



Se pueden realizar ajustes de la dosis con base en el logro y mantenimiento de las metas terapéuticas de cada paciente [ver *Estudios Clínicos*]. Los estudios clínicos han evaluado dosis entre 11 Unidades/kg y 73 Unidades/kg administradas semana por medio.

Instrucciones de Preparación

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

Cada vial de UPLYSO proporciona 200 unidades de taliglucerasa alfa y está diseñado para un único uso. No utilice el vial más de una vez. Los pasos de reconstitución y dilución deben realizarse utilizando técnicas asépticas.

UPLYSO debe reconstituirse con Agua Estéril para Inyección y diluirse con Cloruro de Sodio para Inyección 0,9%, USP, para un volumen final de 100 mL a 200 mL, y administrarse mediante perfusión intravenosa.

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

- a. Determine el número de viales a reconstituir con base en el 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 viales = Dosis Total en unidades dividida por 200 unidades/vial
 - (3) Redondee al siguiente vial completo.
- b. Retire del refrigerador el número necesario de viales. No deje estos viales a temperatura ambiente durante más de 24 horas antes de la reconstitución. No caliente los viales ni los coloque en el microondas.
- c. Reconstituya cada vial de UPLYSO con 5,1 mL de Agua Estéril para Inyección para obtener un producto reconstituido con una concentración de 40 unidades/mL y un volumen de extracción de 5 mL. Una vez realizada la reconstitución, mezcle suavemente los viales. NO LOS AGITE. Antes de la dilución adicional, inspeccione visualmente la solución en los viales; la solución deberá ser transparente e incolora. No la utilice si presenta decoloración o si están presentes partículas suspendidas.
- d. Extraiga la dosis calculada de medicamento del número apropiado de viales y diluya con Cloruro de Sodio para Inyección de 0,9%, USP, para un volumen final de 100 mL a 200 mL.
 - i. Para pacientes pediátricos, debe usarse un volumen final de 100 a 120 mL.
 - ii. Para pacientes adultos, debe 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, el volumen final no debería exceder los 200 mL.
- e. Mezcle suavemente. NO LOS AGITE. Debido a que es una solución de proteínas, ocasionalmente después de la dilución se presenta floculación leve (descrita como fibras traslucidas).



Instrucciones de Administración:

Luego de la reconstitución y dilución, la preparación debe administrarse vía perfusión intravenosa y filtrarse a través de un filtro en línea de baja unión de proteínas de 0,2 µm.

- Para pacientes pediátricos: una tasa de perfusión inicial de 1 mL/minuto debe usarse. Luego de establecida la tolerabilidad a UPLYSO, la tasa de perfusión puede incrementarse, pero no debe exceder la tasa máxima de perfusión recomendada de 2 mL/minuto. El volumen total de perfusión debe ser entregado en un mínimo de 60 minutos.
- Para pacientes adultos: una tasa de perfusión inicial de 1,2 mL/minuto debe usarse. Luego de establecida la tolerabilidad a UPLYSO, la tasa de perfusión puede incrementarse, pero no debe exceder la tasa máxima de perfusión recomendada de 2,2 mL/minuto. El volumen total de perfusión debe ser entregado en un mínimo de 60 minutos.

Como UPLYSO no contiene preservantes, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez se haya reconstituido. Si no es posible la utilización inmediata, el producto reconstituido o diluido puede almacenarse hasta por 18 horas a 2 a 8°C. No congelar. Proteger de la luz. Desechar el producto no utilizado.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para inyección, 200 unidades en frasco ampolla.

4. CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Reacciones de Hipersensibilidad incluyendo Anafilaxia

Reacciones de hipersensibilidad, entre ellas anafilaxia, han ocurrido en algunos pacientes tratados con UPLYSO. En ensayos clínicos 2 de 72 (3%) pacientes tratados con UPLYSO experimentaron signos y síntomas consistentes con anafilaxia. Los signos y síntomas en estos pacientes incluyeron urticaria, hipotensión, enrojecimiento, sibilancia, opresión en el pecho, náusea, vómitos y mareos. Estas reacciones ocurrieron durante la perfusión con UPLYSO.

En ensayos clínicos con UPLYSO, 21 de 72 (29%) pacientes experimentaron reacciones de hipersensibilidad, entre ellas anafilaxia. Los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad incluyeron prurito, angioedema, enrojecimiento, eritema, erupción, náusea, vómitos, tos, opresión en el pecho e irritación de la garganta. Estas reacciones ocurrieron hasta 3 horas después del comienzo de la perfusión. *[ver Reacciones Adversas]*

Dado el potencial de reacción anafiláctica, se debe contar con apoyo médico apropiado al momento de administrar UPLYSO.

Observe de cerca a los pacientes por un período de tiempo apropiado luego de la administración de UPLYSO, teniendo en cuenta el tiempo de aparición de anafilaxia observado en los ensayos clínicos. Informe a los pacientes de los signos y síntomas de anafilaxia, e instrúyalos sobre buscar cuidado



médico inmediato de ocurrir esos signos y síntomas. En el caso de que ocurriera anafilaxia, UPLYSO debe ser inmediatamente discontinuado, e iniciarse el tratamiento médico apropiado.

El manejo de las reacciones de hipersensibilidad deberá basarse en la severidad de la reacción e incluir la disminución de la velocidad o interrupción temporal de la perfusión, o administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides para reacciones leves.

El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticoesteroides puede prevenir las reacciones de hipersensibilidad posteriores. Los pacientes no fueron premedicados rutinariamente antes de la perfusión de UPLYSO durante los estudios clínicos. Si ocurren reacciones de hipersensibilidad severas, detenga la perfusión de UPLYSO inmediatamente e inicie el tratamiento apropiado.

Considere los riesgos y beneficios de readministrar UPLYSO en pacientes que hayan experimentado una reacción severa asociada con UPLYSO. Se deben extremar las precauciones ante una nueva exposición, y tener disponible y listo el apoyo médico apropiado [ver *Reacciones Adversas*]

6. REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en los Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

Ensayos Clínicos de UPLYSO como Terapia Inicial

- **Ensayos Clínicos en Pacientes de 19 años o Mayores**

Se evaluó la seguridad de UPLYSO en dosis ya sea de 30 unidades/kg (n= 16) o 60 unidades/kg (n= 16) semana por medio en 32 pacientes adultos no tratados previamente (de 19 años a 74 años de edad) con enfermedad de Gaucher Tipo 1 en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 9 meses.

Tabla 1: Reacciones Adversas en >5% de Pacientes Adultos sin tratamiento previo con UPLYSO

Término Preferido	<u>Pacientes Adultos No Tratados Previamente</u> (N= 32) n (%)
Dolor de Cabeza	6 (19)
Artralgia	4 (13)
Fatiga	3 (9)
Náusea	3 (9)
Mareos	3 (9)
Dolor abdominal	2 (6)



Prurito	2 (6)
Enrojecimiento	2 (6)
Vómitos	2 (6)
Urticaria	2 (6)

- Ensayos Clínicos en Pacientes de 16 años y menores.

Se evaluó la seguridad de UPLYSO en dosis ya sea de 30 unidades/kg (n= 4) o 60 unidades/kg (n= 5) semana por medio en 9 pacientes pediátricos no tratados previamente (de 2 años a 13 años de edad) con enfermedad de Gaucher Tipo 1 en un ensayo clínico aleatorizado de 12 meses.

La reacción adversa más frecuente ($\geq 10\%$) fue vómitos, los cuales ocurrieron en 4 de 9 pacientes. Dos pacientes desarrollaron reacciones de hipersensibilidad: uno de ellos experimentó vómitos severos e inflamación gastrointestinal y el otro una leve irritación de la garganta y molestias en el pecho. Ambos pacientes respondieron al tratamiento con antihistamínicos y continuaron el tratamiento con UPLYSO.

Ensayo Clínico en Pacientes que fueron cambiados de tratamiento con Imiglucerasa a UPLYSO

La seguridad de UPLYSO se evaluó en 31 pacientes (26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) de 6 años a 66 años de edad, con enfermedad de Gaucher Tipo 1 que habían recibido previamente tratamiento con imiglucerasa por un mínimo de 2 años. Se les administró UPLYSO por 9 meses con la misma cantidad de unidades de dosis de imiglucerasa para cada paciente.

Tabla 2: Reacciones Adversas en >10% de Pacientes que fueron Cambiados de Tratamiento de Imiglucerasa a UPLYSO (después de 9 meses de tratamiento).

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

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un desarrollo potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo utilizado para su detección. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciado por varios factores tales como: la metodología del ensayo, el manejo de muestras, el momento de recolección de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a



continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de taliglucerasa alfa puede ser engañosa.

Anticuerpos anti-fármaco (ADA)

En ensayos clínicos pacientes adultos no sometidos previamente a tratamiento 17 (53%) de 32 pacientes desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO, y 2 (6%) de 32 pacientes obtuvieron ADA positivo al inicio, previo al tratamiento con UPLYSO. De los 17 pacientes que desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO, 6 pacientes (35%) desarrollaron reacciones de hipersensibilidad, 2 de los cuales alcanzaron los criterios para anafilaxia. Dos de los 17 pacientes que desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones de hipersensibilidad, uno de los cuales alcanzó los criterios para anafilaxia. De los 2 pacientes con ADA positivo anterior al comienzo del tratamiento con UPLYSO, uno desarrolló una reacción de hipersensibilidad durante la primera dosis de UPLYSO y abandonó el estudio. El segundo paciente no experimentó una reacción de hipersensibilidad.

En ensayos clínicos con pacientes pediátricos no tratados previamente, 2 (22%) de 9 pacientes desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO, y uno de los 9 pacientes fue positivo para ADA anterior a iniciar 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 era positivo para ADA al inicio, 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 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) que fueron cambiados de tratamiento con imiglucerasa a UPLYSO, 5 adultos (16% de los pacientes) desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO. Cuatro pacientes adicionales (13%, 2 adultos y 2 niños) obtuvieron ADA positivo al inicio pero resultaron con ADA negativa luego del cambio a UPLYSO; uno de estos pacientes adultos desarrolló ADA posteriormente a UPLYSO. Dos pacientes adultos (1 paciente que desarrolló ADA luego del cambio y uno que obtuvo ADA positiva al inicio) experimentaron reacciones de hipersensibilidad. Ambos pacientes continuaron el tratamiento con UPLYSO.

La relación entre ADA e hipersensibilidad no se comprende completamente. El monitoreo de ADA para UPLYSO puede ser útil para pacientes ADA positivos o en pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad a UPLYSO u otras terapias de reemplazo enzimático.

Anticuerpos neutralizantes

Treinta (30) de los 31 pacientes adultos y pediátricos que desarrollaron ADA a UPLYSO durante el tratamiento o dieron positivos para ADA al inicio del estudio, fueron evaluados para determinar la actividad neutralizadora de ADA en los ensayos de unión a receptor de manosa y actividad enzimática. Diecinueve (63%) de los 30 pacientes tenían anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la unión del receptor de manosa de UPLYSO. Ocho de estos 19 pacientes tenían anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la actividad enzimática de UPLYSO. Los datos disponibles, no indican una relación clara entre la presencia de anticuerpos neutralizantes que se unen al receptor de manosa o anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la actividad enzimática de UPLYSO y la respuesta terapéutica a UPLYSO.



Otros anticuerpos

Nueve (29%) de los 31 pacientes adultos y pediátricos que desarrollaron ADA a UPLYSO durante el tratamiento o dieron positivo para ADA al inicio del estudio también desarrollaron anticuerpos contra glucanos específicos de plantas con UPLYSO.

Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de UPLYSO en países donde es comercializado. Dado que estas reacciones incluyen las reportadas en forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, además de las reportadas en estudios posteriores a la comercialización, no es siempre posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos gastrointestinales: vómitos, diarrea

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración: fatiga

Trastornos del sistema inmune: anafilaxis [ver *Advertencias y Precauciones especiales de uso*], erupción fija medicamentosa tipo III mediada por inmunidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda

7. UTILIZACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgo

Los datos limitados sobre el uso de UPLYSO en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo asociado con el medicamento. En estudios de reproducción animal se les administró taliglucerasa alfa a ratas y conejas preñadas con dosis intravenosas de hasta 5 veces la dosis humana recomendada (DHR), no hubo evidencia de toxicidad embriofetal (ver Datos). El riesgo de fondo estimado de los principales defectos de nacimiento y aborto involuntario de la población (s) indicada son desconocidos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de los principales defectos de nacimiento y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

Las mujeres con enfermedad de Gaucher Tipo 1 presentan riesgo aumentado de aborto espontáneo si los síntomas de la enfermedad no son tratados o controlados previamente a la concepción y durante el embarazo. El embarazo puede exacerbar los síntomas existentes de la enfermedad de Gaucher Tipo 1 o resultar en nuevas manifestaciones de la enfermedad. Las manifestaciones de la enfermedad de Gaucher Tipo 1 pueden llevar a resultados adversos en el embarazo, entre ellos hepatoesplenomegalia, la cual puede interferir con el crecimiento normal del feto y trombocitopenia que puede llevar a un mayor sangrado y posible hemorragia postparto que requiere transfusión.

Datos

Datos en animales

Los estudios de reproducción se han realizado con taliglucerasa alfa administrada durante el período de organogénesis en ratas y conejos. En ratas, las dosis intravenosas de hasta 55 mg/kg/día

LLD_Chi_USPI_LAB-0610-8.0_Oct2019



(alrededor de 5 veces la DHR de 60 unidades/kg con base en el área de superficie corporal) no causaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal. En conejos, las dosis intravenosas de hasta 27,8 mg/kg/día (alrededor de 5 veces la DHR de 60 unidades/kg con base en el área de superficie corporal) no mostraron toxicidad embriofetal alguna.

Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de taliglucerasa alfa en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre 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 de UPLYSO y algún efecto adverso potencial en el niño amamantado debido a UPLYSO o a la condición materna subyacente.

Uso Pediátrico

La utilización de UPLYSO para el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1 se respalda en la evidencia de efectividad 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 ensayos clínicos [*ver Estudios Clínicos, Farmacología Clínica*]. Se agregaron datos de 14 pacientes pediátricos en la evaluación de seguridad [*ver Reacciones Adversas*]. No se cuenta con datos suficientes para informar la dosis en pacientes menores de 4 años.

Los pacientes pediátricos experimentaron una mayor frecuencia de vómitos durante el tratamiento con UPLYSO (4 de 9 pacientes no tratados anteriormente) que los pacientes adultos, y esto puede ser un síntoma de una reacción de hipersensibilidad. Las frecuencias de otras reacciones adversas fueron similares entre los pacientes pediátricos y adultos [*ver Reacciones Adversas*].

Uso Geriátrico

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

8. DESCRIPCIÓN

Taliglucerasa alfa, una enzima hidrolítica lisosomal específica de glucocerebrósido para perfusión 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 Administración). Las soluciones reconstituidas tienen un pH de aproximadamente 6,0.

9. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

MECANISMO DE ACCIÓN

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo causado por la mutación en el gen de glucocerebrosidasa humana, lo cual resulta en una actividad reducida de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa. La glucocerebrosidasa cataliza la conversión del esfingolípido glucocerebrósido en glucosa y ceramida. La deficiencia enzimática resulta en una acumulación del sustrato glucocerebrósido principalmente en el compartimiento lisosomal de los macrófagos, dando origen a células espumosas o "células Gaucher", que se acumulan en el hígado, bazo y médula ósea.

UPLYSO, terapia enzimática sustitutiva (TES) prolongada, es un análogo recombinante de la glucocerebrosidasa lisosomal humana que cataliza la hidrólisis de glucocerebrósido a glucosa y ceramida, disminuyendo la cantidad de glucocerebrósido acumulado. La captación de UPLYSO en los lisosomas celulares es mediada por la unión de las cadenas manosas de oligosacárido a receptores específicos de manosa en la superficie celular, lo cual lleva a la internalización y subsecuente transporte a los lisosomas.

FARMACOCINÉTICA

Se evaluó la farmacocinética de taliglucerasa alfa en 38 pacientes (29 pacientes adultos y 9 pacientes pediátricos) que recibieron una perfusión intravenosa de UPLYSO 30 unidades/kg o 60 unidades/kg semana por medio. UPLYSO 30 unidades/kg no es una dosis recomendada para pacientes con enfermedad de Gaucher no tratados previamente [ver Posología y Administración]. Los parámetros farmacocinéticos en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 3.

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 terapia inicial, se determinó la farmacocinética con la primera dosis y a la semana 38 de tratamiento. La farmacocinética de taliglucerasa pareció ser no lineal con un aumento mayor que proporcional a la dosis en la exposición a 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 dosis repetidas de 30 unidades/kg ó 60 unidades/kg semana por medio.

En base a los datos limitados, no hubo diferencias farmacocinéticas significativas entre pacientes hombres y mujeres en este estudio.



Se evaluó la farmacocinética de taliglucerasa alfa en 9 pacientes pediátricos de entre 4 a 17 años de edad con enfermedad de Gaucher Tipo 1 que recibieron terapia con UPLYSO por 10 a 27 meses. Seis de los 9 pacientes no habían sido tratados previamente, y 3 pacientes fueron cambiados desde imiglucerasa. En ambos grupos de dosis, los de 30 unidades/kg y los de 60 unidades/kg, los valores de eliminación en los pacientes pediátricos fueron similares a aquellos de los pacientes adultos. El valor de AUC en los pacientes pediátricos fue más bajo que en pacientes adultos, debido a la dosis basada en el peso de taliglucerasa alfa y los pesos corporales más bajos en pacientes pediátricos.

Tabla 3: Parámetros Farmacocinéticos de Taliglucerasa alfa luego de Dosis Repetidas en Pacientes Adultos y Pediátricos con Enfermedad de Gaucher tipo 1

	Pacientes Pediátricos (N= 9) Mediana (Rango)		Pacientes Adultos a la 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, 10.092)	6459 (2548, 21.020) ^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

^a n= 14

^b Los valores fueron derivados de datos de concentración de datos expresados en ng/mL

10. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

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

11. ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios clínicos en pacientes de 19 años o mayores

La seguridad y eficacia de UPLYSO fueron evaluadas en 31 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher Tipo 1. El ensayo fue un ensayo aleatorizado, doble ciego multicéntrico de 9 meses en pacientes con esplenomegalia relacionada con la enfermedad de Gaucher (>8 veces de lo normal) y



trombocitopenia ($<120.000/\text{mm}^3$). Dieciséis pacientes presentaron hepatomegalia y 10 pacientes presentaron anemia al inicio del ensayo. Ninguno de los pacientes había sido tratado previamente con TES. Los pacientes con síntomas neurológicos graves fueron excluidos del ensayo. Los pacientes tenían de 19 a 74 años de edad (edad media 36 años) y 48% eran hombres. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir UPLYSO a una dosis de 30 unidades/kg ($n= 15$) o 60 unidades/kg ($n= 16$) semana por medio. La dosis recomendada en pacientes adultos no tratados previamente es 60 unidades/kg una semana por medio. 30 unidades/kg de UPLYSO semana por medio no es la dosis recomendada [ver *Posología y Administración*].

La Tabla 4 muestra los valores al inicio del ensayo y cambios medios ($\pm\text{SD}$) en parámetros clínicos (volumen del bazo, volumen del hígado, recuento de plaquetas, y hemoglobina) después de 9 meses de tratamiento con UPLYSO.

Para todos los ensayos clínicos, los volúmenes del hígado y el bazo se midieron mediante MRI y se informan como un porcentaje del peso corporal (%PC) y múltiplos de normal (MN). Los cambios observados desde el inicio en el criterio de valoración principal, el volumen del bazo, fueron considerados de significancia clínica a la luz de los antecedentes naturales de la enfermedad de Gaucher no tratada.

Tabla 4: Cambios Medios (SD) desde el Inicio del Ensayo Hasta los 9 Meses de los Parámetros Clínicos en Pacientes No Tratados Previamente con Enfermedad de Gaucher Tipo 1 que Inician el Tratamiento con UPLYSO (N= 31)**

	Parámetro Clínico	30 unidades/kg* (n= 15) Medio (SD)	60 unidades/kg (n= 16) Medio (SD)
Volumen del Bazo (%PC‡)	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#)	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)
Volumen del Hígado (%PC)	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 (mm ³)	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)
Hemoglobina (g/dL)	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)

* La dosis recomendada en pacientes adultos que no fueron tratados previamente es de 60 unidades/kg semana por medio. 30 unidades/kg de UPLYSO semana por medio no es la dosis recomendada [ver Posología y Administración].

** SD = desviación estándar

‡%PC = porcentaje del peso corporal

MN= múltiplos de la normalidad

Veintiséis de los 31 pacientes en este ensayo clínico de 9 meses continuaron el tratamiento ciego con UPLYSO en una extensión del ensayo para una duración total del tratamiento de 24 meses. Los datos a continuación son los cambios en parámetros clínicos desde el inicio hasta el mes 24 para los grupos de dosis de 30 unidades/kg (n= 12) y 60 unidades/kg (n= 14) respectivamente: disminución del volumen medio (SD) del bazo (%PC) entre 1,4 (0,6) y 2,0 (2,0), en MN entre 6,8 (3,0) y 10,2 (9,8); aumento de hemoglobina entre 1,3 (1,7) g/dL y 2,4 (2,3)g/dL; disminución del volumen del hígado (%PC) entre 1,1 (0,5) y 1,0 (0,7), en MN entre 0,4 (0,2) y 0,4 (0,3) y aumento del recuento de plaquetas 28.433 (31.996)/mm³ y 72.029 (68.157)/mm³. Veintitrés de los 26 pacientes continuaron el tratamiento abierto con UPLYSO por 12 meses adicionales y mostraron estabilidad en estos parámetros clínicos.

Ensayo clínico en pacientes de 16 años y menores.

Se evaluaron la seguridad y eficacia de UPLYSO en 9 pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1. El ensayo fue un estudio de 12 semanas, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado



en pacientes no tratados previamente. Los pacientes tenían de 2 años a 13 años de edad (media de 8,1 años) y el 67% eran hombres. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir UPLYSO a una dosis de 30 unidades/kg (n= 4) o 60 unidades/kg (n= 5) semana por medio. La dosis recomendada en pacientes pediátricos no tratados previamente es 60 unidades/kg semana por medio. 30 unidades/kg de UPLYSO semana por medio no es la dosis recomendada [ver Posología y Administración].

Los siguientes datos son los cambios [mediana (Q1, Q3)] en los parámetros clínicos desde el inicio hasta el Mes 12 para para el grupo de dosis de 60 unidades/kg (n=5): el volumen del 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 meses 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 el ensayo clínico de 12 meses continuaron el tratamiento ciego con UPLYSO en un ensayo de extensión por una duración total de 24 meses. Los datos que se presentan son los cambios [mediana (Q1, Q3)] en los parámetros clínicos desde el inicio hasta el Mes 24 para el grupo de dosis de 60 unidades/kg (n=5): disminución del volumen del bazo en 19,0 (8,3; 41,2) MN; aumento de la hemoglobina en 2,5 (1,9; 3,0) g/dL, disminución del volumen del hígado en 0,8 (0,6; 1,1) MN y aumento del recuento de plaquetas en 76.000 (67.000, 100.000)/mm³.

Ensayo Clínico con pacientes que cambiaron desde Tratamiento con Imiglucerasa a UPLYSO

La seguridad y eficacia de UPLYSO fueron evaluadas en 31 pacientes (26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) con enfermedad de Gaucher Tipo 1 que fueron cambiados desde imiglucerasa a UPLYSO. El ensayo fue un estudio de 9 meses, multicéntrico abierto de único grupo en pacientes que habían recibido tratamiento con imiglucerasa a dosis que variaron entre 9,5 unidades/kg a 60 unidades/kg semana por medio durante un mínimo de 2 años. Se requirió que los pacientes estuvieran clínicamente estables y tuvieran una dosis bisemanal estable de imiglucerasa durante al menos 6 meses antes de su inclusión en el estudio. Los pacientes tenían entre 6 a 66 años de edad (media de la edad 42 años incluidos pacientes pediátricos) y 55% eran hombres. El tratamiento con imiglucerasa se interrumpió y el UPLYSO se administró semana por medio al mismo número de unidades de la dosis de imiglucerasa previa de cada paciente. De ser necesario, se permitió el ajuste de la dosis durante el estudio con el propósito de mantener la estabilidad de los parámetros clínicos (es decir, volumen del bazo, volumen del hígado, recuento de plaquetas y hemoglobina)

Los valores medios (SD) hematológicos y de los volúmenes de los órganos permanecieron estables hasta los 9 meses de tratamiento con UPLYSO. Al inicio, el volumen del bazo fue 5,2 (4,5) MN, el volumen del hígado fue 1,0 (0,3) MN, el recuento de plaquetas fue 161.137 (73.387)/mm³, y la hemoglobina fue 13,5 (1,4) g/dL. Luego de 9 meses de tratamiento con UPLYSO, el volumen del bazo fue de 4,8 (4,6) MN, el volumen del hígado fue 1,0 (0,2) MN, el recuento de plaquetas fue 161.167 (80.820)/mm³, y la hemoglobina fue 13,4 (1,5) g/dL. La dosis de UPLYSO permaneció sin cambio en 30 de 31 pacientes. Un paciente requirió un aumento de la dosis a la semana 24 (de 9,7 unidades/kg a 19 unidades/kg) para un recuento de plaquetas de 92.000/mm³ a la semana 22, el cual se incrementó subsecuentemente a 170.000/mm³ en el mes 9.

Dieciocho de los 26 pacientes adultos que completaron el ensayo clínico de 9 meses continuaron el tratamiento con UPLYSO en un ensayo abierto de extensión durante otros 27 meses (tratamiento total



36 meses). Los pacientes mantuvieron la estabilidad en los parámetros clínicos (volumen del bazo, el hígado, el volumen de recuento de plaquetas y hemoglobina); sin embargo, sólo 10 de los 18 pacientes adultos en completaron 27 meses de tratamiento con UPLYSO en el ensayo de extensión y sólo 7 pacientes tuvieron sus volúmenes de bazo y del hígado evaluados a los 36-meses.

Cinco pacientes pediátricos en el ensayo clínico de 9 meses que continuaron con el tratamiento ciego con ELELYSO por 24 meses más demostraron estabilidad en estos parámetros clínicos.

12. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Conservar UPLYSO de 2°C a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

13. INFORMACIÓN DE ASESORÍA AL PACIENTE

Reacciones de Hipersensibilidad Incluyendo Anafilaxia

- Advierta a los pacientes y cuidadores que pueden ocurrir reacciones relacionadas con la administración y la perfusión durante y después del tratamiento con UPLYSO, entre ellas anafilaxia con riesgo para la vida y reacciones severas de hipersensibilidad.
- Informe a los pacientes los signos y síntomas de anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad, y que deben buscar atención médica si los signos y síntomas ocurren. Informe a los pacientes que reevalúen cuidadosamente el tratamiento con UPLYSO si se presenta reacciones alérgicas serias. La disminución de la velocidad de la perfusión o tratamientos previos con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides pueden evitar las reacciones posteriores [*ver Advertencias y Precauciones especiales de uso*].

Documento de referencia utilizado para la actualización: USPI Versión LAB0610-8.0.

Pfizer Chile S.A.
Departamento médico
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 6, Las condes, Santiago.
Teléfono No.: 2-22412035



REFERENCIAS

1. Taliglucerase alfa powder for solution for infusion. 2.5 Clinical Overview. Pfizer Inc.
2. Study Report: Protocol 1171-005. A Developmental Toxicity Study in Rats by SlowBolus Intravenous Administration. MPI Research, December, 2008.
3. Study Report: Protocol 1171-003. A Developmental Toxicity Study in Rabbits by Slow Intravenous Administration. MPI Research, July 2009.
4. 4 Study Report: Protocol 1171-004. Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats by Slow Intravenous Administration. MPI Research, July 2009.
5. Taliglucerase Alfa Powder for Solution for Infusion. 2.4 Nonclinical Overview. Pfizer Inc. February 2012.
6. Taliglucerase Alfa 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product (EM). Pfizer Inc. December 2011.
7. Clinical Overview, Taliglucerase Alfa CDS updates, for Initial NDS, April 2013.
8. March 2014_Taliglucerase_2.5 Clinical Overview_To Support CDS Updates.
9. April 2014_Taliglucerase alfa_2.5 Clinical Overview_CDS Update_Addition of Anaphylaxis to Section 4.4 and Section 4.8.
10. Taliglucerase Alfa Clinical Overview to support ADR Frequency