



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

DISPOSICIÓN Nº

0239

BUENOS AIRES, 12 ENE 2015

VISTO el Expediente Nº 1-47-16390-13-5 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REPLAGAL/ AGALSIDASA ALFA, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por Certificado Nº 53018.

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 a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 159 y 160 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de la evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.



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

DISPOSICIÓN N° **0239**

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 e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada REPLAGAL/ AGALSIDASA ALFA, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 53018, propiedad de la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., cuyos textos constan a fojas 108 a 119, 125 a 136 y 142 a 153 para prospectos y fojas 120 a 124, 137 a 141 y 154 a 158 para información para el paciente ; desglosándose las fojas 108 a 119 para prospectos, 120 a 124 para Información para el paciente.

ARTÍCULO 2º- Sustitúyase en el Anexo II de las Disposición autorizante ANMAT N° 3152/06 los prospectos e información para el paciente 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 al Certificado N° 53018 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



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

DISPOSICIÓN N°

0239

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

EXPEDIENTE N° 1-47-16390-13-5

DISPOSICIÓN N°

0239


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), autorizó mediante Disposición N° **0239** a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53018 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: SOLUCION INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3152/06

Tramitado por expediente N° 1-47-6183-06-1

DATO A AUTORIZAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 1043/13	Fojas 108 a 119, 125 a 136 y 142 a 153, desglosándose los correspondientes a fojas 108 a 119
INFORMACION PARA PACIENTES	-----	Fojas 120 a 124, 137 a 141 y 154 a 158, desglosándose fojas 120 a 124.

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° 53018 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **12 ENE 2015**

Expediente N° 1-47-16390-13-5

DISPOSICION N°

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

σ

0239

0239



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

Solución Inyectable concentrada para perfusión

Venta Bajo Receta

Composición cuali 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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

CV

DANIEL G. SANTOS
APODERADO

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



0239

Mecanismo de Acción.

La enfermedad de Fabry es un trastorno del almacenamiento de glicoesfingolípidos provocado por una actividad deficiente de la enzima lisosomal α -galactosidasa A, que termina siendo una acumulación de globotriaosilceramida (también conocida como Gb3 o CTH), sustrato glicoesfingolípido de esta enzima. La agalsidasa alfa cataliza la hidrólisis del Gb3, lo que separa un residuo de galactosa terminal de la molécula. El tratamiento con la enzima ha mostrado reducir la acumulación de Gb3 en muchos tipos de células incluyendo las endoteliales y parenquimales. La agalsidasa alfa se ha producido en una línea celular humana para lograr un perfil que pueda influenciar la captación por los receptores manosa-6-fosfato en la superficie de las células diana de todo el organismo

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 (NI: 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 el GFR en pacientes hombres con GFR basal normal (≥ 90 ml/min/1,73 m²) y con una disfunción renal de leve a moderada (GFR 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 (GFR 30 a <60 ml/min/1,73 m²)

DANIEL G. SANTOS
APODERADO

MARIA CECILIA ESTORIS
DIRECTORA TÉCNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
Farm M.N. 7214

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 (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 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 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 ternal) 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.

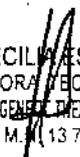
La perfusión de Replagal en el domicilio puede considerarse en aquellos pacientes que estén tolerando bien las perfusiones.

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 Egfr disminuyeron de $143,4 \pm 6,8$ a $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² en este subgrupo y estos eGFRs se estabilizaron en el rango normal durante los 4 años de



DANIEL G. SANTOS
APODERADO



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

0239



Replagal con dosis de 0,2 mg/kg, tal como lo hicieron las eGFRs 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 varones y esta mejora se sostuvo durante los 4.0 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 indexada por altura^{2.7} se mantuvo dentro del rango normal para niños (<39 g/m^{2.7} en varones) al inicio. Se observó una reducción relativa del 11% en la LVM durante los 4,5 años de tratamiento. En 5/6 niños <7 años de edad, los valores de masa ventricular izquierda individual indexada por altura^{2.7} estuvo en el límite superior elevado o se elevó (>95%) para (<39 g/m^{2.7} en varones) al inicio. Los valores de LVMI para los 5 niños se ubicaron en el rango normal tras el inicio del tratamiento.

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 suministro tratamiento a 103 pacientes (que nunca recibieron tratamiento N=29) o previamente tratados con agalsidasa alfa, los cuales comenzaron a recibir Replagal (n=29) durante 12 meses en un ensayo de rótulo abierto no controlado. El análisis provisional demostró que se registraron episodios adversos graves en el 30,6% de aquellos pacientes que sustituyeron la agalsidasa beta comparado con un 24,1% 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 resultaron más frecuentes en el tratamiento de los pacientes que nunca recibieron tratamiento (experimentado por 11 pacientes de la población que nunca recibió tratamiento, 37,9%) comparado con los pacientes que realizaron la sustitución (experimentado por 17 pacientes de la población que realizó la sustitución, 27,4%). El patrón de reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que no recibieron tratamiento es consistente con la experiencia de ensayos clínicos previamente registrada.

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.

DANIEL G. SANTOS
AFODERADO

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

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.

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 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 y por lo tanto: 1) no se espera que se fije a las proteínas; 2) se espera que la degradación metabólica siga las rutas de otras proteínas, es decir, hidrólisis peptídica; 3) 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 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.



DANIEL G. SANTOS
AFODERADO


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

0239



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 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 α -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.

Pacientes mayores de 65 años

No se han realizado estudios en pacientes de más de 65 años, por lo tanto no es recomendable por el momento ningún régimen de osificación 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 (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 experiencia en niños es limitada. Por el momento no puede recomendarse ninguna pauta de administración en niños (0-6 años), ya que ni la seguridad ni la eficacia se encuentran lo suficientemente establecidas. Los escasos datos clínicos de los que se dispone en relación con los niños (7-18 años) no permiten recomendar un régimen de dosificación óptimo en el momento actual (ver secciones 5.1 y 5.2). Dado que en esta población no se constataron problemas de seguridad inesperados en el estudio de 6 meses de duración efectuados con Replagal en dosis de 0,2 mg/kg, se sugiere utilizar este régimen de dosificación en los niños de 7-18 años de edad.

DS
DANIEL G. SANTOS
APODERADO

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

0239



Forma 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.

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 bacteriostático; 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:

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.-

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 >1/1000, <1/100). Las reacciones adversas categorizadas como "se desconoce" derivan de los informes espontáneos posteriores al lanzamiento del producto del mercado y aparecen en *itálica*. 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 I

Trastornos metabólicos y de nutrición Frecuentes	Edema periférico
Trastornos del sistema nervioso	


DANIEL G. SANTOS
APODERADO


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

1239



Muy frecuente	cefalea
Frecuente	Mareo, disgeusia, dolor neuropático, temblor, hipersomnia, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuente	parosmia
Trastornos de la visión	
Frecuente	Reflejo córneo disminuido, aumento de lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Tinnitus, empeoramiento del tinnitus
Trastornos cardíacos	
Frecuentes: Se desconoce	Taquicardia, palpitaciones <i>Arritmias cardíacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca.</i>
Trastornos vasculares	
Muy Frecuente Frecuente Se desconoce	Enrojecimiento Hipertensión <i>hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos, del mediastino	
Frecuente	Tos, ronquera, sensación de opresión en la garganta, disnea, nasofaringitis, faringitis, aumento de la secreción faríngea, rinorrea.
Se desconoce	Disminución de la saturación de oxígeno
Trastornos gastrointestinales	
Muy Frecuente Frecuente	Náusea Diarrea, vómitos, dolor/molestia abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subyuntivo	
Frecuente Poco frecuente Se desconoce	Acné, eritema, prurito, erupción, livedo reticularis Edema angioneurótico, urticaria <i>hiperhidrosis</i>
Trastornos del sistema músculo/esquelético y del tejido conectivo	
Frecuente	Molestia musculoesquelética, mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, hinchazón periférica, artralgia, hinchazón periférica, hinchazón articular
Se desconoce	Sensación de pesadez

CS
DANIEL G. SANTOS
APODERADO

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

1239



Trastornos generales y condición del lugar de administración	
Muy frecuente	Rigidez, pirexia, dolor y molestias, fatiga
Frecuente	Empeoramiento de la fatiga, sensación de calor, sensación de frío, astenia, dolor de pecho, opresión torácica, enfermedad de tipo gripal, erupción en el lugar de la inyección, malestar general

Vease también Precauciones y Advertencias.

Las reacciones relacionadas con la perfusión notificadas en el ámbito post comercialización (véase también la sección 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de uso) también pueden incluir episodios cardiacos como arritmias cardiacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia de miocardio e insuficiencia cardiaca en pacientes con enfermedad de Fabry con compromiso de la estructura del corazón. Los síntomas relacionados con la perfusión pueden incluir mareos, hiperhidrosis e hipotensión. Las más frecuentes fueron las reacciones leves relacionadas con la perfusión, que principalmente incluyeron escalofríos, pirexia, enrojecimiento, cefalea, náusea y disnea.

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.

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 > 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 escalofríos, cefalea, náuseas, pirexia, enrojecimiento y cansancio. Las notificaciones sobre reacciones graves a la perfusión han sido poco frecuentes, los síntomas notificados incluyen pirexia, escalofríos, taquicardia, urticaria, náuseas/vómitos, edema angioneurótico con


DANIEL C. SANTOS
AFORERADO


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

0233



sensación de opresión en la garganta, estridor e hinchazón de la lengua. Otros síntomas relacionados con la infusión pueden 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, 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 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 de tipo alérgico

Como ocurre con cualquier producto intravenoso con proteínas, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Si se producen reacciones anafilácticas o alérgicas graves, debe interrumpirse inmediatamente la administración de Replagal e instaurarse un tratamiento adecuado. Deberán observarse las normas médicas en vigor para tratamientos de urgencia.

Anticuerpos de clase IgG contra las proteínas

Al igual que ocurre con todos los productos farmacéuticos con proteínas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos de clase IgG frente a 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 contra la agalsidasa alfa. No se han detectado anticuerpos de clase IgE en ningún paciente tratado con Replagal.

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

DANIEL G. SANTOS
AFODERADO

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

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 α -galactosidasa.

Debido que la α -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.

Incompatibilidades

Debido a la ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no deberá mezclarse con otros productos .

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los pocos datos clínicos disponibles sobre la exposición al Replagal (n=4) durante el embarazo no han revelado efectos adversos sobre la madre o el recién nacido. 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 precauciones y advertencias).

Lactancia

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

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


DANIEL G. SANTOS
APODERADO


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

0239



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.

Conservación:

Conservar este medicamento a temperatura entre 2 – 8°C, en su frasco original. Una vez diluido, el producto debe administrarse inmediatamente, en un máximo de tres horas. Sin embargo se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución diluida durante 24 horas a 25°C

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

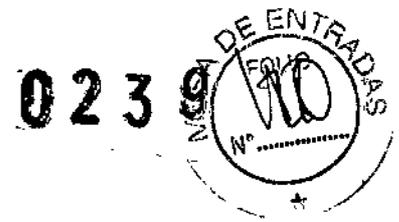
Importado en Argentina por:

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

Director técnico: María Cecilia Esmoris - Farmacéutica


DANIEL G. SANTOS
APODERADO


MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TECNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES SA
Farm M N. 13 744



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

Antes de usar este medicamento lea detenidamente todo este prospecto

- 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 de 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 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 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.

2. ANTES DE USAR REPLAGAL

No tome Replagal

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

Tenga especial cuidado con 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.
- Dolor o sensibilidad en el pecho, músculos o articulaciones


DANIEL G. SANTOS
APODERADO


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

07239



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.

Uso en niños

Existe información clínica limitada del uso en niños de 7 – 18 años de edad. No se presentaron problemas de seguridad inesperados en estudios realizados con Replagal en niños de 7 – 18 años de edad. Tras el tratamiento con Replagal 0,2 mg/kg cada dos semanas, los cambios en los parámetros clínicos de la enfermedad de Fabry en niños fueron similares a los observados en pacientes adultos jóvenes con enfermedad de Fabry.

Uso de otros medicamentos

No se conoce interacción de Replagal con otros medicamentos.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos incluyendo los adquiridos sin receta.

Uso de Replagal con alimentos y bebidas

Es prácticamente improbable que se produzcan interacciones con alimentos o bebidas.

Embarazo y lactancia

Es muy limitada la información clínica sobre mujeres embarazadas expuestas al Replagal (n=4) y no han revelado efectos adversos sobre la madre o el recién nacido.

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

Conducir un vehículo y usar maquinarias

Ud., puede manejar y conducir maquinarias mientras usa Replagal.

3. COMO USAR REPLAGAL

Replagal debe diluirse en 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio antes de usarse. Después de la dilución Replagal se administra por vena. Esto usualmente se coloca en su brazo

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.


DANIEL G. SANTOS
APROBADO


MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TECNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
FARM M.N. 13.744



Cada vez que reciba el tratamiento se tardará 40 minutos para terminar de pasar el Replagal por vena. Su tratamiento estará supervisado por un doctor especializado en el tratamiento de la Enfermedad de Fabry.

Si olvida administrar una dosis de Replagal

Si ha omitido una perfusión de Replagal, por favor contacte a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte 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. La mayoría de los efectos secundarios son de leves a moderados. Aproximadamente 1 de cada 7 pacientes pueden mostrar una reacción durante o después de la perfusión de Replagal. Estos efectos incluyen escalofríos, dolor de cabeza, náusea, fiebre, enrojecimiento facial y cansancio. También puede ocurrir una baja de presión arterial. Sin embargo, algunos efectos pueden ser graves y pueden necesitar tratamiento.

Entre los efectos secundarios muy frecuentes (ocurren más de 1 de cada 10 pacientes tratados):

- dolor de cabeza
- enrojecimiento
- náusea
- escalofríos, fiebre

Dolor o malestar general, cansancio

Efectos secundarios frecuentes (ocurren en menos de 1 cada 10 pacientes tratados):

- hormigueos, adormecimiento o dolor en los dedos de los pies o de las manos, cambio en el sabor de los alimentos, lagrimeo, 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
- vómitos, dolor o molestia abdominal, diarrea
- acné, picazón o manchas en la piel, eczema en el lugar de la aplicación
- dolor en espalda o miembros, hinchazón de las extremidades o de las articulaciones
- Sensación de frío o de calor, síntomas similares a la gripe, malestar generalizado

Si cualquiera de los efectos secundarios empeora, o si Ud. advierte cualquier otro efecto secundario no listado en este prospecto, por favor notifique a su médico o farmacéutico.

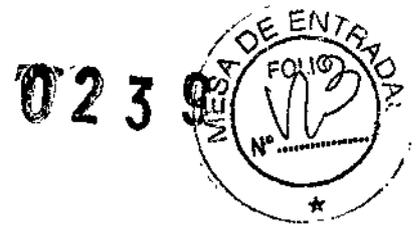
5. COMO CONSERVAR REPLAGAL

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.


DANIEL G. SANTOS
AFORERADO


MARIA CECILIA MESMORIS
DIRECTORA TÉCNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
Farm N.º 13 744



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.

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

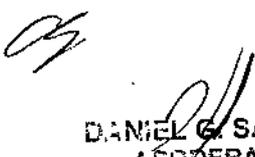
Replagal es un concentrado para solución para perfusión. Su medicamento se encuentra disponible en viales que contienen ya sea 1 mg/1ml ó 3,5 mg/3.5 ml de agalsidasa alfa. Se encuentran disponibles las presentaciones de 1, 4, ó 10 viales.

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 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.


DANIEL G. SANTOS
AFODERADO


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

0239



- 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.


DANIEL G. SANTOS
APODERADO


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

