en la heladera (entre 2°C-8°C).

No use Replagal si advierte que este está decolorado o contiene partículas extrañas.

Los medicamentos no deben tirarse por los desagües ni a la basura. Consulte a su farmacéutico como deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

NB

DANIEL G. SANTOS  
APODERADO

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm. V.N. 13.744



5 4566

## 6. MÁS INFORMACIÓN

### Qué contiene Replagal

El principio activo es agalsidasa alfa  
Los demás componentes son:  
Fosfato de sodio monobásico, monohidratado,  
Polisorbato 20  
Cloruro de sodio  
Hidróxido de sodio  
Agua para inyecciones

### Aspecto de Replagal y contenido del envase

Replagal es un concentrado para solución para perfusión. Su medicamento se encuentra disponible en viales que contienen ya sea 1 mg/1ml ó 3,5 mg/3.5 ml de agalsidasa alfa. Se encuentran disponibles las presentaciones de 1, 4, ó 10 viales.

### Titular de la Licencia de Comercialización:

Shire Human Genetic Therapies AB, Svardvagen 11 D, 182 33 Danderyd, Suecia

Tel: + 46 8 5449 6400 -----

Fax: + 46 8 5449 6429 -----

### Elaborador:

Shire Human Genetic Therapies AB, Aldennansgatan 13, 227 64 Lund, Suecia

### Este prospecto fue revisado por última vez en -----

Este medicamento ha sido autorizado en "Circunstancias excepcionales".

Esto significa que debido a la rareza de esta enfermedad ha sido imposible obtener una información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará conforme sea necesario.

### Otra fuente de información

Existe información detallada sobre este producto farmacéutico en la página de Internet de European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu> Existen también enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y tratamientos

La siguiente información se encuentra destinada al uso exclusivo de médicos o profesionales de la salud.

### Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

El tratamiento con Replagal deberá estar supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con Enfermedad de Fabry u otras enfermedades metabólicas hereditarias.

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

1. Calcular la dosis y la cantidad de viales de Replagal necesarios
2. Diluir el volumen total de Replagal concentrado necesario en 100 ml 9 mg/ml de una solución cloruro de sodio para perfusión (0,9% p/v). Tome precauciones para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas ya que Replagal no contiene conservantes o

NB

DANIEL G. SANTOS  
APODERADO

MARIA CECILIA ASMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

545



agentes bacteriostáticos; deberá aplicarse una técnica aséptica. Una vez diluida, la solución deberá mezclarse suavemente sin agitar.

3. La solución deberá inspeccionarse visualmente para descartar partículas y decoloración antes de su administración.

4. Administrar la solución para perfusión durante 40 minutos utilizando una línea intravenosa con un filtro incorporado. Ya que no contiene conservantes, se recomienda que la administración comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de preparada la dilución. Sin embargo, la estabilidad química y física de la solución diluida ha demostrado mantenerse estable durante 24 horas a 25°C.

5. No administre Replagal concomitantemente en la misma línea intravenosa junto con otros agentes.

6. Para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todo material descartable deberá realizarse siguiendo las regulaciones locales.

MB

DANIEL G. SANTOS  
APODERADO

MARIA CECILIA MESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENE THERAPIES S.A.  
FARM. N. 13.744