



**Título del Documento de:** Taliglucerasa alfa. Polvo liofilizado para infusión intravenosa.  
**Producto:** UPLYSO®  
**Fecha de CDS reemplazado:** 05 de junio de 2017  
**Fecha Efectiva:** 22 de agosto de 2019  
**Versión CDS:** 13.0

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

Taliglucerasa alfa 200 unidades polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cada frasco ampula /ampolla (vial) contiene 200 unidades\* de Taliglucerasa alfa\*\*.

Después de la reconstitución, la solución contiene 40 unidades de Taliglucerasa alfa por mL (200 unidades/5 mL).

\*Una unidad de actividad enzimática se define como la cantidad de enzimas que catalizan la hidrólisis de un micromol del sustrato sintético *para*-nitrofenil- $\beta$ -D-glucopiranosida (pNP-Glc) por minuto a 37°C.

\*\*La Taliglucerasa alfa es una forma recombinante de glucocerebrosidasa humana expresada en células en suspensión de la planta de zanahoria genéticamente modificada que de manera natural portan estructuras terminales de manosa para actuar sobre los macrófagos.

### Excipientes con efecto conocido

Un frasco ampula/ampolla (vial) contiene 0,3 mmol de sodio.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA.

Polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa.

La Taliglucerasa alfa es un polvo liofilizado blanco a blanquecino que puede formar una pasta.

## 4. DATOS CLÍNICOS.

Las manifestaciones de la enfermedad de Gaucher pueden incluir una o más de las siguientes manifestaciones: esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia, osteopatía.

### 4.1. Indicaciones Terapéuticas.

Taliglucerasa alfa para inyección es una enzima hidrolítica lisosomal específica de glucocerebrósido indicada para terapia enzimática sustitutiva a largo plazo para:

Indicación para adultos:

Terapia enzimática de reemplazo de largo plazo en adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo I.

Indicación pediátrica:

Pacientes pediátricos con manifestaciones viscerales y hematológicas de la enfermedad de Gaucher.

#### **4.2. Posología y método de administración.**

El tratamiento con Taliglucerasa alfa debe supervisarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con la enfermedad de Gaucher. La administración domiciliar bajo supervisión de un profesional de la salud puede considerarse únicamente en los pacientes que han tolerado las infusiones (ver sección **4.8 Efectos adversos**).

Posología.

Debido a la heterogeneidad y a la naturaleza multisistémica de la enfermedad de Gaucher, los ajustes de la dosis deben realizarse teniendo en cuenta las características de cada persona. Las necesidades de la dosis pueden aumentar o disminuir, con base en la obtención de las metas terapéuticas determinadas mediante evaluaciones regulares completas de las manifestaciones clínicas del paciente.

Pacientes adultos.

Dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante, las dosis iniciales de Taliglucerasa alfa en pacientes adultos varían entre 30 unidades/kg a 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas. Los estudios clínicos han evaluado la mediana de los rangos de dosis entre 9 unidades/kg a 67 unidades/kg cada dos semanas.

Si el médico lo considera apropiado, es posible realizar el cambio de una dosis estable de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que la dosis de Taliglucerasa alfa se inicie a la misma dosis que se tenía con Imiglucerasa.

Pacientes pediátricos.

La dosis inicial de Taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos varía entre 30 unidades/kg y 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas, dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante. Los estudios clínicos han evaluado dosis que varían entre 26 unidades/kg a 78 unidades/kg cada dos semanas (ver sección **4.9. Sobredosis**).

Si el médico lo considera apropiado, es posible realizar el cambio de una dosis estable de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que la dosis de Taliglucerasa alfa se inicie a la misma dosis que se tenía con Imiglucerasa.

Método de administración.

Después de la reconstitución y la dilución, la preparación se administra vía intravenosa mediante infusión durante un periodo de 60 a 120 minutos (ver sección **4.4. Advertencias y precauciones especiales de utilización**). La duración de la infusión puede ajustarse según lo tolere el paciente. Durante la administración la solución diluida debe filtrarse a través de un filtro en línea de 0.2 µm de

baja unión a proteínas. El volumen total de la solución de infusión debe administrarse durante un periodo no menor de 60 minutos.

El número de frascos ampola/ampolla (vial) de Taliglucerasa alfa necesarios para el paciente a la dosis recomendada se reconstituyen en agua estéril para inyección según las instrucciones. El medicamento reconstituido se combina y el volumen de la infusión se ajusta con solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) para un volumen total de 100 a 200 mL (ver sección 6.4. **Precauciones especiales de eliminación y otras de manipulación**). Esto debe considerarse cuando sea administrado a pacientes con dieta controlada de sodio.

Cada frasco ampola/ampolla (vial) de Taliglucerasa alfa es para un solo uso en un paciente.

Para instrucciones sobre reconstitución y dilución de Taliglucerasa alfa, ver sección 6.4 **Precauciones especiales de eliminación y otras de manipulación**.

#### Insuficiencia Renal o Hepática.

No se han llevado a cabo estudios de Taliglucerasa alfa en pacientes con enfermedad de Gaucher con disfunción renal o hepática.

#### Ancianos (>65 años).

Durante los estudios clínicos, 8 pacientes de 65 años o mayores fueron tratados con Taliglucerasa alfa. Este conjunto de datos limitados no indicó la necesidad de ajuste de la dosis en este grupo etario.

### **4.3. Contraindicaciones.**

Reacciones alérgicas severas a Taliglucerasa alfa o cualquiera de sus excipientes.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de utilización.**

#### Respuesta a anticuerpos.

Los pacientes han desarrollado anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) contra la Taliglucerasa alfa. La relevancia de los anticuerpos anti-Taliglucerasa alfa con respecto a los eventos adversos actualmente no es clara dado el número pequeño de pacientes evaluados hasta ahora en el programa clínico. Sin embargo, un análisis de la presencia de anticuerpos anti-Taliglucerasa alfa con los eventos adversos que pudieron estar relacionados con hipersensibilidad (ver sección 4.4. **Advertencias y precauciones especiales de utilización: Reacciones relacionadas con la infusión e hipersensibilidad**) demostró que más eventos fueron observados en pacientes que fueron positivos para anticuerpos IgG anti-Taliglucerasa alfa que en los pacientes que fueron negativos para anticuerpos IgG anti-Taliglucerasa alfa. Cuatro pacientes no tratados previamente (3 pacientes adultos y 1 paciente pediátrico) y un paciente adulto que se cambió desde Imiglucerasa fueron encontrados positivos para actividad neutralizante en un ensayo *in vitro*. (Ver sección 4.8 **Efectos Adversos**)

Los pacientes que desarrollan reacciones a la infusión o reacciones inmunes con el tratamiento con Taliglucerasa alfa deben controlarse con relación a la aparición de anticuerpos anti-fármaco ADA (*por sus siglas en inglés*) para Taliglucerasa alfa. Adicionalmente, los pacientes con reacciones inmunes a otras terapias de reemplazo enzimático que son cambiados a Taliglucerasa alfa deben controlarse para ADA a Taliglucerasa alfa.

#### Reacciones relacionadas con la infusión e hipersensibilidad.

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, por lo tanto, debe tenerse fácilmente disponible soporte médico apropiado cuando se administra Taliglucerasa alfa. Reacciones relacionadas con la infusión (definidas como la reacción que ocurre dentro de las 24 horas de la infusión) y reacciones de hipersensibilidad alérgicas se han reportado con Taliglucerasa alfa. Si ocurre una reacción alérgica severa, se recomienda la interrupción inmediata de la infusión de Taliglucerasa alfa. Los pacientes que experimentan reacciones relacionadas con la infusión o reacciones de hipersensibilidad pueden sin embargo usualmente manejarse de manera exitosa y continuar bajo terapia mediante la disminución de la velocidad de la infusión; mediante el tratamiento con medicamentos como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides y/o interrumpiendo y reiniciando el tratamiento con una velocidad de infusión menor. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticoesteroides puede prevenir las reacciones posteriores.

Este medicamento contiene sodio y se administra en solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Esto deberá tenerse en cuenta cuando se administra a pacientes bajo dieta hiposódica.

#### Alergia a las zanahorias.

La aparición de reacciones alérgicas a la Taliglucerasa alfa en pacientes con alergias conocidas a la zanahoria actualmente se desconoce y no se ha estudiado en ensayos clínicos por lo tanto debe tenerse precaución cuando se realice el tratamiento de estos pacientes. Si se presentan reacciones relacionadas con la infusión o hipersensibilidad, los pacientes deberán tratarse como se describió anteriormente.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

No se han realizado estudios de interacción.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.**

##### Embarazo.

Los estudios de reproducción de Taliglucerasa alfa se han realizado en ratas y conejos a dosis de hasta 5 veces la dosis máxima para los humanos en mg/m<sup>2</sup> y no se ha encontrado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño del feto debido a la administración de Taliglucerasa alfa (ver sección **5.3 Datos preclínicos de seguridad**). Sin embargo, no existe ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en los humanos, debe tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

##### Lactancia.

Se desconoce si la Taliglucerasa alfa se elimina en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, debe tenerse precaución cuando Taliglucerasa alfa se administra a mujeres en periodo de lactancia.

##### Fertilidad.

En los estudios en animales, la Taliglucerasa alfa no afectó la fertilidad, el desempeño de la reproducción o las características del esperma (ver sección **5.3 Datos preclínicos de seguridad**).

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.**

Como se ha reportado mareo en los ensayos clínicos con Taliglucerasa alfa, los pacientes deberán verificar la forma en que reaccionan a la Taliglucerasa alfa antes de conducir u operar maquinaria.

#### 4.8. Efectos adversos.

##### Resumen del perfil de seguridad.

La seguridad de la Taliglucerasa alfa se ha evaluado en más de 130 pacientes con la enfermedad de Gaucher; se utilizaron datos de 74 pacientes en ensayos clínicos controlados para determinar la frecuencia de reacciones adversas al fármaco (Tabla 1). La Taliglucerasa alfa se administró en una mediana de dosis de 9 unidades/kg a 78 unidades/kg de peso corporal cada dos semanas, por periodos de tratamiento de hasta 60 meses.

Los pacientes tenían entre 2 años y 85 años de edad al momento del primer tratamiento con Taliglucerasa alfa y se incluyeron tanto pacientes no tratados previamente como pacientes tratados previamente con Imiglucerasa.

Las reacciones adversas más serias en los pacientes en los ensayos clínicos fueron los eventos adversos inmunitarios de hipersensibilidad Tipo 1.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron dentro de las 24 horas de la infusión. Los síntomas más frecuentemente observados de las reacciones relacionadas con la infusión fueron: artralgias, cefalea, reacción relacionada con la infusión, vómito, hipersensibilidad, rubefacción, prurito, dolor en extremidades e hipertensión pulmonar. Otras reacciones a la infusión incluyeron diarrea, malestar en el pecho, sensación de calor, espasmos musculares, temblor, irritación de la garganta, eritema, sarpullido y dolor en el sitio de infusión.

Se ha establecido la seguridad de Taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos de 2 años a 16 años. Se reportó un evento adverso serio relacionado con el tratamiento en ensayos clínicos pediátricos; un paciente pediátrico de 8 años de edad experimentó una reacción adversa seria (gastroenteritis). No parece existir diferencia mayor en la frecuencia de las reacciones adversas en los pacientes pediátricos comparados con los pacientes adultos, con la excepción del vómito y el dolor abdominal que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos.

##### Lista tabulada de reacciones adversas.

Las reacciones adversas reportadas en pacientes con la enfermedad de Gaucher se presentan en la Tabla 1 (Todos los sujetos) y Tabla 2 (Sujetos Adultos).

<b>Tabla 1. Reacciones Adversas <sup>a</sup> (Todos los sujetos)*</b>	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacción Adversa</b>
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica**, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal <sup>a</sup> , náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Angioedema <sup>c**</sup> , Erupción, urticaria**, prurito <sup>b</sup> , eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el sitio de infusión, fatiga, edema periférico
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión
Laboratorio	Aumento de peso
<sup>a</sup> Dolor abdominal incluye dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior <sup>b</sup> Prurito incluye prurito generalizado <sup>c</sup> El angioedema incluye edema de párpado, angioedema, edema de labio, hinchazón del rostro, edema conjuntival, hinchazón ocular, hinchazón de labios, edema de la boca, lengua hinchada y edema laríngeo. *La frecuencia de las reacciones adversas al medicamento se calculó de los datos de todos los eventos por cualquier causa **RAM identificada después de la comercialización	

<b>Tabla 2. Reacciones Adversas <sup>a</sup> (Sujetos adultos) *</b>	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacción Adversa</b>
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica **, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal <sup>a</sup> , náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Angioedema <sup>c**</sup> , Erupción, urticaria**, prurito <sup>b</sup> , eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el sitio de infusión, fatiga, edema periférico
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión
Laboratorio	Aumento de peso
<sup>a</sup> Dolor abdominal incluye dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior <sup>b</sup> Prurito incluye prurito generalizado <sup>c</sup> El angioedema incluye edema de párpado, angioedema, edema de labio, hinchazón del rostro, edema conjuntival, hinchazón ocular, hinchazón de labios, edema de la boca, lengua hinchada y edema laríngeo. *La frecuencia de las reacciones adversas al medicamento se calculó de los datos de todos los eventos por cualquier causa **RAM identificada después de la comercialización	

En el programa clínico, las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron en la primera infusión (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización**).

### Inmunogenicidad.

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, los pacientes han desarrollado ADA IgG a Taliglucerasa alfa. En un estudio en pacientes adultos no tratados previamente con Terapia de reemplazo enzimático (ERT– por sus siglas en inglés), diecisiete de 32 pacientes (17 de 32, 53%) que recibieron Taliglucerasa alfa cada dos semanas desarrollaron ADA después del tratamiento (definida como ADA positiva en uno o más puntos del tiempo después del tratamiento). Dos pacientes adicionales fueron positivos para ADA al inicio del estudio, uno fue retirado después de desarrollar reacción alérgica con la primera dosis de Taliglucerasa alfa y el segundo paciente se volvió negativo para ADA a los 21 meses del tratamiento y permaneció negativo a partir de entonces al continuar con el tratamiento. En los pacientes pediátricos no tratados previamente con ERT, 2 de 11 (18%) pacientes desarrollaron ADA. Un paciente pediátrico no tratado previamente con ERT fue positivo para ADA al inicio del estudio, pero se volvió negativo para ADA después del tratamiento con Taliglucerasa alfa. En un estudio con pacientes adultos y pediátricos tratados previamente con ERT, (N=31; 26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) 5 pacientes adultos (16% de todos los pacientes) que fueron cambiados de tratamiento con Imiglucerasa a tratamiento con Taliglucerasa una vez cada dos semanas desarrollaron ADA después del cambio. Ninguno de los pacientes pediátricos tratados previamente con ERT desarrolló ADA después de cambiar del tratamiento con Imiglucerasa al tratamiento con Taliglucerasa alfa. En la población tratada previamente con ERT, dos pacientes adultos y dos pacientes pediátricos que cambiaron de Imiglucerasa fueron positivos para ADA al inicio, pero negativos después del tratamiento con Taliglucerasa alfa. Posteriormente, uno de estos adultos, tratados previamente con ERT, se volvió positivo para ADA después del tratamiento continuo. En total, 31 pacientes adultos y pediátricos resultaron positivos para ADA por taliglucerasa alfa. Actualmente no es clara la relevancia de los ADA para los eventos adversos (ver sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas**).

Treinta de 31 pacientes adultos y pediátricos, que previamente dieron positivo para ADA por la anti-taliglucerasa alfa, también fueron evaluados para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes en los ensayos de unión a receptores de manosa y actividad enzimática. Diecinueve (63%) de los 30 pacientes fueron positivos para los anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la unión al receptor de manosa de la taliglucerasa alfa. Ocho de estos 19 pacientes también fueron positivos para anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la actividad enzimática de la taliglucerasa alfa.

Se desconoce la importancia de estos hallazgos en este momento.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son muy dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo y pueden ser influidos por varios factores como: metodología del ensayo, manejo de las muestras, tiempo de toma de las muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, podría ser engañosa la comparación de la incidencia de anticuerpos para Taliglucerasa alfa con la incidencia de anticuerpos para otros productos.

### **4.9. Sobredosis.**

No existe experiencia con sobredosis de Taliglucerasa alfa. La dosis máxima de Taliglucerasa alfa en los estudios clínicos fue 78 unidades/kg de peso corporal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas.**

La Taliglucerasa alfa es una forma activa recombinante de la enzima lisosómica humana  $\beta$ -glucocerebrosidasa expresada en células de raíz de planta de zanahoria genéticamente modificada,

que crecen en un sistema biorreactor desechable. La  $\beta$ -Glucocerebrosidasa ( $\beta$ -D-glucosil-N-acilfosfingosina glucohidrolasa, E.C.3.2.1.45) es una enzima glucoproteica lisosómica que cataliza la hidrólisis de los glucocerebrósidos glucolípidos a glucosa y ceramida.

## **Estudios clínicos.**

### *Enfermedad de Gaucher Neuropática.*

Los pacientes con síntomas neurológicos severos y complejos fueron excluidos de los estudios clínicos; los pacientes pediátricos con parálisis oclomotora de evolución prolongada y/o mutaciones que sugieren enfermedad neuropática fueron incluidos en el programa de ensayos clínicos.

## **Población Adulta.**

### *Estudio en pacientes adultos no tratados previamente con terapia de reemplazo enzimático.*

Se evaluó la eficacia de Taliglucerasa alfa en un estudio que se llevó a cabo en 31 pacientes, de 18 años y mayores, con enfermedad de Gaucher.

Se llevó a cabo un estudio pivotal, multicéntrico, doble ciego, de asignación aleatoria de Fase III de 30 unidades/kg o 60 unidades/kg en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher que nunca se habían sometido a terapia de reemplazo enzimático. Se administraron infusiones intravenosas cada 2 semanas por 9 meses (38 semanas). Se evaluaron para eficacia treinta y un (31) pacientes tratados con 30 unidades/kg (n=15) o 60 unidades/kg (n=16). Quince (15) pacientes eran hombres. La edad promedio era de 36.1 años con un rango de 19 a 74 años.

Ambos grupos de dosificación demostraron una reducción estadísticamente significativa en el volumen del bazo en la visita del Mes 6 y en la visita del Mes 9 en comparación con los valores iniciales (30 unidades/kg, 22.21%; 60 unidades/kg, 29.94%; ambos  $p < 0.0001$ ) y (30 unidades/kg, 26.91%; 60 unidades/kg, 38.01%; ambos  $p < 0.0001$ ), respectivamente. Se observaron efectos similares para el aumento en la hemoglobina, la disminución del volumen hepático y el aumento del recuento plaquetario según puede observarse en la Tabla 3 a continuación.

**TABLA 3a: MEDIA DEL CAMBIO DESDE EL INICIO HASTA LOS 9 MESES DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO**

**1 NO TRATADOS PREVIAMENTE QUE INICIARON TERAPIA CON TALIGLUCERASA ALFA (Media con error estándar).**

Parámetro Clínico	Tiempo	30 unidades/kg (N=15)	60 unidades/kg (N=16)
		Media (EE) <sup>^</sup>	Media (EE)
Volumen del Bazo (%PC)*	Inicio	3.1 (0.4)	3.3 (0.7)
	Mes 9	2.2 (0.3)	2.1 (0.5)
	Cambio	-0.9 (0.1)	-1.3 (0.3)
Volumen del Bazo (MN)**	Inicio	15.4 (2.0)	16.7 (3.3)
	Mes 9	11.1 (1.7)	10.4 (2.4)
	Cambio	-4.5 (0.6)	-6.6 (1.4)
Hemoglobina (g/dL) <sup>#</sup>	Inicio	12.2 (0.5)	11.4 (0.6)
	Mes 9	14.0 (0.4)	13.6 (0.5)
	Cambio	1.6 (0.4)	2.2 (0.4)
Volumen del Hígado (%BW)	Inicio	4.2 (0.2)	3.8 (0.3)
	Mes 9	3.6 (0.2)	3.1 (0.2)
	Cambio	-0.6 (0.1)	-0.6 (0.1)
Volumen del Hígado (MN)	Inicio	1.7 (0.1)	1.5 (0.1)
	Mes 9	1.4 (0.1)	1.2 (0.1)
	Cambio	-0.2 (0.1)	-0.3 (0.0)
Recuento de Plaquetas (por mm <sup>3</sup> )	Inicio	75,320 (10,550)	65,038 (7,167)
	Mes 9	86,747 (13,165)	106,531 (13,303)
	Cambio	11,427 (5,219)	41,494 (11,766)

\* %PC = Porcentaje de Peso Corporal;

\*\* MN = Múltiplo del Normal;

# g/dL = Gramos por Decilitro;

<sup>^</sup> EE = Error Estándar

**Tabla 3b: MEDIA DEL CAMBIO DESDE EL INICIO HASTA LOS 9 MESES DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 NO TRATADOS PREVIAMENTE QUE INICIARON TERAPIA CON TALIGLUCERASA ALFA (Media con desviación estándar).**

Parámetro Clínico	Tiempo	30 unidades/kg (N= 15)	60 unidades/kg (N= 16)
		Media (SD) <sup>^</sup>	Media (SD)
Volumen del Bazo (%PC) <sup>*</sup>	Inicio	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 del Bazo (MN) <sup>**</sup>	Inicio	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)
Hemoglobina (g/dL) <sup>#</sup>	Inicio	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)
Volumen del Hígado (%BW)	Inicio	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 del Hígado (MN)	Inicio	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 (por mm <sup>3</sup> )	Inicio	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)

\* %PC = Porcentaje de Peso Corporal;

\*\* MN = Múltiplo del Normal;

# g/dL = Gramos por Decilitro;

<sup>^</sup> SD = Desviación estándar

Se evaluó el compromiso de la médula ósea antes del tratamiento y a los 9 meses en un subgrupo de 8 pacientes no tratados previamente utilizando la técnica de imagen de cambio químico cuantitativo que mide la fracción de grasa (Fg) en la médula ósea. Se observaron mejorías en todos los pacientes. Adicionalmente, 3 de 5 pacientes con mediciones iniciales bajas menores de 0.23 (umbral asociado con aumento del riesgo de complicaciones óseas) mejoraron a niveles que se correlacionan con un menor riesgo.

Veintiséis de los 31 pacientes en el ensayo clínico de 9 meses continuaron el tratamiento con Taliglucerasa alfa en ensayos de extensión. La duración total del estudio combinado con Taliglucerasa alfa fue de 60 meses; los primeros 24 meses se realizó como un ensayo doble ciego y los 36 meses restantes como un ensayo abierto. Veintiséis pacientes completaron 24 meses, 23 completaron 36 meses y 17 completaron los 60 meses. Los datos que aparecen a continuación son los cambios en los parámetros clínicos para el fragmento doble ciego del ensayo de extensión (desde el periodo inicial al Mes 24) para los grupos con dosis de 30 unidades/kg (n=12) y 60 unidades/kg (n=14), respectivamente: el volumen medio (DE) del bazo expresado como %PC disminuyó 1.4 (0.6) y 2.0 (2.0), y en MN disminuyó 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 expresado como %PC disminuyó 1.1 (0.5) y 1.0 (0.7), y en MN disminuyó 0.4 (0.2) y 0.4 (0.3); y el recuento de plaquetas aumentó 28,433 (31,996) y 72,029 (68,157)/mm<sup>3</sup>. Los pacientes en el fragmento abierto de los ensayos de extensión demostraron mejoras continuas en estos parámetros clínicos a lo largo de los 60 meses totales de tratamiento.

### Estudio en pacientes adultos que cambiaron de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa.

Se realizó un estudio multicéntrico, abierto, de un sólo grupo en pacientes adultos clínicamente estables con enfermedad de Gaucher tratados con Imiglucerasa y que se cambiaron a Taliglucerasa alfa a la misma dosis que la dosis previa de Imiglucerasa. Se inscribieron veintiseis pacientes adultos y 25 completaron 9 meses de tratamiento con infusiones de Taliglucerasa alfa cada 2 semanas. Las dosis oscilaron entre 9 unidades/kg y 60 unidades/kg con una media de 28.8 unidades/kg. El rango de edad fue de 18 a 66 años; 14 pacientes eran hombres y 12 mujeres. Los volúmenes de los órganos permanecieron estables. La media del volumen del bazo fue 822 mL al inicio y 749 mL en el Mes 9, que corresponden a volúmenes del bazo de 5,5 MN (múltiplos del normal) al inicio y 5,1 MN al Mes 9. La mediana del volumen del bazo fue de 814 mL al inicio del estudio y de 697mL después de 9 meses, que corresponde a la mediana de los volúmenes del bazo de 4.3 MN al inicio y 3.5 MN en el Mes 9. Las medias de los volúmenes del hígado fueron 1857 mL al inicio y 1786 mL después de 9 meses, correspondiente a volúmenes de hígado de 1.0 MN al inicio y 0.9 MN a los 9 meses. Las medianas de los volúmenes del hígado fueron 1816 mL y 1801 mL al inicio y a los 9 meses, correspondientes a volúmenes del hígado de 0.9 MN al inicio y 0.9 MN a los 9 meses. Los parámetros hematológicos también fueron estables. La media de la hemoglobina fue 13.5 g/dL al inicio y 13.3 g/dL después de 9 meses y la media de los recuentos plaquetarios fue 160,447/mm<sup>3</sup> al inicio y 157,920/mm<sup>3</sup> después de 9 meses. La mediana de los niveles de hemoglobina fue de 13.6 g/dL tanto al inicio del estudio como después de 9 meses, y la mediana de los recuentos plaquetarios fue de 163,167/mm<sup>3</sup> y 159,000/mm<sup>3</sup> al inicio del estudio y después de 9 meses, respectivamente.

Dieciocho de los 26 pacientes adultos que completaron el ensayo clínico de 9 meses continuaron el tratamiento con Taliglucerasa alfa en un ensayo de extensión. Los 5 pacientes pediátricos continuaron en un estudio de extensión por separado. Diez pacientes adultos completaron 36 meses de tratamiento. En el mes 36, los cambios en los parámetros clínicos desde el inicio para los pacientes adultos fueron: media (DE) del volumen del bazo en %PC -0.3 (0.5), y en MN -1.3 (2.3); media del volumen del hígado en %PC 0.0 (0.4), en MN 0.0 (0.2); recuento de plaquetas -3800 (33,920)/mm<sup>3</sup>; y hemoglobina -0.2 (0.9) g/dL

### Datos combinados de pacientes adultos y pediátricos que cambiaron de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa.

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo en pacientes clínicamente estables con enfermedad de Gaucher tratados con Imiglucerasa y que cambiaron a Taliglucerasa alfa manteniendo la misma dosis. Se inscribieron veintiseis pacientes adultos y cinco pacientes pediátricos y 30 de ellos completaron los 9 meses de tratamiento con infusiones de Taliglucerasa alfa cada 2 semanas. La dosis osciló de 9 unidades/kg a 60 unidades/kg con una media de 31 unidades/kg. El rango de edad fue de 6 a 66 años; 17 pacientes eran hombres y 14 eran mujeres. Los volúmenes de los órganos se mantuvieron estables. La media del volumen del bazo fue 721 mL al inicio del estudio y 655 mL en el Mes 9, que corresponden a los volúmenes del bazo de 5.2 MN (múltiplos de lo normal) al inicio y de 4.8 MN en el Mes 9. La mediana del volumen del bazo fue de 534 mL al inicio del estudio y 433 mL después de 9 meses, que corresponde a la mediana de los volúmenes del bazo de 4.1 MN al inicio y 3.5 MN en el Mes 9. La media del volumen del hígado fue 1766 mL al inicio del estudio y 1716 mL después de 9 meses, que corresponden a volumen medio del hígado de 1.0 MN al inicio y 1.0 MN en el Mes 9. La mediana de los volúmenes del hígado fueron 1689 mL y 1721 mL al inicio y a los 9 meses, que corresponden a volúmenes de hígado de 1.0 MN al inicio y 0.9 MN en el Mes 9. Los parámetros hematológicos también se mantuvieron estables. La media de la hemoglobina fue de 13.5 g/dL al inicio y 13.4 g/dL después de 9 meses, y la media del recuento de plaquetas fue de 161,37/mm<sup>3</sup> al inicio y 161,167/mm<sup>3</sup> después de 9 meses. La mediana de los niveles de hemoglobina fue 13.6 g/dL al inicio y 13.7 g/dL después de 9 meses, y la mediana

del recuento de plaquetas de 161,917/mm<sup>3</sup> y 169,500/mm<sup>3</sup> al inicio y después de 9 meses, respectivamente.

### **Población Pediátrica.**

La eficacia de Taliglucerasa alfa se ha establecido en pacientes entre 2 y 16 años de edad. La utilización de Taliglucerasa alfa en este grupo etario está respaldada por evidencia obtenida de estudios adecuados y bien controlados con Taliglucerasa alfa en 16 pacientes pediátricos: 11 pacientes fueron pacientes no tratados previamente y cinco eran pacientes cambiados de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa.

#### *Estudio en pacientes pediátricos que cambiaron de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa.*

Se incluyeron cinco pacientes que cambiaron de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa y que completaron el estudio. Las medianas de las dosis variaron entre 26 unidades/kg y 60 unidades/kg. El intervalo de edad fue 6 años a 16 años; 3 pacientes eran hombres y 2 eran mujeres. Los volúmenes de los órganos permanecieron estables. Los volúmenes medios del bazo fueron 313 mL y 4.1 MN al inicio y 276 mL y 3.3 MN a los 9 meses (las medianas de los valores para el bazo fueron 324 mL y 3.1 MN al inicio y 256 mL y 2.5 MN a los 9 meses). Los volúmenes medios del hígado fueron 1346 mL y 1.3 MN al inicio y 1393 mL y 1.2 MN a los 9 meses; las medianas para los valores del hígado fueron 1243 mL and 1.1 MN al inicio y 1305 mL y 1.1 MN a los 9 meses. Los parámetros hematológicos también fueron estables. La hemoglobina media fue 13.5 g/dL al inicio y 13.9 g/dL después de 9 meses; la mediana de los valores fue 13.4 y 14.3 g/dL al inicio y a los 9 meses, respectivamente. El conteo medio de plaquetas fue 164,587/mm<sup>3</sup> al inicio y 177,400/mm<sup>3</sup> después de 9 meses; la mediana de los valores fue 146,500 y 200,000/mm<sup>3</sup> al inicio y a los 9 meses, respectivamente.

Los cinco pacientes pediátricos en el ensayo clínico de 9 meses continuaron el tratamiento con taliglucerasa alfa en un ensayo de extensión para un tratamiento con una duración total de 33 meses. Los cinco pacientes completaron 24 meses y 2 pacientes completaron 33 meses. Los datos que aparecen a continuación son los cambios en los parámetros clínicos al mes 33 (n=2): el volumen medio (DE) del bazo expresado como %PC fue estable 0.0 (0.0) y en MN disminuyó 0.1 (0.0); la hemoglobina aumentó 0.5 (0.5) g/dL; el volumen del hígado expresado como %PC disminuyó 0.2 (0.0) y en MN disminuyó 0.1 (0.0); y el recuento de plaquetas aumentó 4,700 (13,152)/mm<sup>3</sup>

#### *Estudio en pacientes pediátricos no tratados previamente con terapia enzimática sustitutiva.*

Se realizó un estudio pivotal, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado de Fase III con 30 o 60 unidades/kg en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher no tratados previamente con terapia enzimática de reemplazo. Las infusiones intravenosas fueron administradas cada 2 semanas durante 12 meses. Once pacientes fueron incluidos y todos los 11 completaron el estudio, se trataron con 30 unidades/kg (n=6) o 60 unidades/kg (n=5) y fueron evaluados para eficacia. Ocho pacientes eran hombres y la edad varió entre 2 años y 14 años.

Ambos grupos de dosis demostraron un aumento estadísticamente significativo en la hemoglobina con respecto al inicio (Taliglucerasa alfa 30 unidades/kg, 11.3 g/dL; Taliglucerasa alfa 60 unidades/kg, 10.6 g/dL) en el Mes 12 (Taliglucerasa alfa 30 unidades/kg, 12.7 g/dL, aumento de 13.8%; 60 unidades/kg (12.2 g/dL, aumento de 15.8%). La hemoglobina aumentó a 19.4% (Taliglucerasa alfa 30 unidades/kg) y 16.9% (Taliglucerasa alfa 60 unidades/kg) en los pacientes con anemia al inicio del estudio.

Efectos similares fueron observados para la disminución del volumen del bazo, la disminución del volumen del hígado y el aumento del conteo de plaquetas como se observa en la Tabla 4.

**Tabla 4a: MEDIA DEL CAMBIO DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS DESDE EL INICIO DEL ESTUDIO HASTA LOS 12 MESES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER NO TRATADOS PREVIAMENTE QUE INICIARON TERAPIA CON TALIGLUCERASA ALFA (media con error estándar).**

Parámetro Clínico	Tiempo	30 unidades/kg (N=6)	60 unidades/kg (N=5)
		Media (EE) <sup>^</sup>	Media (EE)
Hemoglobina (g/dL) <sup>#</sup>	Inicio	11.3 (0.7)	10.6 (0.6)
	Mes 12	12.7 (0.5)	12.2 (0.5)
	Cambio	1.4 (0.5)	1.6 (0.3)
Conteo de Plaquetas (por mm <sup>3</sup> )	Inicio	162,667 (29,328)	99,600 (19,185)
	Mes 12	208,167 (37,047)	172,200 (39,932)
	Cambio	45,500 (21,590)	72,600 (26,474)
Volumen del Bazo (%PC) <sup>*</sup>	Inicio	4.4 (1.0)	5.9 (2.2)
	Mes 12	2.8 (0.7)	2.6 (0.6)
	Cambio	-1.6 (0.5)	-3.3 (1.5)
Volumen del Bazo (MN) <sup>**</sup>	Inicio	22.2 (5.0)	29.4 (10.8)
	Mes 12	14.0 (3.5)	12.9 (3.2)
	Cambio	-8.2 (2.6)	-16.5 (7.7)
Volumen del Hígado (%PC)	Inicio	4.5 (0.6)	5.6 (0.5)
	Mes 12	3.8 (0.4)	4.2 (0.3)
	Cambio	-0.7 (0.2)	-1.4 (0.3)
Volumen del Hígado (MN)	Inicio	1.8 (0.2)	2.2 (0.2)
	Mes 12	1.5 (0.2)	1.7 (0.1)
	Cambio	-0.3 (0.1)	-0.6 (0.1)

\* %PC = Porcentaje de peso corporal;

\*\* MN = Múltiplo del normal;

# g/dL = Gramos por decilitro;

<sup>^</sup> EE = Error estándar.

**Tabla 4b: MEDIA DEL CAMBIO DE LOS PÁRAMETROS CLÍNICOS DESDE EL INICIO DEL ESTUDIO HASTA LOS 12 MESES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER NO TRATADOS PREVIAMENTE QUE INICIARON TERAPIA CON TALIGLUCERASA ALFA (media con desviación estándar).**

Parámetro Clínico	Tiempo	30 unidades/kg (N=6)	60 unidades/kg (N=5)
		Media (SD) <sup>^</sup>	Media (SD)
Hemoglobina (g/dL) <sup>#</sup>	Inicio	11.3 (1.7)	10.6 (1.4)
	Mes 12	12.7 (1.2)	12.2 (1.1)
	Cambio	1.4 (1.3)	1.6 (0.7)
Conteo de Plaquetas	Inicio	162,667 (71,838)	99,600 (42,899)
	Mes 12	208,167 (90,747)	172,200 (89,290)

(por mm <sup>3</sup> )	Cambio	45,500 (52,884)	72,600 (59,197)
Volumen del Bazo (%PC)*	Inicio	4.4 (2.4)	5.9 (4.9)
	Mes 12	2.8 (1.7)	2.6 (1.4)
	Cambio	-1.6 (1.3)	-3.3 (3.4)
Volumen del Bazo (MN)**	Inicio	22.2 (12.1)	29.4 (24.3)
	Mes 12	14.0 (8.6)	12.9 (7.2)
	Cambio	-8.2 (6.4)	-16.5 (17.1)
Volumen del Hígado (%PC)	Inicio	4.5 (1.4)	5.6 (1.2)
	Mes 12	3.8 (1.0)	4.2 (0.6)
	Cambio	-0.7 (0.4)	-1.4 (0.7)
Volumen del Hígado (MN)	Inicio	1.8 (0.5)	2.2 (0.5)
	Mes 12	1.5 (0.4)	1.7 (0.3)
	Cambio	-0.3 (0.2)	-0.6 (0.3)

\* %PC = Porcentaje de peso corporal;

\*\* MN = Múltiplo del normal;

# g/dL = Gramos por decilitro;

^SD = Desviación Estándar.

Los parámetros auxológicos para la cohorte pediátrica incluyen estatura, velocidad de crecimiento y peso, como se observa en la Tabla 5 todos mejoraron con la terapia con Taliglucerasa alfa.

**TABLA 5a: DATOS AUXOLÓGICOS PEDIÁTRICOS (media con error estándar).**

Parámetro Clínico	Punto del Tiempo	30 unidades/kg (N=6)	60 unidades/kg (N=5)
Estatura (cm)	Inicio (Media (EE)*)	129.3 (8.9)	107.8 (6.4)
	Mes 12 (Media (EE))	134.4 (8.5)	115.7 (6.2)
	% Cambio (EE)	4.2 (0.9)	7.6 (1.0)
Velocidad de Crecimiento (cm/año)	Mes 12 (Media (EE))	5.1 (0.9)	8.0 (0.6)
Peso (kg)	Inicio (Media (EE))	27.9 (4.3)	17.7 (2.1)
	Mes 12 (Media (EE))	30.3 (4.3)	20.4 (2.7)
	% Cambio (EE)	9.6 (2.9)	14.7 (2.5)

\*EE= Error Estándar

**TABLA 5b: DATOS AUXOLÓGICOS PEDIÁTRICOS (media con desviación estándar).**

Parámetro Clínico	Punto del Tiempo	30 unidades/kg (N= 6)	60 unidades/kg (N= 5)
Estatura (cm)	Inicio (Media (SD)*)	129.3 (21.7)	107.8 (14.3)
	Mes 12 (Media (SD))	134.4 (20.8)	115.7 (13.9)
	% Cambio (SD)	4.2 (2.2)	7.6 (2.1)
Velocidad de Crecimiento (cm/año)	Mes 12 (Media (SD))	5.1 (2.2)	8.0 (1.3)
Peso (kg)	Inicio (Media (SD))	27.9 (10.5)	17.7 (4.8)
	Mes 12 (Media (SD))	30.3 (10.5)	20.4 (6.0)
	% Cambio (SD)	9.6 (7.0)	14.7 (5.7)

\*SD= Desviación Estándar

Diez de los 11 pacientes pediátricos en el ensayo clínico de 12 meses continuaron el tratamiento con taliglucerasa alfa en un ensayo de extensión para un tratamiento con una duración total de 36 meses; los primeros 24 meses se realizó como un ensayo doble ciego, mientras que los 12 meses restantes se realizó como ensayo abierto. Los diez pacientes completaron 24 meses y 9 de estos completaron los 36 meses. Los datos que aparecen a continuación son los cambios en los parámetros clínicos para el fragmento de doble ciego (desde el periodo inicial al Mes 24) para los grupos con dosis de 30 unidades/kg (n=5) y 60 unidades/kg (n=5), respectivamente: el volumen medio (DE) del bazo expresado como %PC disminuyó 3.3 (1.0) y 5.0 (4.5), y en MN disminuyó 16.5 (4.9) y 24.8 (22.7); la hemoglobina aumentó 1.9 (0.9) y 2.2 (1.4) g/dL; el volumen del hígado expresado como %PC disminuyó 1.5 (0.5) y 2.1 (0.9) y en MN disminuyó 0.6 (0.2) y 0.8 (0.3); y el recuento de plaquetas aumentó 25,600 (38,253) y 93,200 (38,206)/mm<sup>3</sup>. Los pacientes en el fragmento abierto demostraron mejoras continuas en estos parámetros clínicos a lo largo de los 36 meses totales de tratamiento.

### **Población geriátrica.**

Los estudios clínicos de Taliglucerasa alfa no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 o más años de edad para determinar si respondían de manera diferente a las personas más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes.

### **Impacto de los Anticuerpos Anti-Fármaco sobre la Eficacia.**

Actualmente no es clara la relevancia de los ADA para la respuesta terapéutica (ver también la sección **4.8. Efectos adversos**).

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas.**

#### **Farmacocinética clínica.**

##### Población adulta.

En los pacientes con la enfermedad de Gaucher, la Taliglucerasa alfa se elimina rápidamente después de la infusión intravenosa. Después de la infusión intravenosa durante 60 a 120 minutos a una dosis de 30 unidades/kg y 60 unidades/kg, la mediana de la vida media de eliminación es 18.9 a 28.7 minutos, respectivamente. Después de la administración continua una vez cada dos semanas, no existió ninguna indicación clara de acumulación. En estado estable, la mediana de ABC<sub>0-t</sub> (exposición) es 1,989 ng.h/mL y 6,751 ng.h/mL, respectivamente, después de dosis de 30 unidades/kg y 60 unidades/kg en la Semana 38, que parece sugerir un aumento más que proporcional a la dosis en la ABC<sub>0-t</sub>. No se observaron diferencias de relevancia clínica relacionadas con el sexo en la exposición.

Después de una única dosis los valores de la mediana de la depuración sistémica (CL) fueron aproximadamente 30.5 L/h y 18.5 L/h para las dosis de 30 unidades/kg y de 60 unidades/kg, respectivamente. Los valores de la mediana del volumen de distribución durante la fase de eliminación (V<sub>z</sub>) oscilaron de 12.6 a 13.9 L. La mediana del volumen de distribución en el estado estable (V<sub>ss</sub>) osciló de 7.30 a 11.7 L para ambos grupos de dosis.

##### Población Pediátrica

La farmacocinética de Taliglucerasa alfa se evaluó en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher. Después de dosis repetidas de infusión IV de 30 y 60 unidades/kg de Taliglucerasa alfa

durante aproximadamente 100 minutos en pacientes pediátricos, la mediana de la vida media de eliminación de Taliglucerasa alfa fue 31.9 minutos (intervalo: 12.9 a 56.8) y 32.5 minutos (intervalo: 18.0 a 42.9), respectivamente. La mediana de la depuración sistémica (CL) fue 27.4 L/h (intervalo: 10.9 a 37.8) para 30 unidades/kg y 15.8 L/h (intervalo: 11.7 a 24.9) para 60 unidades/kg. La mediana del estado estable de  $ABC_{0-t}$  fue 1,491 ng.h/mL (intervalo: 527 a 1,932) para 30 unidades/kg y 2,969 ng.h/mL (intervalo: 1,593 a 4,256) para 60 unidades/kg.

La mediana de la vida media de eliminación observada para Taliglucerasa alfa después de administraciones repetidas en pacientes pediátricos parece ser similar a la de los adultos (es decir, mediana: 18.9 minutos con un intervalo de 9.20 a 57.9 en la Semana 38 para 30 unidades/kg y 28.7 minutos con un intervalo entre 11.3 y 104 en la Semana 38 para 60 unidades/kg). La mediana de la CL después de administraciones repetidas en pacientes pediátricos también parece ser similar a la de los adultos (es decir, media: 30.5 L/h con un intervalo de 6.79 a 68.0 en la Semana 38 para 30 unidades/kg y 18.5 L/h con un intervalo de 6.25 a 37.9 en la Semana 38 para 60 unidades/kg). Los valores de  $ABC_{0-t}$  en pacientes pediátricos fueron menores que aquellos observados en pacientes adultos (es decir, mediana de  $ABC_{0-t}$  1,989 ng.h/mL con un rango de 1,002 a 9,546 en la semana 38 para 30 unidades/kg y 6,751 ng.h/mL con un rango de 2,545 a 20,496 en la semana 38 para 60 unidades/kg), debido a la dosis basada en el peso de Taliglucerasa alfa y a los pesos corporales bajos en los pacientes pediátricos.

### **5.3. Datos preclínicos de seguridad.**

Los datos preclínicos no revelan peligros especiales para los humanos con base en el análisis de datos de los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis única o dosis repetida y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Los estudios de desarrollo pre y posnatal no se han realizado con Taliglucerasa alfa.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS.**

### **6.1. Incompatibilidades.**

Debido a la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los indicados en la sección **6.3. Precauciones especiales de eliminación y otras de manipulación.**

### **6.2. Precauciones especiales de almacenamiento.**

#### Solución reconstituida:

El producto reconstituido con agua para inyección es estable por hasta 24 horas almacenado entre 2 °C a 8 °C protegido de la luz, de lo contrario utilizar inmediatamente y desechar el sobrante.

#### Solución diluida para infusión:

El producto reconstituido y diluido con agua para inyección es estable por hasta 24 horas almacenado entre 2 °C a 8 °C protegido de la luz, de lo contrario utilizar inmediatamente y desechar el sobrante.

### **6.3. Precauciones especiales de eliminación y otras de manipulación.**

Cada frasco ampula (vial) de Taliglucerasa alfa es de único uso.

Para permitir la administración exacta del medicamento, cada frasco ampula (vial) contiene un exceso de llenado del 6% (12 unidades).

El polvo para concentrado para solución para infusión debe reconstituirse con agua estéril para inyección, diluirse inmediatamente con solución para infusión de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) y administrarse luego mediante infusión intravenosa. Debe determinarse el número de frascos ampola (viales) a reconstituir con base en el peso corporal y el régimen de dosificación de cada paciente. Los frascos ampola (viales) se deben retirar del refrigerador una hora antes del momento previsto de reconstitución.

Utilice técnica aséptica.

### Reconstitución

Cada frasco ampola (vial) para inyección se debe reconstituir con 5,1 mL de agua estéril para inyección. El agua para inyección se debe agregar lentamente para minimizar la formación de burbujas de aire y para garantizar una mezcla apropiada del producto. El volumen reconstituido es 5,3 mL. Mezcle los frascos ampola (viales) suavemente. NO AGITE. Después de la reconstitución la solución es un líquido claro e incoloro, esencialmente libre de partículas visibles. La solución reconstituida debe ser diluida adicionalmente. Antes de la dilución adicional, inspeccione visualmente la solución reconstituida de cada frasco para determinar si existen partículas suspendidas y decoloración. No utilice frascos ampola (viales) que presenten decoloración o que contengan partículas extrañas suspendidas.

Después de la reconstitución, diluya rápidamente la solución del producto y deseche el frasco ampola (vial). No almacenar los frascos (viales) no utilizados para utilizaciones posteriores.

### Dilución

La solución reconstituida contiene 40 unidades de Taliglucerasa alfa por mL. El volumen reconstituido permite extracción exacta de 5.0 mL (igual a 200 unidades) de cada frasco ampola (vial). Deberá extraer 5,0 mL de la solución reconstituida de cada frasco y combinar los volúmenes extraídos dentro de una bolsa de infusión estéril.

Posteriormente diluya el volumen combinado con solución para infusión del cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) para un volumen total de 100 mL a 200 mL. Mezcle suavemente la solución para infusión. Ya que ésta es una solución proteica, ocasionalmente ocurre una ligera floculación (descrita como partículas o fibras proteínicas translúcidas) después de la dilución. Durante la administración la solución diluida debe filtrarse a través de un filtro de baja unión a proteínas de 0,2 µm en línea.

Se recomienda que la solución diluida se administre tan pronto como sea posible después de la dilución y se suministre la infusión como se describe en la sección **4.2 Posología y método de administración**. Los parámetros de estabilidad en uso se describen en la sección **6.2. Precauciones especiales de almacenamiento** .

El producto no utilizado deberá desecharse de acuerdo con los requisitos locales.