

REPLAGAL®

AGALSIDASA ALFA 3,5mg/3,5ml

Solución Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria 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 del almacenamiento de glicoesfingolípidos provocado por una actividad deficiente de la enzima lisosomal α -galactosidasa A, que termina siendo una acumulación de globotriaosilceramida (Gb3 o GL-3, también conocida como trihexósido de ceramida (Gb3 o CTH), sustrato glicoesfingolípidos de esta enzima. La agalsidasa alfa cataliza la hidrólisis de Gb3, lo que separa un residuo de galactosa terminal de la molécula. Se ha demostrado que el tratamiento con esta enzima reduce 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 de glicosilación humano que pueda influenciar la captación por los receptores manosa-6-fosfato en la superficie de las células diana. Se seleccionó una dosis de 0,2 mg/kg (perfundida durante 40 minutos) para los estudios clínicos de registro tenía la intención de saturar temporariamente 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 tejidos de otros órganos relevantes. Los datos de los pacientes indicaron que se requiere por lo menos 0,1 mg/kg para alcanzar una respuesta farmacodinámica.

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 de extensión abiertos, en 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 al 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 la valoración del *Brief Pain Inventory* (una escala validada para la medición del dolor). Esto se asoció a 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 los pacientes pediátricos varones

mayores de 7 años, se observó una reducción del dolor tras 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 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 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 $8,7 \pm 3,07$ 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 TFG_e disminuyeron de $143,4 \pm 6,8$ a $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² en este subgrupo y estos TFG_e 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 TFG_e 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 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 limitados no indican ningún problema específico de seguridad.

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

Se suministró tratamiento a 100 pacientes (que nunca recibieron tratamiento N=29) o previamente tratados con agalsidasa 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 relación a cambios de mediana importancia comparados con el inicio para LMVI u otros puntos de control (estado funcional cardíaco, función renal y de la actividad farmacodinámica). En cada grupo de tratamiento, LMVI 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.

Inmunogenia

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.

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. Es poco probable que interaccione con otros medicamentos.

Insuficiencia renal

Se considera que la eliminación renal de agalsidasa alfa es una ruta de clearance secundaria, ya que los parámetros 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), 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*).

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. 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 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 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.

- 1- Calcular la dosis y la cantidad de viales de Replagal® necesarios.
- 2- 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.
- 3- Debido a que no tiene conservantes, se recomienda iniciar la administración lo antes posible tras 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 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

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. 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 anafilaxis 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, hipersomnia, hipoestesia,	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, Arritmias cardíacas extrasístoles ventriculares, insuficiencia cardíaca
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, hinchazón de las articulaciones	Sensación de pesadez	
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:

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)

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: Jun-21 - Disposición N°: 4189/21

Ccbs v20