

**UPLYSO**  
**Taliglucerasa alfa**  
200 unidades / frasco ampolla  
Polvo liofilizado para infusión intravenosa

Venta bajo receta profesional

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de Uplyso contiene:

Taliglucerasa alfa	212 unidades (*)
Manitol	206,7 mg
Polisorbato 80	0,56 mg
Citrato de sodio	30,4 mg

Ácido cítrico para ajustar el pH.

(\*) Dosis extraíble 200 unidades

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

Código ATC: A16AB11.

**INDICACIONES**

UPLYSO está indicado para el tratamiento de pacientes de 4 años en adelante con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**DESCRIPCIÓN**

Taliglucerasa alfa es una enzima hidrolítica lisosomal específica de glucocerebrósido.

Se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando cultivos de células de plantas (zanahoria).

La taliglucerasa alfa es una enzima glicoproteica monomérica que contiene 4 sitios de glicosilación ligados a N (KDa = 60,8). La taliglucerasa alfa difiere de la glucocerebrosidasa humana nativa por dos aminoácidos en el extremo N-terminal y hasta 7 aminoácidos en la 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 terminadas 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.

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.

UPLYSO (taliglucerasa alfa) inyectable se suministra como un polvo liofilizado estéril, sin conservantes, para reconstitución y dilución antes de la infusión intravenosa. Cada vial de dosis única contiene 200 unidades de taliglucerasa alfa y D-manitol (206,7 mg), polisorbato 80 (0,56 mg) y citrato de sodio (30,4 mg). Se puede agregar ácido cítrico para ajustar el pH en el momento de la fabricación. Después de la reconstitución con 5,1 mL de agua estéril para preparaciones inyectables, USP, la concentración de taliglucerasa alfa es de 40 unidades/mL (consulte Posología y modo de administración). Las soluciones reconstituidas tienen un pH de aproximadamente 6,0.

**MECANISMO DE ACCIÓN**

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa humana, cuya consecuencia es una reducción en la actividad de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa. La glucocerebrosidasa cataliza la conversión de glucocerebrósido esfingolípido en glucosa y ceramida. Esta deficiencia enzimática provoca una acumulación del sustrato glucocerebrósido, principalmente en el

compartimento lisosomal de macrófagos, lo que da lugar al surgimiento de células espumosas o “células Gaucher”, que se acumulan en el hígado, bazo y médula ósea.

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

#### FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de taliglucerasa alfa se evaluó en 38 pacientes (29 pacientes adultos y 9 pacientes pediátricos) que recibieron infusiones intravenosas de UPLYSO 30 unidades/kg (50% de la dosis recomendada) o 60 unidades/kg (la dosis recomendada) (ver *Posología y Modo de Administración*) cada dos semanas. Los parámetros farmacocinéticos en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 1.

En pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1, tratados con UPLYSO 30 unidades/kg (50% de la dosis recomendada) o 60 unidades/kg (la dosis recomendada) (ver *Posología y Modo de Administración*) (N= 29) cada dos semanas como tratamiento inicial, se determinó la farmacocinética con la primera dosis y en la semana 38 de tratamiento. La farmacocinética de taliglucerasa alfa pareció no ser lineal, con un aumento de la exposición mayor que el proporcional a la dosis en las dosis estudiadas.

No se observó ninguna acumulación o cambio significativo en la farmacocinética de taliglucerasa alfa con el tiempo desde las semanas 1 a 38 con posologías repetidas de 30 unidades/kg (50% de la dosis recomendada) o 60 unidades/kg (la dosis recomendada) (ver *Posología y Modo de Administración*) cada dos semanas. En base a los datos limitados, no hubo diferencias farmacocinéticas significativas entre pacientes hombres y mujeres en este estudio.

También se evaluó la farmacocinética de taliglucerasa alfa en 9 pacientes pediátricos de entre 4 y 17 años con enfermedad de Gaucher tipo 1, tratados con UPLYSO entre 10 y 27 meses. Seis de los 9 pacientes no habían recibido tratamiento previo, y 3 pasaron de recibir imiglucerasa. En ambos grupos de dosis, 30 unidades/kg (50% de la dosis recomendada) y 60 unidades/kg (la dosis recomendada) (ver *Posología y Modo de Administración*), los valores de depuración en los pacientes pediátricos fueron similares a los de los adultos. Los valores de ABC en los pacientes pediátricos fueron inferiores a los de los adultos, debido a la dosificación de taliglucerasa alfa en base al peso y los inferiores pesos corporales de los pacientes pediátricos.

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

	Pacientes Pediátricos (N= 9) Mediana (Rango)		Pacientes Adultos en Semana 38 (N= 29) Mediana (Rango)	
	30 unidades/kg <sup>a</sup> 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) <sup>b</sup>
ABC <sub>0-∞</sub> (ng*h/mL) <sup>c</sup>	1416 (535, 1969)	2984 (1606, 4273)	2007 (1007, 10092)	6459 (2548, 21020) <sup>b</sup>
T <sub>1/2</sub> (min)	37,1 (22,5, 56,8)	32,5 (18,0, 42,9)	18,9 (9,20, 57,9)	28,7 (11,3, 104) <sup>b</sup>
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) <sup>b</sup>
V <sub>ss</sub> (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) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>30 unidades/kg es el 50% de la dosis recomendada.

<sup>b</sup> n = 14

<sup>c</sup>Valores derivados de datos de concentraciones expresados en ng/mL.

## **Inmunogenicidad**

La incidencia observada de ADA (incluidos los anticuerpos neutralizantes [Nab]) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar 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 Antimedamento**

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

En el ensayo 1 (adultos con la enfermedad de Gaucher sin tratamiento previo) (ver Estudios Clínicos, 17 (53%) de 32 pacientes tratados con UPLYSO desarrollaron ADA. Además, 2 (6%) pacientes arrojaron resultados positivos de ADA en el período inicial antes del tratamiento con UPLYSO.

En el ensayo 2 (pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher sin tratamiento previo) [consulte Estudios clínicos], 2 (22%) de 9 pacientes con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 tratados con UPLYSO desarrollaron ADA. Además, 1 paciente obtuvo un resultado positivo para ADA antes del inicio del tratamiento con UPLYSO.

En el ensayo 3 (sujetos que se cambiaron de imiglucerasa a UPLYSO), de los 31 pacientes tratados con UPLYSO (26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) [consulte Estudios clínicos], 6 adultos (23% de los pacientes adultos) desarrollaron ADA y ningún paciente pediátrico desarrolló ADA. Además, 3 (10%) pacientes arrojaron resultados positivos para ADA antes del inicio del tratamiento con UPLYSO.

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

## **Anticuerpos Neutralizantes**

En los ensayos 1, 2 y 3 con un total de 72 pacientes, 30 de los 31 pacientes adultos y pediátricos tratados con UPLYSO que desarrollaron ADA o arrojaron un resultado positivo para ADA en el período inicial se evaluaron para determinar la actividad neutralizante de los ADA en los ensayos de unión al receptor de manosa y de actividad enzimática.

- Diecinueve (63%) de los 30 pacientes presentaron anticuerpos neutralizantes (Nab) capaces de la unión del receptor de manosa in vitro de UPLYSO.
- Ocho (42%) de estos 19 pacientes presentaron Nab capaces de inhibir la actividad enzimática in vitro de UPLYSO.

Si bien la efectividad fue numéricamente menor (menor reducción del volumen hepático y del bazo) en los pacientes tratados con UPLYSO que desarrollaron Nab en comparación con aquellos que no desarrollaron Nab, los datos no fueron suficientes para evaluar por completo si el Nab observado reduce la efectividad.

## **Otros Anticuerpos**

Nueve (29%) de los 31 pacientes adultos y pediátricos tratados con UPLYSO que desarrollaron ADA durante el tratamiento u obtuvieron resultados positivos para ADA en el período inicial también desarrollaron anticuerpos contra glicanos vegetales específicos en UPLYSO.

## **Estudios Clínicos**

### **Ensayos de UPLYSO como Terapia Inicial**

#### Ensayos Clínicos en Pacientes adultos

La seguridad y eficacia de UPLYSO en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher Tipo 1 fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de 9 meses (Ensayo 1), en 31 pacientes adultos con aumento de tamaño esplénico en relación con la enfermedad de Gaucher (>8 veces lo normal) y trombocitopenia

(<120.000/mm<sup>3</sup>). Dieciséis pacientes presentaron agrandamiento del hígado y diez pacientes tenían anemia al inicio del ensayo. Ningún paciente se había sometido previamente a una terapia de reemplazo enzimático (TRE). Los pacientes con síntomas neurológicos graves fueron excluidos del ensayo.

Se aleatorizó a los pacientes para que reciban en dosis intravenosas, 30 unidades/kg (n = 15) (50% de la dosis recomendada) o 60 unidades/kg (la dosis recomendada) [ver Posología y Modo de Administración] (n = 16) cada dos semanas. Después de 9 meses, 26 de los 31 pacientes continuaron en la parte ciega del ensayo de extensión a largo plazo por una duración total del tratamiento de 24 meses con la misma dosis intravenosa cada dos semanas. Veintitrés de esos 26 pacientes continuaron el tratamiento abierto con UPLYSO (30 o 60 unidades/kg administradas por vía intravenosa cada dos semanas) 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 de 36 años), 48% eran hombres, 97% eran de raza blanca y 29% y 71% eran hispanos/latinos y no hispanos/latinos, respectivamente.

#### Resultados de Eficacia

La Tabla 2 muestra los valores iniciales y los cambios medios (DE) en los parámetros clínicos (volumen de bazo, volumen de hígado, recuento de plaquetas y hemoglobina) después de 9 meses de tratamiento con UPLYSO en el ensayo 1. Los volúmenes de hígado y del bazo fueron medidos por resonancia magnética (RM) y se informaron como porcentajes de peso corporal (%PC) y múltiplos de valor normal (MN). La reducción observada desde el periodo inicial en el volumen del bazo (criterio de valoración primario), se consideró clínicamente significativa a la luz de la historia natural de la enfermedad de Gaucher no tratada.

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

	Parámetro Clínico	UPLYSO	UPLYSO
		30 unidades/kg* (n= 15) Media (DE)	60 unidades/kg (n= 16) Media (DE)
Volumen de bazo (%PC‡)	Basal	3,1 (1,5)	3,3 (2,7)
	Mes 9	2,2 (1,3)	2,1 (1,9)
	Cambio	-0,9 (0,4)	-1,3 (1,1)
Volumen de bazo (MN‡‡)	Basal	15,4 (7,7)	16,7 (13,4)
	Mes 9	11,1 (6,3)	10,4 (9,4)
	Cambio	-4,5 (2,1)	-6,6 (5,4)
Volumen de hígado (%PC)	Basal	4,2 (0,9)	3,8 (1,0)
	Mes 9	3,6 (0,7)	3,1 (0,7)
	Cambio	-0,6 (0,5)	-0,6 (0,4)
Volumen de hígado (MN)	Basal	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 <sup>3</sup> )	Basal	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)	Basal	12,2 (1,7)	11,4 (2,6)
	Mes 9	14,0 (1,4)	13,6 (2,0)
	Cambio	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)

\*La posología recomendada de UPLYSO en pacientes adultos sin tratamiento previo es de 60 unidades/kg cada 2 semanas. UPLYSO 30 unidades/kg cada 2 semanas no es una posología recomendada (ver *Posología y Modo de Administración*).

\*\*DE= desvío estándar

‡%PC= porcentaje de peso corporal

‡‡MN= múltiplos de Normalidad

Los siguientes datos son los cambios en los parámetros clínicos desde el período inicial hasta el Mes 24 (incluido el período inicial de 9 meses y la primera extensión a 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 Modo de Administración)(n = 14), respectivamente: el volumen medio (DE) del bazo (% PC) disminuyó en 1,4 (0,6) y 2,0 (2,0), en MN en 6,8 (3,0) y 10,2 (9,8); la hemoglobina aumentó en 1,3 (1,7) g/dL y 2,4 (2,3) g/dL; el volumen hepático (% PC) disminuyó en 1,1 (0,5) y 1,0 (0,7), en MN en 0,4 (0,2) y 0,4 (0,3) y el recuento de plaquetas aumentó en 28.433 (31.996)/mm<sup>3</sup> y 72.029 (68.157)/mm<sup>3</sup>. Los 23 pacientes que continuaron el tratamiento abierto con UPLYSO durante 12 meses adicionales demostraron estabilidad en estos parámetros clínicos.

### **Ensayo Clínico en Pacientes Pediátricos de hasta 16 Años**

La seguridad y eficacia de UPLYSO en el tratamiento de pacientes pediátricos con la enfermedad de Gaucher de Tipo 1, fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de 12 meses (Ensayo 2), en 9 pacientes sin tratamiento previo. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran UPLYSO en dosis intravenosas de 30 unidades/kg (n = 4) (50% de la dosis recomendada) o 60 unidades/kg (la dosis recomendada) (ver Posología y Modo de Administración) (n = 5) cada dos semanas. Después de 12 meses, los 9 pacientes ingresaron a una parte ciega del ensayo de extensión a largo plazo (24 meses del tratamiento total) en la que continuaron el tratamiento con UPLYSO con la misma dosis cada dos semanas.

### **Datos Demográficos de Referencia**

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

### **Resultados de Eficacia**

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

Los siguientes datos son los cambios [mediana (Q1, Q3)] en los parámetros clínicos desde la línea base 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): el volumen del bazo disminuyó en 19,0 (8,3, 41,2) MN; La hemoglobina aumentó en 2,5 (1,9, 3,0) g/dL; el volumen del hígado disminuyó en 0,8 (0,6, 1,1) MN; y el recuento de plaquetas aumentó en 76.000 (67.000, 100.000)/mm<sup>3</sup>.

### **Ensayo clínico en pacientes que rotan de tratamiento con Imiglucerasa a UPLYSO**

La seguridad y eficacia de UPLYSO se evaluaron en 31 pacientes (26 adultos y 5 pediátricos) con enfermedad de Gaucher Tipo 1 que fueron cambiados de imiglucerasa a UPLYSO (ensayo 3). El ensayo 3 fue un estudio de 9 meses, multicéntrico, abierto, de un solo grupo en pacientes que habían estado recibiendo tratamiento intravenoso con imiglucerasa en dosis que varían desde 9,5 unidades/kg a 60 unidades/kg cada dos semanas durante un mínimo de 2 años. Los pacientes tenían que ser clínicamente estables y recibir una dosis estable de imiglucerasa cada dos semanas durante al menos 6 meses antes del enrolamiento. La terapia con imiglucerasa fue interrumpida, y el tratamiento con UPLYSO se administró cada dos semanas en el mismo número de unidades que con la dosis previa de imiglucerasa de cada paciente (de 9,5 unidades/kg a 60 unidades/kg por vía intravenosa cada dos semanas). De ser necesario, el ajuste de dosis se permitió durante el estudio para mantener la estabilidad de los parámetros clínicos (es decir, volumen del bazo, volumen del hígado, recuento de plaquetas y hemoglobina).

- Dieciocho de los 26 pacientes adultos que completaron el ensayo clínico de 9 meses continuaron el tratamiento con UPLYSO (de 9,5 unidades/kg a 60 unidades/kg por vía intravenosa cada dos semanas) en un ensayo de extensión abierto durante 27 meses adicionales (la 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 (de 9,5 unidades/kg a 60 unidades/kg administradas por vía intravenosa cada dos semanas) 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), 55% eran hombres, 97% eran de raza blanca y 16% y 84% eran hispanos/latinos y no hispanos/latinos, respectivamente.

### Resultados de Eficacia

En el Ensayo 3, en el período inicial, el volumen de bazo era de 5,2 (4,5) MN, el volumen de hígado era de 1,0 (0,3) MN, el recuento de plaquetas era de 161.137 (73.387)/mm<sup>3</sup> y la hemoglobina era de 13,5 (1,4) g/dL. Los volúmenes medios (SD) de órganos y los valores hematológicos se mantuvieron estables durante los 9 meses de tratamiento con UPLYSO. Después de 9 meses de tratamiento con UPLYSO, el volumen de bazo era de 4,8 (4,6) MN, el volumen de hígado era de 1,0 (0,2) MN, el recuento de plaquetas era de 161.167 (80.820)/mm<sup>3</sup> y la hemoglobina era de 13,4 (1,5) g/dL. La dosis de UPLYSO se mantuvo sin cambios en 30 de 31 pacientes. Un paciente requirió un aumento de dosis en la semana 24 (de 9,5 unidades/kg a 19 unidades/kg) para un recuento de plaquetas de 92.000/mm<sup>3</sup> en la semana 22, que posteriormente aumentó a 170.000 mm<sup>3</sup> en el mes 9.

Durante el período 36 meses, 18 pacientes adultos tratados con UPLYSO mantuvieron la estabilidad en los parámetros clínicos (volumen del bazo, volumen hepático, recuento plaquetario y hemoglobina); sin embargo, solo 10 de los 18 pacientes adultos completaron los 27 meses de tratamiento con UPLYSO en el ensayo de extensión y, a los 36 meses, solamente se les evaluó el volumen hepático y del bazo a 7 pacientes.

Durante el período 33 meses, los 5 pacientes pediátricos tratados con UPLYSO demostraron estabilidad en estos parámetros clínicos.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

#### **Tratamiento Previo para Reducir el Riesgo de Reacciones de Hipersensibilidad**

Para reducir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, considere el tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).

#### **Posología Recomendada en pacientes de 4 años y mayores**

*Pacientes sin tratamiento previo mayores de 4 años:* La posología recomendada de UPLYSO es de 60 unidades/kg (basado en el peso corporal real), administrado semana de por medio como una infusión intravenosa de 60-120 minutos.

*Pacientes mayores 4 años que cambian de imiglucerasa:* Si resulta aceptable pasar de una dosis estable de imiglucerasa a UPLYSO, inicie el tratamiento intravenoso con UPLYSO (infusión de 60 a 120 minutos) con la misma dosis de unidades/kg de imiglucerasa y, posteriormente, administre UPLYSO cada dos semanas.

Se pueden hacer ajustes de dosis en función del logro y mantenimiento de los objetivos terapéuticos de cada paciente.

#### **Instrucciones de Preparación**

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

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

- Determinar el número de frascos ampolla a reconstituir, en base al peso del paciente en Kg y la dosis recomendada (Posología y modo de Administración). Redondee el número de viales al siguiente número entero.
- Retirar el número requerido de frascos ampolla del refrigerador. No deje estos frascos ampolla a temperatura ambiente por más de 24 horas antes de la reconstitución. No caliente o procese estos frascos ampolla en el microondas.
- Reconstituir cada frasco ampolla de UPLYSO con 5,1 mL de Agua Estéril para Inyección, USP para obtener un volumen de producto reconstituido con una concentración de 40 unidades/ml, y un volumen extraíble de 5 ml.

(1) Luego de la reconstitución, mezclar los frascos ampolla suavemente. NO AGITAR.

(2) Antes de la dilución adicional, examinar visualmente la solución reconstituida en los frascos ampolla para detectar; la presencia de material particulado y decoloración. La solución debe ser transparente e incolora. Deseche si hay material particulado o si la solución presenta coloración.

- Retirar la dosis calculada del medicamento de la cantidad apropiada de frascos ampolla y diluir con solución de cloruro de sodio 0,9%, USP a un volumen final de 100 a 200 ml. Deseche cualquier solución reconstituida que no se haya utilizado.
  - Para pacientes pediátricos de 4 años y mayores, utilice un volumen final de 100 a 120 mL.
  - Para pacientes adultos, puede usarse un volumen final de 130 a 150 mL. Sin embargo, si el volumen del producto reconstituido solo es igual o mayor que 130 a 150 mL, entonces el volumen final no debe superar los 200 mL.
- Mezclar la solución diluida suavemente. NO AGITAR. Dado que esta es una solución de proteínas, ocasionalmente se produce floculación ligera (que se describe como fibras translúcidas) después de la dilución.
- Deseche cualquier solución diluida no utilizada.

#### Almacenamiento y manipulación de la solución reconstituida y diluida

- Si el frasco ampolla de UPLYSO reconstituido no se usa inmediatamente, refrigere a una temperatura 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 4 horas (sin protección contra la luz).
- Si la solución diluida no se administra de inmediato, guárdela refrigerada 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.

#### **Instrucciones para la Administración**

Después de la reconstitución y dilución, administre por una infusión intravenosa durante un mínimo de 60 minutos y con un filtro de 0,2 micrones con capacidad baja para fijar proteínas en línea.

Para pacientes pediátricos con un peso (según el peso corporal real):

O inferior de 30 kg usar una velocidad de infusión de 1 mL/minuto.

O mayor o igual a 30 kg, utilice una velocidad de infusión inicial de 1 mL/minuto. Una vez establecida la tolerabilidad de UPLYSO, la velocidad de infusión puede aumentar hasta un máximo de 2 mL/minuto.

Para pacientes adultos: utilice una velocidad de infusión inicial de 1,2 mL/minuto. Una vez establecida la tolerabilidad de UPLYSO, la velocidad de infusión puede aumentar hasta un máximo de 2,2 mL/minuto.

#### **CONTRAINDICACIONES**

No se han descripto contraindicaciones hasta el momento.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

### **Reacciones de Hipersensibilidad que Incluyen Anafilaxia**

En algunos pacientes tratados con UPLYSO presentaron reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones de hipersensibilidad serias como anafilaxia. En los ensayos clínicos, (los pacientes no recibieron tratamientos previos 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 presentaron signos y síntomas coherentes con anafilaxia, incluidas urticaria, hipotensión, rubefacción, sibilancia, opresión en el pecho, náuseas, vómitos y mareos. Estas reacciones ocurrieron durante la infusión de UPLYSO.
- 21 de los 72 (29%) pacientes tratados con UPLYSO experimentaron reacciones de hipersensibilidad, incluidos los 2 participantes tratados con UPLYSO que experimentaron signos y síntomas coherentes con anafilaxia. Los signos y síntomas de estas reacciones de hipersensibilidad incluyeron prurito, angioedema, rubefacción, eritema, erupción, náuseas, vómitos, tos, opresión en el pecho e irritación de la garganta. Estas reacciones se produjeron durante la infusión de UPLYSO y hasta 3 horas después del inicio de la infusión [consulte Reacciones Adversas].

Debido a la posibilidad de anafilaxia, se debe disponer de asistencia médica adecuada durante la infusión de UPLYSO. Observe atentamente a los pacientes durante 3 horas después del inicio de la infusión. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la anafilaxia e indíqueles que busquen atención médica inmediata si aparecen signos y síntomas.

Los pacientes tratados con UPLYSO que desarrollaron anticuerpos antitaliglucerasa alfa (denominados anticuerpos antimedicamento [ADA]) generalmente presentaron 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 los pacientes que desarrollan ADA.

El manejo terapéutico de las reacciones de hipersensibilidad se debe basar en la severidad de la reacción e incluye la desaceleración o interrupción temporal de la infusión y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides para reacciones leves. Para reducir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, considere un tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides. Si se producen reacciones de hipersensibilidad severas, incluida la anafilaxia, suspenda inmediatamente la infusión de UPLYSO e inicie el tratamiento adecuado.

Considere los riesgos y beneficios de volver a administrar UPLYSO en pacientes que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad severa asociada a UPLYSO. Se debe tener precaución en el momento de la reexposición (consulte Reacciones Adversas).

### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad**

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

## **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Embarazo**

#### *Resumen de Riesgos*

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

### *Consideraciones Clínicas*

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

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

### *Datos*

#### Datos de Animales

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

#### **Lactancia**

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

#### **Uso Pediátrico**

Se ha establecido la seguridad y la efectividad de UPLYSO para el tratamiento de pacientes pediátricos de 4 años y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1. El uso de UPLYSO para esta indicación está respaldada por evidencia de eficacia de ensayos adecuados y bien controlados de UPLYSO en adultos, con datos farmacodinámicos adicionales de 5 pacientes pediátricos y datos farmacocinéticos de 9 pacientes pediátricos que participaron en los ensayos clínicos (ver *Estudios Clínicos, Farmacología Clínica*).

Se incluyeron datos de 14 pacientes pediátricos en la evaluación de seguridad (ver *Reacciones Adversas*). La seguridad y efectividad de UPLYSO no se ha establecido en pacientes menores de 4 años.

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

#### **Uso Geriátrico**

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### **Experiencia de Ensayos Clínicos**

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

#### **Reacciones Adversas de Ensayos Clínicos de UPLYSO como Tratamiento Inicial**

- **Ensayos Clínicos en Pacientes adultos**

Se evaluó la seguridad de UPLYSO en dosis de 30 unidades/kg (n = 16) (50% de la dosis recomendada) (ver Posología y modo de Administración) o 60 unidades/kg (n = 16) administradas por vía intravenosa cada dos semanas en 32 pacientes adultos sin tratamiento previo (de 19 a 74 años) con la enfermedad de Gaucher Tipo 1 en

un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de 9 meses (Ensayo 1) (ver Estudios Clínicos). En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron en estos pacientes tratados con UPLYSO.

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

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

• **Ensayo Clínico en Pacientes Pediátricos de 16 Años y Menores**

En un ensayo clínico aleatorizado de 12 meses, se evaluó la seguridad de UPLYSO en posologías de 30 unidades/kg (n= 4) (50% de la dosis recomendada) (ver Posología y modo de Administración) o 60 unidades/kg (n= 5) administradas por vía intravenosa cada dos semanas en 9 pacientes pediátricos sin tratamiento previo (entre 2 y 13 años) con enfermedad de Gaucher tipo 1 (Ensayo 2) (ver Estudios Clínicos).

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

**Reacciones Adversas en un Ensayo Clínico en Pacientes que Cambiaron de Imiglucerasa a UPLYSO**

Se evaluó la seguridad de UPLYSO en 31 pacientes (26 adultos y 5 pediátricos), de entre 6 y 66 años, con enfermedad de Gaucher tipo 1 que habían recibido previamente tratamiento con imiglucerasa por un mínimo de 2 años (ensayo 3). Se administró UPLYSO por vía intravenosa cada dos semanas durante 9 meses en la misma cantidad de unidades que la dosis previa de imiglucerasa de cada paciente. En la Tabla 4 se presentan las reacciones adversas en estos pacientes tratados con UPLYSO.

**Tabla 4: Reacciones Adversas en ≥10% de Pacientes tratados con UPLYSO que cambiaron de Imiglucerasa a UPLYSO (luego de 9 meses de tratamiento)**

<b>Término Preferido</b>	<b>Pacientes adultos y pediátricos que cambiaron de Imiglucerasa (N= 31*) n (%)</b>
Artralgia	4 (13)
Dolor de cabeza	4 (13)
Dolor en extremidad	3 (10)

**Inmunogenicidad: Reacciones Adversas Asociadas a los Anticuerpos Antimedamentos**

En los ensayos 1, 2 y 3 se evaluó a pacientes adultos y pediátricos con la enfermedad de Gaucher que no habían recibido anteriormente la terapia de reemplazo enzimático (TRE) con UPLYSO y a aquellos que sí la habían recibido [consulte Estudios Clínicos). En los pacientes con la 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 obtuvieron resultados positivos para ADA y que desarrollaron reacciones de hipersensibilidad, 2 pacientes

presentaron anafilaxia y 1 paciente adicional suspendió el tratamiento con UPLYSO debido a reacciones de hipersensibilidad.

### **Experiencia postcomercialización**

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

- Trastornos del sistema gastrointestinal: Vómitos, diarrea
- Trastornos generales y del sitio de administración: Fatiga
- Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia (*vea Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*), Erupción de medicamentos fijos mediados por inmunidad tipo III
- Trastornos musculoesqueléticos: Dolor de espalda

### **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

#### **Reacciones de Hipersensibilidad, Incluida Anafilaxia**

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay experiencia con sobredosificación de UPLYSO.

En caso de sobredosificación, comunicarse con el CIAT, Tel. 1722

### **CONSERVACIÓN**

UPLYSO (taliglucerasa alfa) inyectable se presenta como un polvo liofilizado blanco a blanquecino, estéril, sin conservantes, en un vial de dosis única. Cada vial de UPLYSO contiene 200 unidades de taliglucerasa alfa.

Cada caja contiene un frasco ampolla (NDC 0069-0106-01).

UPLYSO refrigerado entre 2 y 8 ° C en la caja original para protegerlo de la luz. No congelar.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

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

### **PRESENTACIONES**

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

Elaborado y acondicionado por: Pharmacia & Upjohn LLC, Kalamazoo, Estados Unidos.

Importa y representa en Uruguay: Warner Lambert del Uruguay S.A. –Dr. Luis Bonavita 1266, of.504 - Montevideo.

DT: QF Laura Conti

Fecha última revisión: \_\_\_\_\_

LLD: 13/may/2023