



Si es aceptable cambiar de una dosis estable de imiglucerasa a UPLYSO, inicie el tratamiento intravenoso con UPLYSO (perfusión de 60 a 120 minutos) con la misma dosis de imiglucerasa en unidades/kg y, posteriormente, administre UPLYSO semana por medio. Se pueden realizar ajustes de la dosis con base en el logro y mantenimiento de las metas terapéuticas de cada paciente.

2.3 Instrucciones de Preparación

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

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

- a. Determine el número de viales a reconstituir con base en el peso del paciente en kg y la dosis recomendada (*ver Posología y Administración*). Redondee el número de viales al siguiente número entero.
- 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.
 - (1) Una vez realizada la reconstitución, mezcle suavemente los viales. **NO LOS AGITE.**
 - (2) Antes de la dilución adicional, inspeccione visualmente la solución reconstituida en los viales en busca de material particulado y decoloración. La solución deberá ser transparente e incolora. Descarte si presenta material particulado o la solución está decolorada.
- 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. Deseche cualquier solución reconstituida no utilizada.
 - (1) Para pacientes pediátricos de 4 años y mayores, use un volumen final de 100 a 120 mL.
 - (2) Para pacientes adultos, puede usar 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 la solución diluida. **NO LOS AGITE.** Debido a que es una solución de proteínas, ocasionalmente después de la dilución se presenta floculación leve (descrita como fibras traslúcidas).
- f. Deseche cualquier solución diluida no utilizada.

2.4 Almacenamiento y manipulación de la solución reconstituida y diluida

- Si el vial de UPLYSO reconstituido no se usa de inmediato, refrigere entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 24 horas (protegido de la luz) o almacene a temperatura ambiente controlada entre 20 °C y 25 °C hasta por 12 horas (sin protección contra la luz).
- Si la solución diluida no se administra de inmediato, refrigere entre 2 °C y 8 °C hasta por 24 horas (protegida de la luz).
- El tiempo total de almacenamiento de la solución reconstituida y diluida no debe exceder las 24 horas. Deseche la solución reconstituida o diluida no utilizada después de 24 horas desde el inicio de la preparación.
- No congelar.

2.5. Instrucciones de Administración

Luego de la reconstitución y dilución, administre vía perfusión intravenosa durante un mínimo de 60 minutos y con un filtro en línea de baja unión de proteínas de 0,2 micrones.

- Para pacientes pediátricos que pesan (basado en el peso corporal actual):
 - Menos de 30 kg usar una velocidad de perfusión de 1 mL/minuto.
 - Con un peso mayor o igual a 30 kg, usar una velocidad de perfusión inicial de 1 mL/minuto. Una vez establecida la tolerabilidad de UPLYSO, la velocidad de perfusión se puede aumentar hasta un máximo de 2 mL/minuto.
- Para pacientes adultos, usar una tasa de perfusión inicial de 1,2 mL/minuto. Una vez establecida la tolerabilidad a UPLYSO, la tasa de perfusión puede incrementarse a un máximo de 2,2 mL/minuto.

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, incluidas reacciones hipersensibilidad graves, como anafilaxia, han ocurrido en algunos pacientes tratados con UPLYSO. En ensayos clínicos (los pacientes no recibieron tratamiento previo de rutina con antihistamínicos y/o corticosteroides antes de las infusiones de UPLYSO durante los ensayos clínicos):

- 2 de 72 (3%) pacientes tratados con UPLYSO experimentaron signos y síntomas consistentes con anafilaxia incluyendo urticaria, hipotensión, enrojecimiento, sibilancia,

opresión en el pecho, náusea, vómitos y mareos. Estas reacciones ocurrieron durante la perfusión con UPLYSO.

- 21 de 72 (29%) pacientes tratados con UPLYSO experimentaron reacciones de hipersensibilidad, incluidos los 2 pacientes tratados con UPLYSO que experimentaron signos y síntomas compatibles con anafilaxia. Los signos y síntomas de estas 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 durante la perfusión de UPLYSO. Observe de cerca a los pacientes por 3 horas luego del comienzo de la perfusión. Informe a los pacientes de los signos y síntomas de anafilaxia, e instrúyalos sobre buscar cuidado médico inmediato de ocurrir esos signos y síntomas.

Los pacientes tratados con UPLYSO que desarrollaron anticuerpos antitaliglucerasa alfa (conocidos como anticuerpos anti-droga [ADA]) generalmente tuvieron una mayor frecuencia de reacciones de hipersensibilidad en comparación con aquellos que no desarrollaron ADA (*ver Reacciones adversas*). Monitoree de cerca las reacciones de hipersensibilidad en pacientes que desarrollan ADA.

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, y/o administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides para reacciones leves. Para reducir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, considere el tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides. Si ocurren reacciones de hipersensibilidad severas, incluyendo anafilaxia, 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 de hipersensibilidad 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.

Reacciones adversas de los ensayos Clínicos de UPLYSO como Terapia Inicial

- *Ensayos Clínicos en Pacientes adultos*

Se evaluó la seguridad de UPLYSO en dosis ya sea de 30 unidades/kg (n= 16) (50% de la dosis recomendada) (*ver Posología y Administración*) o 60 unidades/kg (n= 16) administradas por vía LLD_Chi_USPI_LAB-0610-13.0_16May2023_v2.0

intravenosa semana por medio en 32 pacientes adultos no tratados previamente (de 19 años a 74 años) con enfermedad de Gaucher Tipo 1 en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 9 meses (Ensayo 1) (*ver Estudios clínicos*). La Tabla 1 presenta las reacciones adversas que se produjeron en estos pacientes tratados con UPLYSO.

Tabla 1: Reacciones Adversas en $\geq 5\%$ 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 pediátricos de 16 años y menores*

Se evaluó la seguridad de UPLYSO en dosis ya sea de 30 unidades/kg (n= 4) (50% de la dosis recomendada) (*ver Posología y Administración*) o 60 unidades/kg (n= 5) administradas por vía intravenosa semana por medio en 9 pacientes pediátricos no tratados previamente (de 2 años a 13 años) con enfermedad de Gaucher Tipo 1 en un ensayo clínico aleatorizado de 12 meses (Ensayo 2) (*ver Estudios Clínicos*).

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.

Reacciones adversas del Ensayo Clínico en Pacientes que fueron cambiados de 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, con enfermedad de Gaucher Tipo 1 que habían recibido previamente tratamiento con imiglucerasa por un mínimo de 2 años (Ensayo 3). Se les administró UPLYSO por vía intravenosa semana por medio por 9 meses con la misma cantidad de unidades de dosis de imiglucerasa para cada paciente. La Tabla 2 presenta las reacciones adversas en estos pacientes tratados con UPLYSO.

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

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

Immunogenicidad: Reacciones adversas asociadas a anticuerpos anti-droga (ADA)

En los ensayos 1, 2 y 3 se evaluó a pacientes adultos y pediátricos con enfermedad de Gaucher que no habían recibido tratamiento enzimático sustitutivo (TSE) con UPLYSO y que sí lo habían recibido (*ver Estudios clínicos*). En pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1, se produjeron reacciones de hipersensibilidad en el 36% (9/25) de los pacientes tratados con UPLYSO que desarrollaron ADA durante el período de tratamiento y en el 15% (6/41) de los pacientes tratados con UPLYSO que no desarrollaron ADA durante el período de tratamiento (*ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Farmacología clínica*). De los 9 pacientes tratados con UPLYSO que dieron positivo para ADA y que desarrollaron reacciones de hipersensibilidad, 2 pacientes sufrieron anafilaxia y 1 paciente adicional interrumpió el tratamiento con UPLYSO debido a reacciones de hipersensibilidad.

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. Sin embargo, hay consideraciones clínicas (*ver Consideraciones Clínicas*). 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(s) población(es) indicada(s) 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, incluyendo 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 (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

Se ha establecido la seguridad y eficacia de UPLYSO para el tratamiento de pacientes pediátricos de 4 años y mayores con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1. La utilización

LLD_Chi_USPI_LAB-0610-13.0_16May2023_v2.0



de UPLYSO para esta indicación 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 ha establecido la seguridad y eficacia de UPLYSO 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 tratados con UPLYSO (*ver Reacciones Adversas*).

Uso Geriátrico

Durante los ensayos clínicos 8 pacientes de 65 o más años fueron tratados con UPLYSO. Los ensayos clínicos de UPLYSO no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 o más años 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 glicoprotéica 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 ($M_r = 60.800$). 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 substrato 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), 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 (50% de la dosis recomendada) o 60 unidades/kg (la dosis recomendada) semana por medio (*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 (50% de la dosis recomendada) o 60 unidades/kg (la dosis recomendada) (*ver Posología y Administración*) (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 (50% de la dosis recomendada) o 60 unidades/kg (la dosis recomendada) semana por medio (*ver Posología y Administración*).

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 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 (50% de la dosis recomendada) y los de 60 unidades/kg (la dosis recomendada) (*ver Posología y Administración*), 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 ^a n= 5	60 unidades/kg n= 4	30 unidades/kg ^a 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) ^b
AUC _{0-∞} (ng*h/mL) ^c	1416 (535; 1969)	2984 (1606; 4273)	2007 (1007; 10.092)	6459 (2548; 21.020) ^b
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) ^b
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) ^b
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) ^b

^a 30 unidades/kg es el 50% de la dosis recomendada.

^b n=14.

^c Los valores fueron derivados de datos de concentración data expresados en ng/mL.

Inmunogenicidad

La incidencia observada de ADA (incluidos los anticuerpos neutralizantes [Nab]) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden comparaciones significativas de la incidencia de ADA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de ADA en otros estudios, incluidos los de UPLYSO o de otros productos de taliglucerasa alfa.

Anticuerpos anti-droga (ADA)

En los Ensayos 1, 2 y 3, una mayor parte de los pacientes tratados con UPLYSO que desarrollaron ADA tuvieron reacciones de hipersensibilidad en comparación con aquellos que no desarrollaron ADA (*ver Reacciones adversas y Advertencias y precauciones especiales de uso*).

En el Ensayo 1 (pacientes adultos no sometidos previamente a tratamiento con enfermedad de Gaucher) (*ver Estudios Clínicos*), 17 (53%) de 32 pacientes tratados con UPLYSO desarrollaron ADA. Adicionalmente, 2 (6%) obtuvieron ADA positivo al inicio, previo al tratamiento con UPLYSO.

En el Ensayo 2 (pacientes pediátricos no tratados previamente con enfermedad de Gaucher) (*ver Estudios Clínicos*), 2 (22%) de 9 pacientes con enfermedad de Gaucher Tipo 1 tratados con UPLYSO desarrollaron ADA. Adicionalmente, 1 de los 9 pacientes fue positivo para ADA antes de iniciar UPLYSO.



En el Ensayo 3 (cambio de imiglucerasa a UPLYSO) de 31 pacientes tratados con UPLYSO (26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) (*ver Estudios Clínicos*) 6 adultos (23% de los pacientes adultos) desarrollaron ADA y ningún paciente pediátrico desarrolló ADA. Adicionalmente, 3 pacientes (10%) eran ADA positivos antes del inicio de UPLYSO.

No hay información suficiente para caracterizar la respuesta de ADA a UPLYSO y los efectos de ADA sobre la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad o la eficacia de los productos de taliglucerasa alfa.

Anticuerpos neutralizantes

En los Ensayos 1, 2 y 3 con un número total de 72 pacientes, 30 de los 31 pacientes adultos y pediátricos que desarrollaron ADA 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 (Nab) capaces de inhibir la unión del receptor de manosa *in vitro* de UPLYSO.
- Ocho (42%) de estos 19 pacientes tenían Nab capaces de inhibir la actividad enzimática *in vitro* de UPLYSO.

Aunque la eficacia fue numéricamente inferior (menos reducción del volumen del bazo y del hígado) en los pacientes tratados con UPLYSO que desarrollaron Nab en comparación con los que no desarrollaron Nab, los datos no fueron suficientes para evaluar completamente si el Nab observado reduce la eficacia.

Otros anticuerpos

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

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

Estudio clínico en pacientes adultos



Se evaluó la seguridad y eficacia de UPLYSO en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher Tipo 1 en un ensayo aleatorizado, doble ciego multicéntrico de 9 meses (Ensayo 1) en 31 pacientes adultos con esplenomegalia relacionada con la enfermedad de Gaucher (>8 veces de lo normal) y trombocitopenia (<120.000/mm³). Dieciséis pacientes presentaron hepatomegalia y 10 pacientes presentaron anemia al inicio del ensayo. Ninguno de los pacientes había sido tratado previamente con terapia enzimática sustitutiva (TES). Los pacientes con síntomas neurológicos graves fueron excluidos del ensayo.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir UPLYSO a una dosis intravenosa de 30 unidades/kg (n= 15) (50% de la dosis recomendada) o 60 unidades/kg (n= 16) (la dosis recomendada) (*ver Posología y Administración*) semana por medio. Después de 9 meses, 26 de los 31 pacientes continuaron en la parte ciega del ensayo de extensión a largo plazo durante un tratamiento con duración total de 24 meses con la misma dosis intravenosa semana por medio. Veintitrés de esos 26 pacientes continuaron el tratamiento abierto con UPLYSO (30 o 60 unidades/kg por vía intravenosa en semanas alternas) durante 12 meses adicionales (la duración total del tratamiento con UPLYSO fue de 36 meses).

Datos demográficos de referencia

En el Ensayo 1, los pacientes tenían entre 19 y 74 años (edad media 36 años), el 48% eran hombres, el 97% eran blancos y el 29% y el 71% eran hispanos/latinos y no hispanos/latinos, respectivamente.

Resultados de eficacia

La Tabla 4 muestra los valores al inicio del ensayo y cambios medios (SD) en parámetros clínicos (volumen del bazo, volumen del hígado, recuento de plaquetas, y hemoglobina) después de 9 meses de tratamiento con UPLYSO en el Ensayo 1.

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). Las reducciones observadas desde el inicio en el volumen del bazo (el criterio de valoración principal), fueron consideradas 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 tratados con UPLYSO (N= 31) (Ensayo 1)**

	Parámetro Clínico	UPLYSO 30 unidades/kg* (n= 15) Medio (SD)	UPLYSO 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

Los datos a continuación son los cambios en parámetros clínicos desde el inicio hasta el mes 24 (incluido el período inicial de 9 meses y la primera extensión de largo plazo de 15 meses) para los grupos de tratamiento de 30 unidades/kg (n= 12) (50% de la dosis recomendada) y 60 unidades/kg (la dosis recomendada) (*ver Posología y Administración*) (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. Los 23 pacientes que continuaron el tratamiento abierto con UPLYSO por 12 meses adicionales y mostraron estabilidad en estos parámetros clínicos.

Ensayo clínico en pacientes pediátricos de 16 años y menores.

Se evaluaron la seguridad y eficacia de UPLYSO en el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1 en un estudio de 12 semanas, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (Ensayo 2) en 9 pacientes no tratados previamente. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir UPLYSO a una dosis intravenosa de 30 unidades/kg (n= 4) (50% de la dosis recomendada) o 60 unidades/kg (dosis recomendada) (*ver Posología y Administración*) (n= 5) semana por medio. Después de 12 meses, los 9 pacientes ingresaron a una parte ciega del ensayo de extensión a largo plazo (24 meses de tratamiento total) donde continuaron el tratamiento con UPLYSO a la misma dosis semana por medio.

Datos demográficos de referencia

En el ensayo 2, los pacientes tenían entre 2 y 13 años (edad media 8,1 años), el 67% eran hombres, el 89% eran blancos y el 44% y el 56% eran hispanos/latinos y no hispanos/latinos, respectivamente.

Resultados de eficacia

Los siguientes datos del Ensayo 2 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.

Los datos que se presentan son los cambios [mediana (Q1, Q3)] en los parámetros clínicos desde el inicio hasta el Mes 24 (incluido el período inicial de 12 meses y la extensión a largo plazo de 12 meses) 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 (Ensayo 3). El ensayo 3 fue un estudio de 9 meses, multicéntrico abierto de único grupo en pacientes que habían recibido tratamiento intravenoso 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. 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 (9,5 unidades/kg a 60 unidades/kg administradas por vía intravenosa semana por medio). 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).



- Dieciocho de los 26 pacientes adultos que completaron el ensayo clínico de 9 meses continuaron el tratamiento con UPLYSO (9,5 unidades/kg a 60 unidades/kg administradas por vía intravenosa semana por medio) en un ensayo de extensión abierto durante 27 meses adicionales (duración total del tratamiento con UPLYSO fue de 36 meses).
- Cinco de los pacientes pediátricos que completaron el ensayo de 9 meses continuaron el tratamiento abierto con UPLYSO (9,5 unidades/kg a 60 unidades/kg administradas por vía intravenosa semana por medio) durante 24 meses adicionales (la duración total del tratamiento con UPLYSO fue de 33 meses).

Datos demográficos de referencia

En el Ensayo 3, los pacientes tenían entre 6 y 66 años (edad media de 42 años, incluidos los pacientes pediátricos), el 55% eran hombres, el 97% eran blancos y el 16% y el 84% eran hispanos/latinos y no hispanos/latinos, respectivamente.

Resultados de eficacia

Al inicio del Ensayo 3, 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. Los volúmenes medios (SD) de los órganos y los valores hematológicos se mantuvieron estables durante los 9 meses de tratamiento con UPLYSO. 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.

Durante el período de 36 meses, 18 pacientes adultos tratados con UPLYSO 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 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.

Durante el período de 33 meses, 5 pacientes pediátricos tratados con UPLYSO 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, incluyendo reacciones severas de hipersensibilidad como anafilaxis. Informe a los pacientes los signos y síntomas de 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 LAB-0610-13.0

Para más información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Departamento médico
Teléfono: 800392348