

UPLYSO
Taliglucerasa alfa
Polvo liofilizado para infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria estadounidense

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de Uplyso contiene:

Taliglucerasa alfa	212 unidades (*)
Manitol	206,7 mg
Polisorbato 80	0,56 mg
Citrato de sodio	30,4 mg
Ácido cítrico para ajustar el pH.	

(*) Dosis extraíble 200 unidades

ACCIÓN TERAPÉUTICA

UPLYSO cataliza la hidrólisis de glucocerebrósido a glucosa y ceramida en pacientes adultos y pediátricos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1.

Código ATC: A16AB11.

INDICACIONES

UPLYSO indicada para terapia de reemplazo enzimática (TRE) con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DESCRIPCIÓN

Taliglucerasa alfa, una enzima hidrolítica lisosomal específica de glucocerebrósido para infusión intravenosa, es una forma activa recombinante de la enzima lisosomal β -glucocerebrosidasa, la cual se expresa en células de raíz de zanahoria genéticamente modificadas cultivadas en un sistema de biorreactor descartable (ProCellEx®). β -Glucocerebrosidasa (β -D-glucosil-N-acilesfingosina glucohidrolasa, E.C. 3.2.1.45) es una enzima glicoproteica lisosomal que cataliza la hidrólisis del glucolípido glucocerebrósido a glucosa y ceramida.

UPLYSO se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando cultivos de células de plantas (zanahoria). La taliglucerasa alfa purificada es una glicoproteína monomérica que contiene 4 sitios de glicosilación ligados a N (Mr = 60.800). La taliglucerasa alfa difiere de la glucocerebrosidasa humana nativa por dos aminoácidos en el extremo N-terminal y hasta 7 aminoácidos en el C-terminal. Taliglucerasa alfa es una proteína glicosilada con cadenas de oligosacáridos en los sitios de glicosilación que tienen azúcares terminales de manosa. Estas cadenas de oligosacáridos terminados en manosa de taliglucerasa alfa son reconocidas específicamente por los receptores endocíticos de hidratos de carbono en los macrófagos, las células que acumulan lípidos en la enfermedad de Gaucher.

UPLYSO se suministra como un producto estéril, no pirógeno, liofilizado.

Una unidad es la cantidad de enzima que cataliza la hidrólisis de 1 micromol del sustrato sintético *para*-nitrofenil- β -D-glucopiranosido (*p* NP-Glc), por minuto a 37°C. Después de la reconstitución con agua estéril para inyección la concentración de taliglucerasa alfa es de 40 unidades/ml (ver Posología y Modo de Administración). Las soluciones reconstituidas tienen un pH de aproximadamente 6,0.

MECANISMO DE ACCIÓN

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa humana, cuya consecuencia es una reducción en la actividad de la enzima lisosomal

glucocerebrosidasa. La glucocerebrosidasa cataliza la conversión de glucocerebrósido esfingolípido en glucosa y ceramida. La deficiencia enzimática provoca una acumulación del sustrato glucocerebrósido, principalmente en el compartimento lisosomal de macrófagos, lo que da lugar al surgimiento de células de espuma o “células Gaucher”, que se acumulan en el hígado, bazo y médula ósea.

UPLYSO, como terapia de reemplazo enzimática a largo plazo, es un análogo recombinante de glucocerebrosidasa lisosomal humana que cataliza la hidrólisis de glucocerebrósido a glucosa y ceramida, lo que reduce la cantidad de glucocerebrósido acumulado. La captación de UPLYSO en los lisosomas celulares está mediado por la unión de cadenas de oligosacáridos de manosa de UPLYSO a los receptores de manosa específicos en la superficie celular, lo que conduce a la internalización y el posterior transporte a los lisosomas.

FARMACOCINÉTICA

Se evaluó la farmacocinética de taliglucerasa alfa en 38 pacientes (29 adultos y 9 pediátricos) que recibieron infusiones intravenosas de UPLYSO 30 unidades/kg o 60 unidades/kg semana de por medio. La dosis de UPLYSO 30 unidades/kg no está recomendada en pacientes con enfermedad de Gaucher sin tratamiento previo (ver *Posología y Modo de Administración*). Los parámetros farmacocinéticos en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 1.

En pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1, tratados con UPLYSO 30 unidades/kg o 60 unidades/kg (N= 29) semana de por medio como tratamiento inicial, se determinó la farmacocinética con la primera dosis y en la semana 38 de tratamiento. La farmacocinética de taliglucerasa alfa pareció no ser lineal, con un aumento de la exposición mayor que el proporcional a la dosis en las dosis estudiadas.

No se observó ninguna acumulación o cambio significativo en la farmacocinética de taliglucerasa alfa con el tiempo desde las semanas 1 a 38 con posologías repetidas de 30 unidades/kg o 60 unidades/kg semana de por medio. En base a los datos limitados, no hubo diferencias farmacocinéticas significativas entre pacientes hombres y mujeres en este estudio.

También se evaluó la farmacocinética de taliglucerasa alfa en 9 pacientes pediátricos de entre 4 y 17 años con enfermedad de Gaucher tipo 1, tratados con UPLYSO entre 10 y 27 meses. Seis de los 9 pacientes no habían recibido tratamiento previo, y 3 pasaron de recibir imiglucerasa. En ambos grupos de dosis, 30 unidades/kg y 60 unidades/kg, los valores de depuración en los pacientes pediátricos fueron similares a los de los adultos. Los valores de AUC en los pacientes pediátricos fueron inferiores a los de los adultos, debido a la dosificación de taliglucerasa alfa en base al peso y los inferiores pesos corporales de los pacientes pediátricos.

Tabla 1: Parámetros Farmacocinéticos de Taliglucerasa Alfa después de la Dosificación Repetida en Pacientes Adultos y Pediátricos con Enfermedad de Gaucher Tipo 1

	Pacientes Pediátricos (N= 9) Mediana (Rango)		Pacientes Adultos en Semana 38 (N= 29) Mediana (Rango)	
	30 unidades/kg n= 5	60 unidades/kg n= 4	30 unidades/kg n= 14	60 unidades/kg n= 15
Edad (años)	15 (10, 17)	11 (4, 16)	35 (19, 74)	33 (19, 58)
Peso (kg)	44,3 (22,8, 71,0)	28,6 (16,5, 50,4)	72,5 (51,5, 99,5)	73,5 (58,5, 87,0) ^a
AUC _{0-∞} (ng*h/mL) ^b	1416 (535, 1969)	2984 (1606, 4273)	2007 (1007, 10092)	6459 (2548, 21020) ^a
T _{1/2} (min)	37,1 (22,5, 56,8)	32,5 (18,0, 42,9)	18,9 (9,20, 57,9)	28,7 (11,3, 104) ^a
CL (L/h)	30,5 (17,4, 37,8)	15,8 (11,7, 24,9)	30,5 (6,79, 68,0)	18,5 (6,20, 37,9) ^a
V _{ss} (L)	14,9 (10,1, 35,6)	8,80 (3,75, 21,4)	11,7 (2,3, 22,7)	10,7 (1,4, 18,5) ^a

^an= 14

^bValores derivados de datos de concentraciones expresados en ng/mL.

Estudios Clínicos

Ensayos Clínicos de UPLYSO como Terapia Inicial

Ensayo Clínico en Pacientes de 19 Años y Mayores

La seguridad y eficacia de UPLYSO se evaluaron en 31 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher Tipo 1. El ensayo fue un ensayo aleatorizado de 9 meses multicéntrico, doble ciego, en pacientes con aumento de tamaño esplénico en relación con la enfermedad de Gaucher (>8 veces lo normal) y trombocitopenia (<120000/mm³). Dieciséis pacientes presentaron agrandamiento del hígado y diez pacientes tenían anemia al inicio del ensayo. Ningún paciente había tenido tratamiento previo con TRE. Los pacientes con síntomas neurológicos graves fueron excluidos del ensayo. La edad de los pacientes varió entre 19 y 74 años de edad (media de edad de 36 años) y el 48% eran varones. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir UPLYSO a una posología ya sea de 30 unidades/kg (n=15) o bien de 60 unidades/kg (n=16) semana de por medio. La posología recomendada en pacientes adultos sin tratamiento previo es de 60 unidades/kg semana de por medio. UPLYSO 30 unidades/kg semana de por medio no es una posología recomendada (ver *Posología y Modo de Administración*).

La Tabla 2 muestra los valores iniciales y los cambios medios (\pm DE) en los parámetros clínicos (volumen de bazo, volumen de hígado, recuento de plaquetas y hemoglobina) después de 9 meses de tratamiento con UPLYSO. Para todos los ensayos clínicos, los volúmenes de hígado y bazo fueron medidos por resonancia magnética (RM) y se los informa como porcentajes de peso corporal (%BW) y múltiplos de valor normal (MN). El cambio observado desde el inicio del estudio en el criterio de valoración primario, la reducción en el volumen del bazo, se consideró clínicamente significativo a la luz de la historia natural de la enfermedad de Gaucher no tratada.

Tabla 2: Cambios Medios (DE) en Parámetros Clínicos desde Período Inicial hasta 9 Meses en Adultos con Enfermedad de Gaucher Tipo 1 sin Tratamiento Previo que Inician Tratamiento con UPLYSO (N= 31)**

	Parámetro Clínico	30 unidades/kg* (n= 15)	60 unidades/kg (n= 16)
		Media (SD)	Media (SD)
Volmen de bazo (%BW‡)	Período inicial	3,1 (1,5)	3,3 (2,7)
	Mes 9	2,2 (1,3)	2,1 (1,9)
	Cambio	-0,9 (0,4)	-1,3 (1,1)
Volumen de bazo (MN‡)	Período inicial	15,4 (7,7)	16,7 (13,4)
	Mes 9	11,1 (6,3)	10,4 (9,4)
	Cambio	-4,5 (2,1)	-6,6 (5,4)
Volumen de hígado (%BW)	Período inicial	4,2 (0,9)	3,8 (1,0)
	Mes 9	3,6 (0,7)	3,1 (0,7)
	Cambio	-0,6 (0,5)	-0,6 (0,4)
Volumen de hígado (MN)	Período inicial	1,7 (0,4)	1,5 (0,4)
	Mes 9	1,4 (0,3)	1,2 (0,3)
	Cambio	-0,2 (0,2)	-0,3 (0,2)
Recuento de plaquetas (mm ³)	Período inicial	75,320 (40,861)	65,038 (28,668)
	Mes 9	86,747 (50,989)	106,531 (53,212)
	Cambio	11,427 (20,214)	41,494 (47,063)
Hemoglobina (g/dl)	Período inicial	12,2 (1,7)	11,4 (2,6)
	Mes 9	14,0 (1,4)	13,6 (2,0)
	Cambio	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)

*La posología recomendada de UPLYSO en pacientes adultos sin tratamiento previo es de 60 unidades/kg semana de por medio. UPLYSO 30 unidades/kg semana de por medio no es una posología recomendada (ver *Posología y Modo de Administración*).

**SD= desvío estándar

‡%BW= porcentaje de peso corporal

±MN= múltiplos de Normalidad

Veintiséis de los 31 pacientes en este ensayo clínico de 9 meses continuaron ciegos al tratamiento con UPLYSO en una extensión de este ensayo por una duración total del tratamiento de 24 meses. Los siguientes datos son los cambios clínicos en los parámetros clínicos, desde el período inicial hasta el mes 24, para los grupos de dosis de 30 unidades/kg (n= 12) y 60 unidades/kg (n= 14), respectivamente: el volumen del bazo medio (DE) (%PC) se redujo 1,4 (0,6) y 2,0 (2,0), en MN 6,8 (3,0) y -10,2 (9,8); la hemoglobina aumentó 1,3 (1,7) g/dl y 2,4 (2,3) g/dl; el volumen del hígado (%PC) se redujo 1,1 (0,5) y 1,0 (0,7), en MN 0,4 (0,2) y 0,4 (0,3); y el recuento de plaquetas aumentó 28433 (31996)/mm³ y 72029 (68157)/mm³. Veintitrés de los 26 pacientes que continuaron el tratamiento abierto con UPLYSO por 12 meses adicionales, demostraron estabilidad en estos parámetros clínicos.

Ensayo Clínico en Pacientes de 16 Años y Menores

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de UPLYSO en 9 pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 1. El ensayo fue un estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado de 12 meses en pacientes sin tratamiento previo. Los pacientes tenían entre 2 y 13 años (edad media: 8,1 años), y el 67% era masculino. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran UPLYSO en una posología de 30 unidades/kg (n= 4) o 60 unidades/kg (n= 5) semana de por medio. La posología recomendada de UPLYSO en pacientes pediátricos sin tratamiento previo es de 60 unidades/kg semana de por medio. No se recomienda la dosis de UPLYSO 30 unidades/kg semana de por medio (ver *Posología y Modo de Administración*).

Los siguientes datos son los cambios [mediana (Q1, Q3)] en los parámetros clínicos desde la línea base hasta el mes 12 para el grupo de dosis de 60 unidades/kg (n = 5): el volumen de bazo disminuyó de 18,4 (14,2, 35,1) MN a 11,0 (8,3, 14,5) MN; la hemoglobina aumentó de 11,1 (9,2, 11,3) g/dL a 11,7 (11,5, 12,9) g/dl; el volumen del hígado disminuyó de 2,1 (2,0, 2,3) MN a 1,6 (1,5, 1,9) MN; el recuento de plaquetas aumentó de 80.000 (79.000, 87.000) / mm³ a 131.000 (119.000, 215.000) / mm³.

Nueve pacientes pediátricos en un ensayo clínico de 12 meses continuaron el tratamiento a ciego con UPLYSO, en un ensayo de extensión con una duración total del tratamiento de 24 meses. Los siguientes datos son los cambios [mediana (Q1, Q3)] en los parámetros clínicos desde la línea base hasta el mes 24 para el grupo de dosis de 60 unidades/kg (n=5): el volumen del bazo disminuyó en 19,0 (8,3, 41,2) MN; La hemoglobina aumentó en 2,5 (1,9, 3,0) g/dl; el volumen del hígado disminuyó en 0,8 (0,6, 1,1) MN; y el recuento de plaquetas aumentó en 76.000 (67.000, 100.000)/mm³.

Ensayo Clínico en pacientes que rotan de Tratamiento con Imiglucerasa a UPLYSO

La seguridad y eficacia de UPLYSO se evaluaron en 31 pacientes (26 adultos y 5 pediátricos) con enfermedad de Gaucher Tipo 1 que fueron rotados de imiglucerasa a UPLYSO. El ensayo fue un estudio de 9 meses, multicéntrico, abierto, de una sola rama en pacientes que habían estado recibiendo tratamiento con imiglucerasa en posologías que varían desde 9,5 unidades/kg a 60 unidades/kg semana de por medio durante un mínimo de 2 años. Los pacientes tenían que ser clínicamente estables y con una dosis estable quincenal de imiglucerasa por lo menos 6 meses antes de la inscripción. La edad de los pacientes varió entre 6-66 años (promedio de edad de 42 años incluyendo pacientes pediátricos) y el 55% eran varones. La terapia con imiglucerasa fue interrumpida, y el tratamiento con UPLYSO se administró cada dos semanas en el mismo número de unidades que la dosis previa de imiglucerasa de cada paciente. De ser necesario, el ajuste de dosis se permitió durante el estudio para mantener la estabilidad de los parámetros clínicos (es decir, volumen del bazo, volumen del hígado, recuento de plaquetas y hemoglobina).

La media (DE) de volúmenes de órganos y valores hematológicos permaneció estable durante los 9 meses de tratamiento con UPLYSO. En el período inicial, el volumen de bazo era de 5,2 (4,5) MN, el volumen de hígado era de 1,0 (0,3) MN, el recuento de plaquetas era de 161.137 (73.387)/mm³ y la hemoglobina era de 13,5 (1,4) g/dL. Después de 9 meses de tratamiento con UPLYSO, el volumen de bazo era de 4,8 (4,6) MN, el volumen de hígado era de 1,0 (0,2) MN, el recuento de plaquetas era de 161.167 (80.820)/mm³ y la hemoglobina era de 13,4 (1,5) g/dL. La dosis de UPLYSO quedó inalterada en 30 de 31 pacientes. Un paciente requirió un aumento de dosis en la semana 24 (de 9,5 unidades/kg a 19 unidades/kg) para un

recuento de plaquetas de 92.000/mm³ en la semana 22, que posteriormente aumentó a 170.000 mm³ en el mes 9.

Dieciocho de los 26 pacientes adultos que completaron el estudio clínico de 9 meses, continuaron el tratamiento con UPLYSO en un estudio abierto por 27 meses adicionales (tratamiento total de 36 meses). Los pacientes mantuvieron la estabilidad en los parámetros clínicos (volumen del bazo, el hígado, recuento de plaquetas y hemoglobina); sin embargo, sólo 10 de los 18 pacientes adultos completaron 27 meses de tratamiento con UPLYSO en el ensayo de extensión y sólo a 7 pacientes se les evaluó el volumen del bazo y del hígado a los 36 meses.

Cinco pacientes pediátricos en el ensayo clínico abierto de 9 meses que continuaron el tratamiento con UPLYSO durante 24 meses adicionales, demostraron estabilidad en estos parámetros clínicos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología Recomendada

Pacientes sin tratamiento previo: La posología recomendada de UPLYSO para tratamiento a largo plazo, es de 60 unidades/kg de peso corporal, administrado semana de por medio como una infusión intravenosa de 60 a 120 minutos.

Pacientes que cambian de imiglucerasa: Los pacientes actualmente en tratamiento con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher Tipo 1 pueden cambiarse a UPLYSO. Se recomienda que los pacientes previamente tratados con una posología estable de imiglucerasa comiencen el tratamiento con UPLYSO a esa misma posología de unidades/kg, cuando se cambian de imiglucerasa a UPLYSO. Administrar UPLYSO para tratamiento a largo plazo, semana de por medio como una infusión intravenosa de 60 – 120 minutos. Se pueden hacer ajustes de dosis en función del logro y mantenimiento de los objetivos terapéuticos de cada paciente (ver *Estudios Clínicos*).

Instrucciones de Preparación

UPLYSO debe reconstituirse, diluirse y administrarse bajo la supervisión de un profesional del cuidado de la salud.

Cada ampolla de UPLYSO proporciona 200 unidades de taliglucerasa alfa y está previsto solo para administración única. No use el vial más de una vez. Los pasos de reconstitución y dilución deben completarse mediante técnica aséptica.

UPLYSO debe reconstituirse con Agua Estéril para Inyección y diluirse con solución de Cloruro de Sodio 0,9%, USP, a un volumen final de 100 ml a 200 ml, y administrarse por infusión intravenosa.

Preparar UPLYSO de acuerdo con los pasos siguientes. Utilice técnica aséptica.

a. Determinar el número de frascos ampolla a reconstituir, en base al peso del paciente y la dosis recomendada de 60 unidades/kg, utilizando los siguientes cálculos (1-3):

(1) Dosis total en unidades = Peso del paciente (kg) x dosis (unidades/kg)

(2) Número total de frascos ampolla = Dosis total en unidades dividida por 200 unidades/frasco ampolla

(3) Redondear hasta el frasco ampolla entero siguiente.

b. Retirar el número requerido de frascos ampolla del refrigerador. No deje estos frascos ampolla a temperatura ambiente por más de 24 horas antes de la reconstitución. No caliente o procese estos frascos ampolla en el microondas.

c. Reconstituir cada frasco ampolla de UPLYSO con 5,1 ml de Agua Estéril para Inyección para obtener un volumen de producto reconstituido con una concentración de 40 unidades/ml, y un volumen extraíble de 5 ml. Luego de la reconstitución, mezclar los frascos ampolla suavemente. NO AGITAR. Antes de la dilución adicional, examinar visualmente la solución en los frascos ampolla; la solución debe ser transparente e incolora. No usar si la solución cambia de color o si se observan partículas extrañas.

d. Retirar la dosis calculada del medicamento de la cantidad apropiada de frascos ampolla y diluir con solución de cloruro de sodio 0,9%, USP a un volumen final de 100 a 200 mL.

i. Para pacientes pediátricos, debe usarse un volumen final de 100 a 120 mL.
ii. Para pacientes adultos, puede usarse un volumen final de 130 a 150 mL. Sin embargo, si el volumen del producto reconstituido solo es igual o mayor que 130 a 150 mL, entonces el volumen final no debe superar los 200 mL.

e. Mezclar suavemente. NO AGITAR. Dado que esta es una solución de proteínas, ocasionalmente se produce floculación ligera (que se describe como fibras translúcidas) después de la dilución.

Instrucciones para la Administración

Después de la reconstitución y dilución, la preparación debe administrarse vía infusión intravenosa y filtrarse mediante un filtro de 0,2 µm en línea de baja unión a proteína.

- Para pacientes pediátricos: debería usarse una velocidad de infusión inicial de 1 mL/minuto. Después de establecerse la tolerabilidad a UPLYSO, puede aumentarse la tasa de infusión, pero no debe superar la tasa de infusión máxima recomendada de 2 mL/minuto. El volumen total de la infusión debe administrarse en un plazo mínimo de 60 minutos.
- Para pacientes adultos: debe usarse una velocidad de infusión inicial de 1,2 mL/minuto. Después de establecerse la tolerabilidad a UPLYSO, puede aumentarse la tasa de infusión, pero no debe superar la tasa de infusión máxima recomendada de 2,2 mL/minuto. El volumen total de infusión debe administrarse en un plazo mínimo de 60 minutos.

Dado que UPLYSO no contiene conservantes, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido. Si el uso inmediato no es posible, el producto reconstituido puede conservarse durante hasta 24 horas de 2 a 8°C (36 °F a 46 °F) protegido de la luz o hasta 4 horas a 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F) sin protección de la luz. Se puede almacenar el producto diluido por hasta 24 horas a 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) protegido de la luz. El producto reconstituido y el producto diluido no pueden ser almacenados durante más de 24 horas en total. No congelar. Desechar cualquier producto no utilizado.

CONTRAINDICACIONES

No se han descrito contraindicaciones hasta el momento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Reacciones de Hipersensibilidad, Anafilaxia Incluida

Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en algunos pacientes tratados con UPLYSO. En ensayos clínicos, 2 de 72 (3%) pacientes tratados con UPLYSO presentaron signos y síntomas compatibles con anafilaxia. Los signos y síntomas de estos pacientes incluyeron urticaria, hipotensión, rubefacción, sibilancia, opresión en el pecho, náuseas, vómitos y mareos. Estas reacciones se dieron durante la infusión de UPLYSO.

En ensayos clínicos con UPLYSO, 21 de 72 (29%) pacientes presentaron reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia. Los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad incluyeron prurito, angioedema, rubefacción, eritema, erupción, náuseas, vómitos, tos, opresión en el pecho e irritación de la garganta. Estas reacciones se dieron hasta 3 horas después de haber comenzado con la infusión (ver *Reacciones Adversas*).

Debido al potencial de anafilaxia, se debe disponer de atención médica lista cuando se administra UPLYSO. Observe a los pacientes atentamente por un período apropiado de tiempo después de administrar UPLYSO, teniendo en cuenta el tiempo hasta la aparición de la anafilaxia observada en ensayos clínicos. Notifique a los pacientes sobre los signos y síntomas de la anafilaxia, e indíqueles buscar atención médica inmediata si se producen signos o síntomas. Si se produce anafilaxia, UPLYSO debe interrumpirse inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado.

El manejo de las reacciones de hipersensibilidad se debe basar en la severidad de la reacción e incluir la disminución de la velocidad o la interrupción temporal de la infusión y/o administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides para reacciones leves. El pre-tratamiento con antihistamínicos y/o

corticosteroides puede prevenir las reacciones de hipersensibilidad posteriores. Los pacientes no fueron premedicados de rutina antes de la infusión de UPLYSO durante los estudios clínicos. Si se producen reacciones de hipersensibilidad severas, detenga de inmediato la infusión de UPLYSO e inicie el tratamiento adecuado.

Considere los riesgos y los beneficios de volver a administrar UPLYSO en pacientes que han presentado una reacción severa asociada con UPLYSO. Debe tenerse precaución con la reexposición y se debe disponer de atención médica lista (ver *Reacciones Adversas*).

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o estudios para evaluar el potencial mutagénico con taliglucerasa alfa. En un estudio de fertilidad en machos y hembras en ratas, taliglucerasa alfa no causó ningún efecto adverso significativo sobre los parámetros de fertilidad en machos o hembras, hasta una dosis máxima de 55 mg/kg/día (alrededor de 5 veces la dosis humana recomendada de 60 unidades/kg en base a la superficie corporal).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de Riesgos

Los datos disponibles son limitados y no son suficientes para determinar un riesgo asociado a la droga. Sin embargo existen consideraciones clínicas (ver *Consideraciones Clínicas*). En estudios de reproducción animal en ratas y conejas preñadas, en dosis intravenosas hasta 5 veces la dosis humana recomendada (RHD), no hubo evidencia de toxicidad embriofetal (ver Datos). No se conocen los antecedentes de riesgo de defectos severos de nacimiento y abortos espontáneos, para la población indicada. En la población general de Estados Unidos, los antecedentes de riesgo de defectos severos de nacimiento y abortos espontáneos, en embarazos clínicamente reconocidos, es de 2 a 4 % y de 15 a 20% respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo materno y embriofetal asociado con la enfermedad

Las mujeres con enfermedad de Gaucher tipo 1 presentan un mayor riesgo de aborto espontáneo si no se tratan y controlan los síntomas antes de la concepción y durante el embarazo. El embarazo puede exacerbar los síntomas existentes de la enfermedad de Gaucher tipo 1 o provocar nuevas manifestaciones de la enfermedad. Estas manifestaciones pueden conducir a consecuencias adversas para el embarazo, incluida la hepatoesplenomegalia, que puede interferir con el crecimiento normal del feto, y la trombocitopenia, que puede ocasionar un aumento de sangrado y una posible hemorragia post-parto, que requiera una transfusión.

Datos

Datos de Animales

Se llevaron a cabo estudios de reproducción con taliglucerasa alfa administrada durante el período de organogénesis en ratas y conejas. En ratas, la dosis intravenosa de hasta 55 mg/kg/día (cerca de 5 veces la RHD de 60 unidades/kg según el área de superficie corporal) no causó efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal. En conejas, las dosis intravenosas de hasta 27,8 mg/kg/día (cerca de 5 veces la RHD de 60 unidades/kg según el área de superficie corporal) no mostraron toxicidad embriofetal alguna.

Lactancia

No existen datos de la presencia de taliglucerasa en la leche humana, efectos en el niño lactante y efectos de la producción de leche. Los beneficios de salud y de desarrollo de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre para UPLYSO y los efectos adversos potenciales en el niño lactante desde UPLYSO o de la condición materna subyacente.

Uso Pediátrico

La administración de UPLYSO para el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 1 está respaldada por evidencia de eficacia de ensayos adecuados y bien controlados de UPLYSO en adultos, con datos farmacodinámicos adicionales de 5 pacientes pediátricos y datos farmacocinéticos de 9 pacientes pediátricos que participaron en los ensayos clínicos (ver *Estudios Clínicos, Farmacología Clínica*).

Se incluyeron datos de 14 pacientes pediátricos en la evaluación de seguridad (ver *Reacciones Adversas*). No se cuenta con datos suficientes para informar la posología en pacientes menores de 4 años.

Los pacientes pediátricos presentaron una mayor frecuencia de vómitos durante el tratamiento con UPLYSO (4 de 9 pacientes sin tratamiento previo) que los adultos, y esto puede ser un síntoma de reacción de hipersensibilidad. Las frecuencias de otras reacciones adversas fueron similares entre pacientes pediátricos y adultos (ver *Reacciones Adversas*).

Uso Geriátrico

Durante los ensayos clínicos 8 pacientes de 65 años de edad o mayores fueron tratados con UPLYSO. Los ensayos clínicos de UPLYSO no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a pacientes más jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Ensayos Clínicos de UPLYSO como Tratamiento Inicial

- **Ensayo Clínico en Pacientes de 19 Años y Mayores**

En un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego de 9 meses, se evaluó la seguridad de UPLYSO en posologías de 30 unidades/kg (n= 16) o 60 unidades/kg (n= 16) semana de por medio en 32 pacientes adultos sin tratamiento previo (entre 19 y 74 años) con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Tabla 3: Reacciones Adversas en ≥ 5 de Pacientes Adultos sin Tratamiento Previo Tratados con UPLYSO

Término Preferido	Adultos sin Tratamiento Previo (N= 32)
	n (%)
Dolor de cabeza	6 (19)
Artralgia	4 (13)
Fatiga	3 (9)
Náuseas	3 (9)
Mareos	3 (9)
Dolor abdominal	2 (6)
Prurito	2 (6)
Rubefacción	2 (6)
Vómitos	2 (6)
Urticaria	2 (6)

- **Ensayo Clínico en Pacientes de 16 Años y Menores**

En un ensayo clínico aleatorizado de 12 meses, se evaluó la seguridad de UPLYSO en posologías de 30 unidades/kg (n= 4) o 60 unidades/kg (n= 5) semana de por medio en 9 pacientes pediátricos sin tratamiento previo (entre 2 y 13 años) con enfermedad de Gaucher tipo 1.

La reacción adversa más frecuente (≥ 10) fue vómitos, que se dio en 4 de 9 pacientes. Dos desarrollaron reacciones de hipersensibilidad; uno presentó vómito severo e inflamación gastrointestinal y 1 presentó irritación de garganta leve y molestia en el pecho. Ambos pacientes respondieron al tratamiento con antihistamínicos y continuaron el tratamiento con UPLYSO.

Ensayo Clínico en Pacientes que Cambiaron de Tratamiento con Imiglucerasa a UPLYSO

Se evaluó la seguridad de UPLYSO en 31 pacientes (26 adultos y 5 pediátricos), de entre 6 y 66 años, con enfermedad de Gaucher tipo 1 que habían recibido tratamiento previo con imiglucerasa por un mínimo de 2

años. Se administró UPLYSO durante 9 meses en la misma cantidad de unidades que la dosis previa de imiglucerasa de cada paciente.

Tabla 4: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de Pacientes que Cambiaron de Imiglucerasa a UPLYSO (luego de 9 meses de tratamiento)

Término Preferido	<u>Pacientes que Cambiaron de Imiglucerasa</u> (N= 31; 26 adultos y 5 niños) n (%)
Artralgia	4 (13)
Dolor de cabeza	4 (13)
Dolor en extremidad	3 (10)

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-fármaco (ADA) para UPLYSO. En ensayos clínicos de adultos sin tratamiento previo 17 (53%) de 32 pacientes desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO, y 2 (6%) de 32 pacientes dieron positivo en la prueba para ADA en el período inicial antes del tratamiento con UPLYSO. De los 17 pacientes que desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO, 6 (35%) desarrollaron reacciones de hipersensibilidad, 2 de los cuales cumplían con los criterios para anafilaxia. Dos de los 17 pacientes que desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO interrumpieron el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad, uno de los cuales había cumplido con los criterios para anafilaxia. De los 2 pacientes que dieron positivo en la prueba de ADA antes de iniciar el tratamiento con UPLYSO, un paciente desarrolló una reacción de hipersensibilidad durante la administración de la primera dosis de UPLYSO y se retiró del estudio. El segundo paciente no presentó ninguna reacción de hipersensibilidad.

En un ensayo clínico de pacientes pediátricos sin tratamiento previo, 2 (22%) de los 9 pacientes desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO, y uno de 9 pacientes dio positivo para ADA antes de iniciar la administración de UPLYSO. Dos de estos 3 pacientes presentaron reacciones de hipersensibilidad (1 que desarrolló ADA durante el tratamiento y luego dio negativo después de la semana 12 y 1 que dio positivo para ADA en el período inicial, y luego de la semana 8, dio negativo), y continuaron el tratamiento con UPLYSO. El tercer paciente que desarrolló ADA durante el tratamiento y que permaneció ADA positivo hasta la finalización del estudio en la semana 52, no presentó reacciones de hipersensibilidad.

En un ensayo clínico de 31 pacientes (26 adultos y 5 pediátricos) que pasaron del tratamiento con imiglucerasa al tratamiento con UPLYSO, 5 adultos (16%) desarrollaron ADA mientras recibían UPLYSO. Cuatro pacientes más (13%, 2 adultos y 2 niños) dieron positivo para la prueba de ADA en el período inicial, pero dieron negativo después de cambiar a UPLYSO; uno de estos paciente adultos desarrolló subsecuentemente ADA hacia UPLYSO. Dos pacientes adultos (1 que desarrolló ADA después del cambio y 1 que presentaba ADA en el período inicial) presentaron reacciones de hipersensibilidad. Ambos pacientes continuaron el tratamiento con UPLYSO.

No se entiende del todo la relación entre ADA y las reacciones de hipersensibilidad. El monitoreo de ADA con UPLYSO puede ser útil en pacientes positivos para ADA o en pacientes que han presentado reacciones de hipersensibilidad por UPLYSO u otros tratamientos de reemplazo de enzimas.

Veintinueve de los 30 pacientes adultos y pediátricos dieron positivo para ADA cuando se los analizó para determinar anticuerpos neutralizadores capaces de inhibir la actividad enzimática de UPLYSO. Se detectaron anticuerpos neutralizadores en 5 (17,2%) de 29 pacientes, 3 adultos sin tratamiento previo, 1 paciente pediátrico sin tratamiento previo y 1 adulto que recibía imiglucerasa y pasó a UPLYSO. Debido a la cantidad limitada de datos, no es posible determinar una relación entre la presencia de anticuerpos neutralizadores y la respuesta terapéutica con UPLYSO.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo utilizado para su detección y pueden ser influenciados por varios factores tales como: la metodología del ensayo, el manejo de muestras, el momento de recogida de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a UPLYSO con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede ser engañosa.

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron después del uso aprobado de UPLYSO en países en los que se comercializa. Como se informan estas reacciones de forma voluntaria en una población de tamaño desconocido, sumado a las reacciones obtenidas de estudios postcomercialización, no siempre es posible realizar un estimado confiable de la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema gastrointestinal: Vómitos, diarrea

Trastornos generales y del sitio de administración: Fatiga

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia (*vea Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Erupción de drogas fijas mediadas por inmunidad tipo III

Trastornos músculo-esqueléticos: Dolor de espalda

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Reacciones de Hipersensibilidad, Incluida Anafilaxia

Advierta a los pacientes y los cuidadores que pueden producirse reacciones relacionadas con la administración e infusión durante y después del tratamiento con UPLYSO, incluida la anafilaxia potencialmente mortal y reacciones de hipersensibilidad severas. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la anafilaxia y las reacciones de hipersensibilidad, y que busquen atención médica si aparecen signos y síntomas. Informe a los pacientes que deben ser re-evaluados cuidadosamente para el tratamiento con UPLYSO si se producen reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia. La reducción de la velocidad de infusión y/o el tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos o corticosteroides puede prevenir las reacciones posteriores (ver Advertencias y Precauciones Especiales).

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia con sobredosificación de UPLYSO.

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

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

CONSERVACIÓN

Conservar UPLYSO bajo refrigeración entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F). No congelar. Proteger de la luz.

Como UPLYSO no contiene conservante, el producto debe administrarse de inmediato una vez reconstituido. Si no es posible su administración inmediata, el producto reconstituido debe almacenarse por hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) al abrigo de la luz o hasta 4 horas entre 20 °C y 25 °C (68 °C y 77 °F) sin protección contra la luz. El producto diluido puede almacenarse por hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C (36 °C y 46 °F) al abrigo de la luz. El almacenamiento del producto reconstituido y del producto diluido no debe superar un total de 24 horas. No congele. Deseche el producto sin utilizar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

PRESENTACIONES

Envase conteniendo un frasco ampolla con polvo liofilizado para uso único.

Elaborado por: Wasserburger Arzneimittelwerk GmbH, Alemania o Pharmacia & Upjohn LLC, Kalamazoo, Estados Unidos.

Acondicionado por: Pharmacia & Upjohn Company LLC, Kalamazoo, Estados Unidos.

Fecha última revisión: _____

LLD: 20/Diciembre/2016

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

En Paraguay:

Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY

Mcal. López N° 3794 - Edificio Citicenter 4to. Piso. Asunción

D.T.: Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1.377

Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P.y B.S. Certificado N° 19253-01-EF

En caso de una sobredosis

Concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos. Tel. 220 418 Asunción. Paraguay.

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al Tel. (595 21) 6207711

En Uruguay:

"Importa y representa en Uruguay: Warner Lambert del Uruguay S.A. - Cebollatí 1474 of. 302 - Montevideo - DT: QF Laura Conti".