



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000411-23-8

VISTO el expediente 1-47-2002-000411-23-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevas condiciones de conservación, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REPLAGAL/Agalsidasa Alfa, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 53.018.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma TAKEDA ARGENTINA S.A. las nuevas condiciones de conservación

para la Especialidad Medicinal denominada REPLAGAL/Agalsidasa Alfa, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 53.018, las que quedarán redactadas de la siguiente manera: “Conservar en heladera entre 2 a 8 °C. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe 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 no deben exceder habitualmente las 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en un lugar bajo condiciones asépticas validadas y controladas”.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma TAKEDA ARGENTINA S.A. los nuevos prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REPLAGAL/Agalsidasa Alfa, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 53.018 que constan como IF-2024-25442871-APN-DECBR#ANMAT e IF-2024-25442779-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.018 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000411-23-8

Mdg

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.03.22 21:40:55 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.22 21:40:56 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
REPLAGAL®
AGALSIDASA ALFA 3,5mg/3,5ml

Solución Inyectable

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 experimenta efectos adversos, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto. Vease la sección "Posibles efectos Adversos".

En este prospecto:

1. Qué es Replagal® y para qué se usa
2. Qué necesita saber antes de usar Replagal®
3. Cómo se administra Replagal®
4. Cómo conservar Replagal®
5. Posibles efectos adversos
6. Más información

1. QUÉ ES REPLAGAL® Y PARA QUÉ SE USA

El principio activo de Replagal® es agalsidasa alfa (3,5 mg/3,5ml). Agalsidasa alfa es una forma de la enzima humana α -galactosidasa. Se produce activando el gen de la α -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 pacientes adultos, así como adolescentes y los niños a partir de los 7 años, con diagnóstico confirmado de 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®.

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 ocasione 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.

Conducir un vehículo y usar maquinarias

Puede manejar y conducir maquinarias mientras usa Replagal®.

Replagal® contiene sodio

Este medicamento contiene 1,42 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 0,7% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Mantenimiento de registro

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados por su profesional sanitario. Hable con su profesional sanitario si tiene dudas.

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.

Mientras permanezca bajo la supervisión del médico Replagal puede autoadministrarse (puede administrárselo ud o su cuidador) después de recibir la capacitación adecuada por parte del medico responsable o la enfermera. La autoadministración debe hacerse con la presencia de un adulto responsable.

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 unos 70 kg.

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 adverso mientras le administran la perfusión.

Modo 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 administrará 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. En el caso de la autoadministración no se debe modificar la dosis ni la velocidad de perfusión sin la autorización del médico responsable.

Si usa más Replagal del que debe

Si cree que uso más Replagal® del que debe, comuníquese con su médico.

Si usa menos Replagal del que debe

Si cree que uso menos Replagal® del que debe, comuníquese con su médico.

Si olvido usar Replagal

Si omitió una perfusión de Replagal®, comuníquese con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Replagal®

No deje de administrarse Replagal® sin comunicarse con su médico.

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

4. COMO CONSERVAR REPLAGAL®

No utilice Replagal® después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta después de Vto.

Conservar en heladera (entre 2°C-8°C).

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe 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 no deben exceder habitualmente las 24 horas a 2 a 8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en un lugar bajo condiciones asépticas validadas y controladas.

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.

5. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

La mayoría de los efectos adversos son de leves a moderados. Aproximadamente 1 de cada 10 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, cansancio, inestabilidad, dificultad para respirar, 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 perfusión 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 o corticosteroides). La mayoría de las veces usted puede seguir recibiendo Replagal® incluso si se presentan estos síntomas.

Lista de otros efectos adversos:

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

- hinchazón tisular (ej. Piernas y brazos)
- adormecimiento o dolor en los dedos de los pies o de las manos
- zumbido en los oídos
- palpitaciones
- dolor de garganta
- dolor abdominal, diarrea
- exantema
- dolor en la espalda o las extremidades, dolor muscular, dolor en las articulaciones
- dolor torácico, síntomas de gripe, fiebre, náuseas

Frecuente: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- cambio en el sabor de los alimentos
- lagrimeo ocular
- aumento de los zumbidos en los oídos
- aumento de la frecuencia cardíaca, problemas del ritmo cardíaco
- aumento de la presión arterial, disminución de la tensión arterial, enrojecimiento de la cara
- ronquera, dolor u opresión en la garganta, secreciones espesas- molestias abdominales
- acné, enrojecimiento, picazón o manchas en la piel, sudoración excesiva
- molestias en músculos y huesos, hinchazón de las extremidades o de las articulaciones
- hipersensibilidad
- opresión torácica, aumento de sensación de falta de energía, sensación de frío o de calor, síntomas similares a la gripe.

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

- reacción alérgica severa (tipo anafiláctico)
- reflejo palpebral anormal
- aumento de la frecuencia cardíaca
- niveles de oxígeno reducidos en sangre y secreciones pegajosas en la garganta
- sentido del olfato alterado
- la recogida de líquido bajo la piel puede provocar la hinchazón de partes del cuerpo, decoloración cutánea reticular, por ej. En la pierna
- sensación de pesadez
- erupción en el lugar de la inyección

Niños y adolescentes

Los efectos adversos 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.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos o consultar directamente a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

6. MÁS INFORMACIÓN

Qué contiene Replagal®

El principio activo es agalsidasa alfa. Cada 3,5 ml de Replagal® contiene 3,5 mg de 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 1 vial que contiene 3,5 mg/3,5 ml de agalsidasa alfa.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 53.018

Elaborado por:

- **Baxter Pharmaceutical Solutions LLC** – 927 South Curry Pike – Bloomington, IN 47403 – Estados Unidos
- **Cangene bioPharma Inc.** – Camden Industrial Park, 1111 South Paca Street – Baltimore, MD 21230-2591 – Estados Unidos
- **Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co**, Eisenbahnstrasse 2-4, 88085, Langenargen, Alemania

Acondicionado por: **DHL Supply Chain (Netherlands) B.V.**, Bijsterhuizen 11-27, 6546 AR, Nijmegen, Países Bajos (Holanda)

Acondicionado por: **DHL Supply Chain (Netherlands) B.V.**, Bijsterhuizen 3142, 6604LV, Wijchen, Países Bajos (Holanda)

Importado y comercializado por:

Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha última revisión: - Disposición N°:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente REPLAGAL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.11 11:38:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.11 11:38:14 -03:00

Proyecto de prospecto

REPLAGAL® AGALSIDASA ALFA 3,5mg/3,5ml

Solución Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria estadounidense/alemana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 3,5 ml contiene:

Principio activo:

Agalsidasa alfa 3.5 mg

Excipientes:

Fosfato sódico monobásico, monohidratado	12.25 ml
Polisorbato 20	0.007 ml
Cloruro de sodio	30.8 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.	ajuste de pH
Agua para inyecciones c.s.p	3.5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Sustitución enzimática en enfermedad de Fabry.

Grupo Farmacoterapéutico: otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo – Enzimas. Código ATC: A16AB03

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 α -galactosidasa A).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de Acción.

La enfermedad de Fabry es un trastorno de almacenamiento de glicoesfingolípidos causado por la actividad deficiente de la enzima lisosomal α -galactosidasa A, lo que resulta en la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3 o GL-3, también conocida como trihexósido de ceramida (Gb3 o CTH), sustrato glicoesfingolípido de esta enzima. La agalsidasa alfa cataliza la hidrólisis de Gb3, escindiendo un residuo terminal de galactosa de la molécula. Se ha demostrado que el tratamiento con la enzima reduce la acumulación de Gb3 en muchos tipos de células, incluidas las células endoteliales y parenquimatosas. La agalsidasa alfa se produce en una línea celular humana para proporcionar un perfil de glicosilación humana que puede influir en la absorción por los receptores de manosa-6-fosfato en la superficie de las células diana. La selección de la dosis de 0,2 mg/kg (infundida durante 40 minutos) para los estudios clínicos de registro tenía la intención de saturar temporalmente la capacidad de los receptores de manosa-6-fosfato para internalizar la agalsidasa alfa en el hígado y permitir la distribución de la enzima a otros tejidos orgánicos relevantes. Los datos con los pacientes indican que se requieren al menos 0,1 mg/kg para lograr una respuesta farmacodinámica.

Eficacia Clínica y Seguridad

La seguridad y eficacia de Replagal se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y estudios de extensión abiertos, en un total de cuarenta pacientes con un diagnóstico de enfermedad de Fabry basado en evidencia clínica y bioquímica. Los pacientes recibieron la dosis recomendada de 0,2 mg/kg de Replagal. Veinticinco pacientes completaron el primer estudio y entraron en un estudio de extensión. Después de 6 meses de tratamiento hubo una reducción significativa del dolor en los pacientes tratados con Replagal en comparación con placebo ($p = 0,021$), según lo medido por el Brief Pain Inventory (una escala validada de medición del dolor). Esto se asoció con una reducción significativa en el uso de medicamentos

para el dolor neuropático crónico y 8 días con medicamentos para el dolor. En estudios posteriores, en pacientes pediátricos varones mayores de 7 años, se observó una reducción del dolor después de 9 y 12 meses de tratamiento con Replagal en comparación con el valor basal previo al tratamiento. Esta reducción del dolor persistió durante 4 años de tratamiento con Replagal en 9 pacientes (en pacientes de 7 a 18 años de edad).

De 12 a 18 meses de tratamiento con Replagal® dieron como resultado una mejora en la calidad de vida (CV), 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 mesangial 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 inulina en $8,7 \pm 3,07$ ml/min ($p=0,030$). El tratamiento a más largo plazo (48-54 meses) estabilizó la TFG en pacientes hombres con TFG basal normal (≥ 90 ml/min/1,73 m²) o con una disfunción renal de leve a moderada (TFG 60 a < 90 ml/min/1,73 m²), 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 de 30 a <60 ml/min/1,73 m²).

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 izquierda medida por resonancia magnética (RM) 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 una 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, 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 dermal) 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 TFGe disminuyeron de $143,4 \pm 6,8$ a $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² en este subgrupo y estos TFGe se estabilizaron en el rango normal durante los 4 años de tratamiento con Replagal® con dosis de 0,2 mg/kg, tal como lo hicieron las TFGe de los pacientes sin hiperfiltración.

En pacientes pediátricos varones ≥ 7 años de edad, la variabilidad de la frecuencia cardíaca era anormal al inicio del estudio y mejoró luego de 6 meses de tratamiento con Replagal® en 15 varones y esta mejora se sostuvo durante los 6,5 años de tratamiento con Replagal® en dosis de 0,2 mg/kg en un estudio de extensión abierto a largo plazo en 9 varones.

Entre 9 varones con valores de masa ventricular izquierda indexada (MVII) por altura dentro del rango normal para los niños >7 años de edad (<39 g/m) al inicio, la MVII se mantuvo estable en niveles inferiores al umbral de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) durante los 6,5 años de tratamiento. En un segundo estudio, en 14 pacientes ≥ 7 años de edad, los resultados correspondientes a la variación del ritmo cardíaco fueron consistentes con el hallazgo previo. En este estudio, solo un paciente tuvo HVI al inicio y se mantuvo estable en el tiempo. Para los pacientes entre 0 y 7 años de edad, los datos son limitados y no indican ningún problema de seguridad específico.

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 beta, los cuales comenzaron a recibir Replagal® (n=71) durante un máximo de 30 meses en un ensayo abierto, no controlado. Un análisis indicó que se habían notificado 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 sin tratamiento previo (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 rótulo 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 la variación media respecto al valor inicial MVII u otros puntos de control (estado funcional cardíaco, función renal y de la actividad farmacodinámica). En cada grupo de tratamiento, el MVII se mantuvo estable durante los períodos 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.

Inmunogenicidad

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

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 farmacocinéticos entre los pacientes varones y mujeres. La vida media de eliminación fue de 108 ± 17 minutos para los varones comparado con 89 ± 28 minutos para las mujeres y el volumen de distribución fue aproximadamente el 17% del peso corporal para ambos sexos. El clearance se normalizó 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. No es probable que interactúe con otros medicamentos.

Insuficiencia renal

Se considera que la eliminación renal de agalsidasa alfa es una ruta de clearance secundaria, ya que los parámetros farmacocinéticos 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), 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 (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 de la Gb3 plasmática son comparables entre adolescentes y niños pequeños (*ver propiedades farmacodinámicas*).

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 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. Se desconoce si Replagal® atraviesa la placenta.

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 semana por medio, 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 que, 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 necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

La presencia de daño renal extenso (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 7-18 años que recibieron tratamiento con Replagal® en dosis de 0,2 mg/Kg cada dos semanas, no se encontraron problemas de seguridad inesperados.

Modo de administración

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.

Se puede considerar llevar a cabo la perfusión de Replagal® en casa y la administración hecha por el paciente en presencia de un adulto responsable o la administración hecha por el cuidador del paciente (autoadministración), para los pacientes que toleran bien sus perfusiones. La decisión de cambiar al paciente a una perfusión en la casa o a la autoadministración debe tomarse después de la evaluación y recomendación del médico responsable.

El médico responsable o la enfermera debe capacitar adecuadamente al paciente o al cuidador antes de comenzar con la autoadministración. La dosis y la velocidad de perfusión deben permanecer constantes en la casa y no deben modificarse sin la supervisión de un profesional de atención médica. El médico responsable debe hacer un seguimiento riguroso de la autoadministración.

Todo paciente que experimente un acontecimiento adverso durante la perfusión en casa/autoadministración, debe detener de inmediato el proceso de perfusión y buscar la atención de un profesional médico. Es posible que las próximas perfusiones tengan que hacerse en una clínica.

Instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración:

- 1- Calcular la dosis y la cantidad de viales de Replagal® necesarios.
- 2- Los cambios en la dosis deben hacerse únicamente si lo indica el médico responsable
- 3- Diluir el volumen total de concentrado de Replagal® necesario en 100 ml de una solución de 9mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para perfusión. Tomar precauciones 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 diluida, la solución deberá mezclarse suavemente, sin agitar.
- 4- Debido a que no tiene conservantes, se recomienda iniciar la administración lo antes posible tras la dilución.
- 5- La solución debe inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración.
- 6- Para un solo uso. La eliminación del producto no utilizado o el material de descarte se realizará de conformidad con la legislación local.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones idiosincráticas relacionadas con la perfusión

El 13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal® en los ensayos clínicos han presentado reacciones idiosincráticas relacionadas con la perfusión. 4 de 17 (23,5%) pacientes pediátricos ≥ 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). 3 de 8 (37,5%) pacientes pediátricos < 7 años de edad experimentaron al menos una reacción relacionada con la perfusión durante un período medio de observación de 4,2 años. En conjunto, el porcentaje de reacciones relacionadas con la perfusión fue significativamente más bajo en mujeres que en hombres. Los síntomas más frecuentes han sido escalofríos, dolor de cabeza, náuseas, pirexia, enrojecimiento y cansancio. Las notificaciones sobre reacciones graves a la perfusión han sido poco frecuentes; entre los síntomas notificados se incluyen pirexia, escalofríos, taquicardia, urticaria, náuseas/vómitos, edema angioneurótico con sensación de opresión en la garganta, estridor e inflamación de la lengua. Los síntomas relacionados con la perfusión pueden también incluir mareos e hiperhidrosis. Una revisión de los episodios cardíacos indicó que las reacciones a la perfusión pueden estar asociadas a estrés hemodinámico desencadenante de episodios cardíacos en pacientes con manifestaciones cardíacas preexistentes de la enfermedad de Fabry.

En general, la aparición 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 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. Deberán implementarse los estándares médicos actuales para el tratamiento de emergencias.

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 signos del desarrollo de tolerancia inmunológica, basados en la desaparición de los anticuerpos de clase IgG a lo largo del tiempo. El 76% restante en todo momento dio resultados negativos en las pruebas de determinación de anticuerpos. En pacientes pediátricos > 7 años de edad, 1/16 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 pacientes varones dio resultado positivo para anticuerpos IgG anti agalsidasa alfa. En algunos ensayos clínicos, se han reportado casos de positividad de los anticuerpos IgE en el límite no asociada con anafilaxia 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.

Sodio

Este medicamento contiene 14,2 mg de sodio por vial equivalente a 0,7% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Replagal® no debe administrarse de forma concomitante con cloroquina, amiodarona, benoquina ni gentamicina, ya que estas sustancias pueden inhibir la actividad intracelular de α -galactosidasa.

Puesto que la α -galactosidasa A es una enzima, no es 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre exposición a Replagal® durante el embarazo son muy escasos. 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 "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 período de lactancia.

Fertilidad

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

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.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del 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 ensayos clínicos. La mayoría de las reacciones adversas son de gravedad leve o moderada.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 lista las reacciones adversas notificadas en los 344 pacientes tratados con Replagal® en estudios clínicos, incluyendo 21 pacientes con historia de nefropatía terminal, 30 pacientes pediátricos (<18 años de edad) y 17 pacientes mujeres, y las comunicadas espontáneamente posteriores al lanzamiento del producto. La información está clasificada por sistemas y órganos y por frecuencia (muy frecuente $\geq 1/10$; frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas categorizadas como de incidencia "frecuencia no conocida" (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:

Tabla 1

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Edema periférico			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos, dolor neuropático, temblor, hipoestesia, parestesia	Disgeusia, hipersomnía,	Parosmia	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo	Reflejo corneal disminuido	
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Empeoramiento de los acúfenos		
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Taquicardia, fibrilación auricular	Taquiarritmia	Isquemia de miocardio, fallo cardíaco, extrasístoles ventriculares,
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, rubefacción		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos, nasofaringitis, faringitis	Ronquera, sensación de opresión en la garganta, rinorrea	Disminución de la saturación de oxígeno, aumento de secreción en la garganta	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea	Malestar abdominal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Urticaria, eritema, prurito, hiperhidrosis	Edema angioneurótico, livedo reticularis	
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor en las extremidades, mialgia, dolor de espalda	Malestar músculo esquelético, hinchazón periférica, artralgia,	Sensación de pesadez	

		hinchazón de las articulaciones		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico, escalofríos, pirexia, dolor, astenia, fatiga	Fatiga agravada, sensación de calor, sensación de frío, opresión en el pecho, enfermedad de tipo gripal, molestias, malestar general	Erupción en el área de inyección	

Ver también la sección “*Advertencias y precauciones*”.

Descripción de reacción adversa seleccionada

Las reacciones relacionadas con la perfusión notificadas en el ámbito post comercialización (ver “*Advertencias y Precauciones*”) pueden incluir episodios cardíacos como arritmias cardíacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia de miocardio e insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad de Fabry con compromiso de las estructuras del corazón. Las reacciones más frecuentes relacionadas con la perfusión fueron leves e incluyen escalofríos, pirexia, enrojecimiento, cefalea, náuseas, disnea, temblor y prurito. Los síntomas relacionados con la perfusión pueden incluir mareos, hiperhidrosis, hipotensión, tos, vómitos y cansancio. También se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.

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 sospechas de Reacciones Adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos clínicos, se utilizaron dosis de 0,4 mg/kg semanalmente, y su perfil de seguridad no fue diferente de la dosis recomendada de 0,2 mg/kg cada dos semanas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- ✓ Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666/2247
- ✓ Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros centros de Intoxicaciones

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

PRESENTACION:

Envase conteniendo 1 vial con 3,5 ml de REPLAGAL®.

CONSERVACIÓN:

Conservar en heladera entre 2 – 8°C.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe 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 no deben exceder habitualmente las 24 horas a 2 a 8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en un lugar bajo condiciones asépticas validadas y controladas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 53.018

Elaborado por:

- **Baxter Pharmaceutical Solutions LLC** – 927 South Curry Pike – Bloomington, IN 47403 – Estados Unidos
- **Cangene bioPharma Inc.** – Camden Industrial Park, 1111 South Paca Street – Baltimore, MD 21230-2591 – Estados Unidos
- **Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co**, Eisenbahnstrasse 2-4, 88085, Langenargen, Alemania

Acondicionado por:

DHL Supply Chain (Netherlands) B.V., Bijsterhuizen 11-27, 6546 AR, Nijmegen, Países Bajos (Holanda)

DHL Supply Chain (Netherlands) B.V., Bijsterhuizen 3142, 6604LV, Wijchen, Países Bajos (Holanda)

Importado y comercializado por:

Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha última revisión: - Disposición N°:

Cc ds v20



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto REPLAGAL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.11 11:38:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.11 11:38:18 -03:00