INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Uplyso®
Taliglucerasa alfa
Solución
200 U

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Uplyso®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Taliglucerasa alfa.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Taliglucerasa alfa

200 U

Excipiente cbp

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

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo para adultos y pacientes pediátricos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher Tipo 1.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas

Población adulta

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

Después de una dosis única los valores de la mediana de la depuración sistémica (CL) fueron aproximadamente 30.5 L/h y 18.5 L/h para dosis de 30 unidades/kg y 60 unidades/kg, respectivamente. Los valores de la mediana del volumen de distribución durante la fase de eliminación (V_z) variaron entre

12.6 a 13.9 L. La mediana del volumen de distribución en estado estable (Vss) varió entre 7.30 y 11.7 L para ambos grupos de dosis.

Población pediátrica

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

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

Propiedades farmacodinámicas

La taliglucerasa alfa es una forma activa recombinante de la enzima lisosómica humana, β -glucocerebrosidasa expresada en células de raíz de planta de zanahoria genéticamente modificada, que crecen en un sistema biorreactor desechable. La β -glucocerebrosidasa (β -D-glucosil-N-acilesfingosina glucohidrolasa, E.C.3.2.1.45) es una enzima glucoproteica lisosómica que cataliza la hidrólisis de los glucocerebrósidos glucolípidos a glucosa y ceramida.

Estudios clínicos

Enfermedad de Gaucher Neuronopática

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

Población Adulta

Estudio en pacientes adultos no tratados previamente para terapia de reemplazo enzimático

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

Se llevó a cabo un estudio pivote, multicéntrico, doble ciego, de asignación aleatoria de Fase III de 30 unidades/kg o 60 unidades/kg en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher que nunca se habían sometido a terapia de reemplazo enzimático. Se administraron infusiones intravenosas cada 2 semanas por 9 meses (38 semanas). Se evaluaron para eficacia treinta y un (31) pacientes tratados con 30

unidades/kg (n=15) o 60 unidades/kg (n=16). Quince (15) pacientes eran hombres. La edad promedio era de 36.1 años con un rango de 19 a 74 años.

Ambos grupos de dosificación demostraron una reducción estadísticamente significativa en el volumen del bazo en la visita del Mes 6 y en la visita de mes 9 en comparación con los valores iniciales (30 unidades/kg, 22.21%; 60 unidades/kg, 29.94%; ambos $p < 0.0001$) y (30 unidades/kg, 26.91%; 60 unidades/kg, 38.01%; ambos $p < 0.0001$), respectivamente. Se observaron efectos similares para el aumento en la hemoglobina, la disminución del volumen hepático y el aumento del recuento plaquetario según puede observarse en la Tabla 1a y 1b a continuación.

TABLA 1a
MEDIA DEL CAMBIO DESDE EL INICIO HASTA LOS 9 MESES DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 NO TRATADOS PREVIAMENTE QUE INICIARON TERAPIA CON TALIGLUCERASA ALFA (MEDIA CON EL ERROR ESTÁNDAR)

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

*%BW = Porcentaje de peso corporal;

**MN = Múltiplo del normal;

#g/dL = Gramos por decilitro;

^EE = Error estándar

TABLA 1B: MEDIA DEL CAMBIO DESDE EL INICIO HASTA LOS 9 MESES DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 NO TRATADOS PREVIAMENTE QUE INICIARON TERAPIA CON TALIGLUCERASA ALFA (MEDIA CON LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR)

Parámetro Clínico	Punto Temporal	30 unidades/kg (N=15)	60 unidades/kg (N=16)
		Media (DE) [^]	Media (DE)
Volumen del bazo (%BW) [*]	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)
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)
Volumen del hígado (%BW)	Inicio	4.2 (0.9)	3.8 (1.0)
	Mes 9	3.6 (0.7)	3.1 (0.7)
	Cambio	-0.6 (0.5)	-0.6 (0.4)
Volumen del hígado (MN)	Inicio	1.7 (0.4)	1.5 (0.4)
	Mes 9	1.4 (0.3)	1.2 (0.3)
	Cambio	-0.2 (0.2)	-0.3 (0.2)
Recuento de plaquetas (por mm 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)

^{*}%BW= porcentaje de peso corporal;

^{**}MN= múltiplo de lo normal;

[#] g/dL= gramos por decilitro;

[^] DE= desviación estándar

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

Veintiséis de los 31 pacientes en este ensayo clínico de 9 meses continuaron el tratamiento con taliglucerasa alfa en ensayos de extensión. La duración total de tratamiento fue de 60 meses, de los cuales los primeros 24 meses se realizaron como un ensayo doble ciego y los restantes 36 meses como un ensayo abierto. Veintiséis pacientes completaron los 24 meses, 23 completaron 36 meses y 17 completaron 60 meses. Los siguientes datos representan los cambios en los parámetros clínicos para la porción doble ciego de extensión (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: media (DE) del volumen del bazo expresado como % de peso corporal disminuyó 1.4 (0.6) y 2.0 (2.0), y como múltiplo del normal disminuyó 6.8 (3.0) y 10.2 (9.8); la hemoglobina aumentó 1.3 (1.7) g/dL y 2.4 (2.3) g/dL; el volumen del hígado en %BW disminuyó 1.1 (0.5) y 1.0 (0.7) y el MN disminuyó 0.4 (0.2) y 0.4 (0.3); y el recuento de plaquetas aumentó 28,443 (31,996) y 72,029 (68,157)/mm³. Los pacientes en la porción abierta de los ensayos de extensión demostraron mejoras continuas en estos parámetros clínicos durante el tratamiento total de 60 meses.

Estudio en pacientes adultos que cambiaron de imiglucerasa a taliglucerasa alfa

Se realizó un estudio multicéntrico, abierto, de un sólo grupo en pacientes adultos clínicamente estables con enfermedad de Gaucher tratados con Imiglucerasa y que se cambiaron a taliglucerasa alfa a la misma dosis que la dosis previa de Imiglucerasa. Se enrolaron veintiseis pacientes adultos y 25 completaron 9 meses de tratamiento con infusiones de taliglucerasa alfa cada 2 semanas. Las dosis oscilaron entre 9 unidades/kg y 60 unidades/kg con una media de 28.8 unidades/kg. El rango de edad fue de 18 a 66 años; 14 pacientes eran hombres y 12 mujeres. Los volúmenes de los órganos permanecieron estables. La media del volumen del bazo fue 822 mL al inicio y 749 mL en el Mes 9, correspondientes a volúmenes de bazo de 5.5 MN (múltiplo del normal) al inicio y 5.1 MN en el Mes 9. La mediana del volumen del bazo fue de 814 mL al inicio del estudio y de 697 mL después de 9 meses, que corresponde a una mediana de los volúmenes del bazo de 4.3 MN al inicio y 3.5 MN en el mes 9. Las medias de los volúmenes del hígado fueron 1857 mL al inicio y 1786 mL después de 9 meses, correspondientes a los volúmenes del hígado de 1.0 MN al inicio y 0.9 MN en el mes 9. La mediana de los volúmenes del hígado fueron 1816 mL y 1801 mL al inicio y a los 9 meses, correspondientes a volúmenes del hígado de 0.9 MN al inicio y 0.9 MN en el mes 9. Los parámetros hematológicos también fueron estables. La media de la hemoglobina fue 13.5 g/dL al inicio y 13.3 g/dL después de 9 meses y la media de los recuentos plaquetarios fue 160,447/mm³ al inicio y 157,920/mm³ después de 9 meses. La mediana de las concentraciones de hemoglobina fue de 13.6 g/dL tanto al inicio del estudio como después de 9 meses, y la mediana de los recuentos plaquetarios fueron de 163,167/mm³ y 159,000/mm³ al inicio del estudio y después de 9 meses, respectivamente.

Dieciocho de los 26 pacientes adultos que completaron el ensayo clínico de 9 meses continuaron el tratamiento con taliglucerasa alfa en un ensayo de extensión. Los 5 pacientes pediátricos continuaron en un estudio de extensión separado. Diez pacientes adultos completaron 36 meses de tratamiento. Al mes 36, los cambios en los parámetros clínicos desde el inicio para los pacientes adultos fueron: media (DE) del volumen del bazo en % BW -0.3 (0.5), en MN -1.3 (2.3); volumen del hígado en % BW 0.0 (0.4), en MN 0.0 (0.2); recuento de plaquetas -3,800 (33,920)/mm³; y hemoglobina -0.2 (0.9) g/dL.

Datos combinados en pacientes adultos y pediátricos que cambiaron de imiglucerasa a taliglucerasa alfa

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo, en pacientes clínicamente estables con enfermedad de Gaucher tratados con Imiglucerasa y que cambiaron a taliglucerasa alfa a la misma dosis que la dosis de Imiglucerasa anterior. Se enrolaron veintiseis pacientes adultos y cinco pacientes pediátricos y 30 de ellos completaron los 9 meses de tratamiento con infusiones de taliglucerasa alfa cada 2 semanas. Las dosis oscilaron de 9 unidades/kg a 60 unidades/kg con una media de 31 unidades/kg. El rango de edad fue de 6 a 66 años; 17 pacientes eran hombres y 14 eran mujeres. Los volúmenes de los órganos se mantuvieron estables. La media del volumen del bazo fue de 721 mL al inicio y de 655 mL en el mes 9, que corresponde a los volúmenes del bazo de 5.2 MN (múltiplo de lo normal) al inicio y de 4.8 MN en el mes 9. La mediana del volumen del bazo fue de 534 mL al inicio y de 433 mL después de 9 meses, que corresponde a la mediana de los volúmenes del bazo de 4.1 MN al inicio y de 3.5 MN en el mes 9. La media de los volúmenes del hígado fue de 1766 mL al inicio y de 1716 mL después de 9 meses, que corresponde a los volúmenes del hígado de 1.0 MN al inicio y de 1.0 MN en el mes 9. La mediana de los volúmenes del hígado fue de 1689 mL y de 1721 mL al inicio y a los 9 meses, que corresponde a los volúmenes del hígado de 1.0 MN al inicio y de 0.9 MN en el mes 9. Los parámetros hematológicos también se mantuvieron estables. La media de la hemoglobina fue de 13.5 g/dL al inicio y de 13.4 g/dL después de 9 meses, y la media de los recuentos de plaquetas fue de 161,137/mm³ al inicio y de 161,167/mm³ después de 9 meses. La mediana de los niveles de hemoglobina fue de 13.6 g/dL al inicio y de 13.7 g/dL después de 9 meses, y la mediana del recuento de plaquetas fue de 161,917/mm³ y de 169,500/mm³ al inicio y después de 9 meses, respectivamente.

Población pediátrica

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

Estudio en pacientes pediátricos que cambiaron de Imiglucerasa a taliglucerasa alfa

Se incluyeron cinco pacientes que cambiaron de Imiglucerasa a taliglucerasa alfa y que completaron el estudio. Las medianas de las dosis variaron entre 26 unidades/kg y 60 unidades/kg. El intervalo de edad fue 6 años a 16 años; 3 pacientes eran hombres y 2 eran mujeres. Los volúmenes de los órganos permanecieron estables. Los volúmenes medios fueron 313 mL y 4.1 MN al inicio y 276 mL y 3.3 MN a los 9 meses (las medianas de los valores para el bazo fueron 324 mL y 3.1 MN al inicio y 256 mL y 2.5 MN a los 9 meses). Los volúmenes medios del hígado fueron 1346 mL y 1.3 MN al inicio y 1393 mL y 1.2 MN a los 9 meses; las medianas para los valores del hígado fueron 1243 mL y 1.1 MN al inicio y 1305 mL y 1.1 MN a los 9 meses. Los parámetros hematológicos fueron también estables. La hemoglobina media fue 13.5 g/dL al inicio y 13.9 g/dL después de 9 meses; la mediana de los valores fue 13.4 y 14.3 g/dL al inicio y a los 9 meses, respectivamente. El conteo medio de plaquetas fue 164,587/mm³ al inicio y 177,400/mm³ después de 9 meses; la mediana de los valores fue 146,500 y 200,000/mm³ al inicio y a los 9 meses, respectivamente.

Los cinco pacientes pediátricos en el ensayo clínico de 9 meses continuaron el tratamiento con taliglucerasa alfa en un ensayo de extensión por una duración total del tratamiento de 33 meses. Los cinco pacientes completaron 24 meses y 2 pacientes completaron 33 meses. Los siguientes datos representan los cambios en los parámetros clínicos en el mes 33 (n= 2): media (DE) del volumen del bazo en %BW fue estable 0.0 (0.0), y el MN disminuyó 0.1 (0.0); la hemoglobina aumentó 0.5 (0.5) g/dL; el volumen hepático en %BW disminuyó 0.2 (0.0), y el MN disminuyó 0.1 (0.0); y el recuento de plaquetas aumentó 4700 (13,152)/ mm³.

Estudio en pacientes pediátricos no tratados previamente con terapia enzimática sustitutiva

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

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

Efectos similares fueron observados para la disminución del volumen del bazo, la disminución del volumen del hígado y el aumento del conteo de plaquetas como se observa en la Tabla 2a y 2b.

TABLA 2a
MEDIA DEL CAMBIO CON RESPECTO AL INICIO DEL ESTUDIO A LOS 12 MESES PARA LOS PARÁMETROS CLÍNICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER NO TRATADOS PREVIAMENTE QUE INICIARON TRATAMIENTO CON TALIGLUCERASA ALFA (MEDIA CON EL ERROR ESTÁNDAR)

Parámetro Clínico	Tiempo	30 unidades/kg (N=6) Media (ES) [^]	60 unidades/kg (N=5) Media (ES)
Hemoglobina	Inicio	11.3 (0.7)	10.6 (0.6)

(g/dL) [#]	Mes 12	12.7 (0.5)	12.2 (0.5)
	Cambio	1.4 (0.5)	1.6 (0.3)
Conteo de Plaquetas (por mm ³)	Inicio	162,667 (29,328)	99,600 (19,185)
	Mes 12	208,167 (37,047)	172,200 (39,932)
	Cambio	45,500 (21,590)	72,600 (26,474)
Volumen del Bazo (%BW) [*]	Inicio	4.4 (1.0)	5.9 (2.2)
	Mes 12	2.8 (0.7)	2.6 (0.6)
	Cambio	-1.6 (0.5)	-3.3 (1.5)
Volumen del Bazo (MN) ^{**}	Inicio	22.2 (5.0)	29.4 (10.8)
	Mes 12	14.0 (3.5)	12.9 (3.2)
	Cambio	-8.2 (2.6)	-16.5 (7.7)
Volumen del Hígado (%BW)	Inicio	4.5 (0.6)	5.6 (0.5)
	Mes 12	3.8 (0.4)	4.2 (0.3)
	Cambio	-0.7 (0.2)	-1.4 (0.3)
Volumen del Hígado (MN)	Inicio	1.8 (0.2)	2.2 (0.2)
	Mes 12	1.5 (0.2)	1.7 (0.1)
	Cambio	-0.3 (0.1)	-0.6 (0.1)

* %BW = Porcentaje de peso corporal;

** MN = Múltiplo del normal;

[#] g/dL = Gramos por decilitro;

[^] EE = Error estándar

TABLA 2b
MEDIA DEL CAMBIO CON RESPECTO AL INICIO DEL ESTUDIO A LOS 12 MESES PARA LOS PARÁMETROS CLÍNICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER NO TRATADOS PREVIAMENTE QUE INICIARON TRATAMIENTO CON TALIGLUCERASA ALFA (MEDIA CON LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR)

Parámetro clínico	Punto temporal	30 unidades/kg (N= 6)	60 unidades/kg (N= 5)
		Media (DE) [^]	Media (DE)
Hemoglobina (g/dL) [#]	Inicio	11.3 (1.7)	10.6 (1.4)
	Mes 12	12.7 (1.2)	12.2 (1.1)
	Cambio	1.4 (1.3)	1.6 (0.7)
Recuento de plaquetas (por mm ³)	Inicio	162,667 (71,838)	99,600 (42,899)
	Mes 12	208,167 (90,747)	172,200 (89,290)
	Cambio	45,500 (52,884)	72,600 (59,197)
Volumen del bazo (%BW) [*]	Inicio	4.4 (2.4)	5.9 (4.9)
	Mes 12	2.8 (1.7)	2.6 (1.4)
	Cambio	-1.6 (1.3)	-3.3 (3.4)
Volumen del bazo (MN) ^{**}	Inicio	22.2 (12.1)	29.4 (24.3)
	Mes 12	14.0 (8.6)	12.9 (7.2)
	Cambio	-8.2 (6.4)	-16.5 (17.1)
Volumen del hígado (%BW)	Inicio	4.5 (1.4)	5.6 (1.2)
	Mes 12	3.8 (1.0)	4.2 (0.6)
	Cambio	-0.7 (0.4)	-1.4 (0.7)
Volumen del hígado (MN)	Inicio	1.8 (0.5)	2.2 (0.5)
	Mes 12	1.5 (0.4)	1.7 (0.3)

	Cambio	-0.3 (0.2)	-0.6 (0.3)
--	--------	------------	------------

*%BW = porcentaje de peso corporal;

** MN = múltiplo de lo normal;

g/dL = gramos por decilitro;

^ DE = desviación estándar.

Los parámetros auxológicos para la cohorte pediátrica incluyen estatura, velocidad de crecimiento y peso, como se observa en la Tabla 3a y 3 b todos mejoraron con la terapia con taliglucerasa alfa.

TABLA 3a
DATOS AUXOLÓGICOS PEDIÁTRICOS (MEDIA CON EL ERROR ESTÁNDAR)

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

*EE = error estándar

TABLA 3b
DATOS AUXOLÓGICOS PEDIÁTRICOS (MEDIA CON LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR)

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

* DE = desviación estándar.

Diez de los 11 pacientes pediátricos en este ensayo clínico de 12 meses continuaron el tratamiento con taliglucerasa alfa en ensayos de extensión para una duración total de tratamiento de 36 meses, cuyos primeros 24 meses se realizaron como un ensayo doble ciego y los restantes 12 meses como un ensayo abierto. Los diez pacientes completaron los 24 meses y 9 de ellos completaron 36 meses.

Los siguientes datos representan los cambios en los parámetros clínicos para la porción doble ciego del estudio de extensión (desde el inicio hasta el mes 24) para los grupos de dosis de 30 unidades/kg (n= 5) y 60 unidades/kg (n= 5), respectivamente: media (DE) del volumen del bazo en % BW disminuyó

3.3 (1.0) y 5.0 (4.5), y como MN disminuyó 16.5 (4.9) y 24.8 (22.7); la hemoglobina aumentó 1.9 (0.9) g/dL y 2.2 (1.4) g/dL; el volumen del hígado en %BW disminuyó 1.5 (0.5) y 2.1 (0.9) y el MN disminuyó 0.6 (0.2) y 0.8 (0.3); y el recuento de plaquetas aumentó 25,600 (38,253) y 93,200 (38,206)/ mm³. Los pacientes en la porción abierta de los ensayos de extensión demostraron mejoras continuas en estos parámetros clínicos durante el tratamiento total de 36 meses.

Población geriátrica

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

Impacto de los Anticuerpos Antifármaco (ADA) en la Seguridad y Eficacia

Actualmente no es clara la relevancia de los ADA para la eficacia y respuesta terapéutica.

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, los pacientes han desarrollado ADA IgG contra la taliglucerasa alfa. En un estudio en pacientes adultos no tratados previamente con terapia de reemplazo enzimático (ERT por sus siglas en inglés), diecisiete de 32 pacientes (17 de 32, 53%) que recibieron taliglucerasa alfa cada dos semanas desarrollaron ADA después del tratamiento (definido como ADA positivo en uno o más puntos del tiempo después del tratamiento). Dos pacientes adicionales fueron positivos para ADA al inicio del estudio; un paciente se retiró después de desarrollar una reacción alérgica con la primera dosis de taliglucerasa alfa, y el segundo paciente se volvió ADA negativo a los 21 meses de tratamiento y permaneció negativo a partir de entonces con el tratamiento continuo. En pacientes pediátricos sin tratamiento previo con ERT, 2 de 11 (18%) pacientes desarrollaron ADA. Un paciente pediátrico sin tratamiento previo con ERT fue ADA positivo al inicio, pero se volvió ADA negativo después del tratamiento con taliglucerasa alfa. En un estudio en pacientes adultos y pediátricos previamente tratados con ERT, (N=31; 26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) 5 pacientes adultos (16% de todos los pacientes) que cambiaron del tratamiento con imiglucerasa al tratamiento con taliglucerasa alfa una vez cada dos semanas desarrollaron ADA después del cambio. Ninguno de los pacientes pediátricos previamente tratados con ERT desarrolló ADA después de cambiar del tratamiento con imiglucerasa al tratamiento con taliglucerasa alfa. En la población tratada previamente con ERT, dos pacientes adultos y dos pediátricos que cambiaron de imiglucerasa fueron ADA positivos al inicio, pero ADA negativos después del tratamiento con taliglucerasa alfa. Uno de estos adultos tratados previamente con ERT posteriormente se volvió positivo para ADA después de continuar con el tratamiento. En total, 31 pacientes adultos y pediátricos dieron positivo para ADA para taliglucerasa alfa. La relevancia de los ADA para los eventos adversos actualmente no está clara.

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

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo y pueden verse influenciados por varios factores, como la metodología del ensayo, manejo de las muestras, tiempo de toma de las muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra la taliglucerasa alfa con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

6. CONTRAINDICACIONES

Reacciones alérgicas severas a taliglucerasa alfa, o cualquiera de sus excipientes.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Respuesta a anticuerpos

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

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

Reacciones relacionadas con la infusión e hipersensibilidad

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

Alergia a las zanahorias

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

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

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Los estudios de reproducción de taliglucerasa alfa se han realizado en ratas y ratones a dosis de hasta 5 veces la dosis máxima para los humanos en mg/m² y no se ha encontrado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño del feto debido a la administración de taliglucerasa alfa (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Sin embargo, no existe ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en los humanos, debe tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

Lactancia

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

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de la taliglucerasa alfa se ha evaluado en más de 130 pacientes con la enfermedad de Gaucher; se utilizaron datos de 74 pacientes en ensayos clínicos controlados para determinar la frecuencia de reacciones adversas al fármaco (Tabla 4). La taliglucerasa alfa se administró en dosis mediana de 9 unidades/kg a 78 unidades/kg de peso corporal cada semana por periodos de tratamiento de hasta 60 meses.

Los pacientes tenían entre 2 y 85 años al momento del primer tratamiento con taliglucerasa alfa e incluyeron tanto pacientes no tratados previamente como pacientes tratados previamente con Imiglucerasa.

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

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas en pacientes con la enfermedad de Gaucher se presentan en la Tabla 4 (Todos los pacientes) y Tabla 5 (Pacientes adultos).

Tabla 4. Reacciones Adversas (Todos los sujetos)*	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacción Adversa
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica**, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal ^a , náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Angioedema ^{c**} , Erupción, urticaria**, prurito ^b , eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el sitio de infusión, fatiga, edema periférico
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión
Pruebas complementarias	Aumento de peso
^a Dolor abdominal incluye dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior ^b Prurito incluye prurito generalizado ^c El angioedema incluye edema de párpado, angioedema, edema de labio, hinchazón del rostro, edema conjuntival, hinchazón ocular, hinchazón de labios, edema de la boca, lengua hinchada y edema laríngeo. *La frecuencia de las reacciones adversas al medicamento se calculó de los datos de todos los eventos por cualquier causa **RAM identificada después de la comercialización	

Tabla 5. Reacciones Adversas^a (Sujetos adultos)*	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacción Adversa
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica**, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea
Trastornos vasculares	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Vómito, dolor abdominal ^a , náusea
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Angioedema ^{c**} , Erupción, urticaria**, prurito ^b , eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades

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

En el programa clínico, las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron tan pronto como se realizó la primera infusión (ver sección Precauciones generales).

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios de interacción.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

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

En estudios con animales, la taliglucerasa alfa no afectó la fertilidad ni el desempeño reproductivo ni las características del esperma.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con taliglucerasa alfa debe supervisarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con la enfermedad de Gaucher. La administración casera bajo supervisión de un profesional de la salud puede considerarse únicamente en los pacientes que han tolerado las infusiones (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Dosificación

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

Pacientes adultos

Dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante, las dosis iniciales de taliglucerasa alfa en pacientes adultos varían entre 30 unidades/kg a 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2

semanas. Los estudios clínicos han evaluado la mediana de los intervalos de dosis entre 9 unidades/kg-67 unidades/kg cada dos semanas.

Pacientes adultos que están siendo tratados actualmente con Imiglucerasa para enfermedad de Gaucher pueden cambiarse a taliglucerasa alfa. Se recomienda que pacientes previamente tratados con una dosis estable de Imiglucerasa comiencen el tratamiento con taliglucerasa alfa a la misma dosis de la Imiglucerasa cuando se cambien de Imiglucerasa a taliglucerasa alfa.

Pacientes pediátricos

Las dosis inicial de taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos varían entre 30 unidades/kg y 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas, dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante. Los estudios clínicos han evaluado dosis que varían entre 26 unidades/kg a 78 unidades/kg una semana sí y otra no (ver sección Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental).

Los pacientes pediátricos que actualmente se tratan con Imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher pueden cambiar a taliglucerasa alfa. Se recomienda que los pacientes tratados previamente con una dosis estable de Imiglucerasa comiencen el tratamiento con taliglucerasa alfa a la misma dosis de Imiglucerasa cuando cambien de Imiglucerasa a taliglucerasa alfa.

Método de administración

Después de la reconstitución y la dilución, el volumen total de la solución preparada se administra vía intravenosa mediante infusión durante un periodo de 60 a 120 minutos (ver sección Precauciones generales). Para pacientes pediátricos con pesos inferiores a 30 kg, se debe utilizar una velocidad de infusión no superior a 1 mL/minuto. Para pacientes pediátricos con pesos superiores a 30 kg, después de una velocidad de infusión inicial de 1 mL/minuto y después de que se establezca la tolerabilidad a la taliglucerasa alfa, la velocidad de infusión puede aumentarse a 2 mL/minuto. Para pacientes adultos, después de una velocidad de infusión inicial de 1.2 mL/minuto y después de que se establezca la tolerabilidad a la taliglucerasa alfa, la velocidad de infusión puede aumentarse hasta un máximo de 2.2 mL/min. La duración de la infusión puede ajustarse según lo tolere el paciente. Durante la administración la solución diluida debe filtrarse a través de un filtro en línea de 0.2 µm de baja unión a proteínas.

El número de frascos ampola necesarios para el paciente a la dosis recomendada se reconstituyen en agua estéril para inyección según las instrucciones. El medicamento reconstituido se combina y el volumen de la infusión se ajusta con solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) para un volumen total de 100 a 200 mL.

Cada frasco ampola de taliglucerasa alfa es para un sólo uso en un paciente.

Insuficiencia Renal o Hepática

No se han realizado estudios de taliglucerasa alfa en pacientes con enfermedad de Gaucher con disfunción renal o hepática.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

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

INSTRUCCIONES SOBRE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN DE TALIGLUCERASA ALFA

Cada frasco ampula es solamente de único uso.

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

El liofilizado para solución para infusión debe reconstituirse con agua para inyección estéril, diluirse inmediatamente con solución para infusión de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) y administrarse mediante infusión intravenosa.

Debido a la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto aquellos mencionados en esta sección.

Debe determinarse el número de frascos ampula a reconstituir con base en el peso corporal y el régimen de dosificación de cada paciente. Los frascos ampula deben retirarse del refrigerador una hora antes del momento previsto de reconstitución.

Utilice técnica aséptica

Reconstitución

Cada frasco ampula para inyección debe reconstituirse con 5.1 mL de agua para inyección estéril. El agua para inyección debe agregarse lentamente para minimizar la formación de burbujas de aire y para garantizar una mezcla apropiada del producto. El volumen reconstituido es 5.3 mL.

Mezcle los frascos ampula suavemente. NO AGITE. Después de la reconstitución la solución es un líquido claro a incoloro, esencialmente libre de partículas visibles. La solución reconstituida debe ser diluida adicionalmente. Antes de la dilución adicional, inspeccione visualmente la solución reconstituida de cada frasco para determinar si existen partículas suspendidas y decoloración. No utilice frascos que presenten decoloración o que contengan partículas extrañas suspendidas.

Después de la reconstitución, diluya inmediatamente la solución del producto y deseche el frasco. No almacenar los frascos no utilizados para utilizaciones posteriores.

Dilución

La solución reconstituida contiene 40 unidades de taliglucerasa alfa por mL. El volumen reconstituido permite extracción exacta de 5.0 mL (200 unidades) de cada frasco ampula. Deberá extraerse de cada frasco ampula 5.0 mL de la solución reconstituida y combinarse los volúmenes extraídos dentro de una bolsa de infusión estéril.

Posteriormente diluya el volumen con solución para infusión del cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) para un volumen total de 100 a 200 mL. Mezcle suavemente la solución para infusión. Como es una solución proteica, en ocasiones puede ocurrir floculación leve (descrita como partículas o fibras proteínicas translúcidas) después de la dilución. Durante la administración la solución diluida debe filtrarse a través de un filtro de baja unión a proteínas de 0.2 µm en línea.

Se recomienda que la solución diluida se administre tan pronto como sea posible después de la dilución y se administre la infusión, según se describe en la sección dosis y vía de administración.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco ampula con liofilizado 40 U/mL (200 U por cada frasco).

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese y transpórtese en refrigeración entre 2 y 8°C. No se congele.
Conserve el frasco ampula en la caja para protegerlo de la luz.

Solución reconstituida:

Como taliglucerasa alfa no contiene conservadores, el producto debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución. Se ha demostrado estabilidad química y física durante la utilización de la solución reconstituida para un periodo de 12 horas a una temperatura entre 20°C y 25°C sin protección de la luz o durante 24 horas a 2°C a 8°C protegido de la luz.

Solución diluida para infusión:

La solución diluida puede almacenarse hasta 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C protegida de la luz.

El medicamento debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento durante la utilización de la solución diluida para infusión antes de utilizarla son responsabilidad del usuario.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Este medicamento sólo podrá ser prescrito por médicos especialistas en la enfermedad de Gaucher.
Literatura exclusiva para médicos.
No se use en menores de 2 años.
No se deje al alcance de los niños.
Su venta requiere receta médica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	20-Jan-23
Médico que revisó :	
Fecha de revisión:	
Referencia:	CDSv15.0 (26Oct22)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 9. Reacciones secundarias y adversas.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Uplyso®
Taliglucerasa alfa
Solución
200 U

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Uplyso®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Taliglucerasa alfa.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Taliglucerasa alfa

200 U

Excipiente cbp

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

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo para adultos y pacientes pediátricos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher Tipo 1.

5. CONTRAINDICACIONES

Reacciones alérgicas severas a taliglucerasa alfa, o cualquiera de sus excipientes.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Respuesta a anticuerpos

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

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

Reacciones relacionadas con la infusión e hipersensibilidad

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

Alergia a las zanahorias

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

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

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Los estudios de reproducción de taliglucerasa alfa se han realizado en ratas y ratones a dosis de hasta 5 veces la dosis máxima para los humanos en mg/m² y no se ha encontrado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño del feto debido a la administración de taliglucerasa alfa (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Sin embargo, no existe ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en los humanos, debe tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

Lactancia

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

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de la taliglucerasa alfa se ha evaluado en más de 130 pacientes con la enfermedad de Gaucher; se utilizaron datos de 74 pacientes en ensayos clínicos controlados para determinar la frecuencia de reacciones adversas al fármaco (Tabla 4). La taliglucerasa alfa se administró en dosis mediana de 9 unidades/kg a 78 unidades/kg de peso corporal cada semana por periodos de tratamiento de hasta 60 meses.

Los pacientes tenían entre 2 y 85 años al momento del primer tratamiento con taliglucerasa alfa e incluyeron tanto pacientes no tratados previamente como pacientes tratados previamente con Imiglucerasa.

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

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas en pacientes con la enfermedad de Gaucher se presentan en la Tabla 4 (Todos los pacientes) y Tabla 5 (Pacientes adultos).

Tabla 4. Reacciones Adversas (Todos los sujetos)*	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacción Adversa
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica**, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal ^a , náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Angioedema ^{c**} , Erupción, urticaria**, prurito ^b , eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades

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

Tabla 5. Reacciones Adversas^a (Sujetos adultos)[*]	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacción Adversa
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica ^{**} , hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea
Trastornos vasculares	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Vómito, dolor abdominal ^a , náusea
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Angioedema ^{c**} , Erupción, urticaria ^{**} , prurito ^b , eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el sitio de infusión, fatiga, edema periférico
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión
Pruebas complementarias	Aumento de peso
^a Dolor abdominal incluye dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior ^b Prurito incluye prurito generalizado ^c El angioedema incluye edema de párpado, angioedema, edema de labio, hinchazón del rostro, edema conjuntival, hinchazón ocular, hinchazón de labios, edema de la boca, lengua hinchada y edema laríngeo. [†] La frecuencia de las reacciones adversas al medicamento se calculó de los datos de todos los eventos por cualquier causa ^{**} RAM identificada después de la comercialización	

En el programa clínico, las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron tan pronto como se realizó la primera infusión (ver sección Precauciones generales).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios de interacción.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

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

En estudios con animales, la taliglucerasa alfa no afectó la fertilidad ni el desempeño reproductivo ni las características del esperma.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con taliglucerasa alfa debe supervisarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con la enfermedad de Gaucher. La administración casera bajo supervisión de un profesional de la salud puede considerarse únicamente en los pacientes que han tolerado las infusiones (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Dosificación

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

Pacientes adultos

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

Pacientes adultos que están siendo tratados actualmente con Imiglucerasa para enfermedad de Gaucher pueden cambiarse a taliglucerasa alfa. Se recomienda que pacientes previamente tratados con una dosis estable de Imiglucerasa comiencen el tratamiento con taliglucerasa alfa a la misma dosis de la Imiglucerasa cuando se cambien de Imiglucerasa a taliglucerasa alfa.

Pacientes pediátricos

Las dosis inicial de taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos varían entre 30 unidades/kg y 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas, dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante. Los estudios clínicos han evaluado dosis que varían entre 26 unidades/kg a 78 unidades/kg una semana sí y otra no (ver sección Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental).

Los pacientes pediátricos que actualmente se tratan con Imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher pueden cambiar a taliglucerasa alfa. Se recomienda que los pacientes tratados previamente con una dosis estable de Imiglucerasa comiencen el tratamiento con taliglucerasa alfa a la misma dosis de Imiglucerasa cuando cambien de Imiglucerasa a taliglucerasa alfa.

Método de administración

Después de la reconstitución y la dilución, el volumen total de la solución preparada se administra vía intravenosa mediante infusión durante un periodo de 60 a 120 minutos (ver sección Precauciones generales). Para pacientes pediátricos con pesos inferiores a 30 kg, se debe utilizar una velocidad de infusión no superior a 1 mL/minuto. Para pacientes pediátricos con pesos superiores a 30 kg, después de una velocidad de infusión inicial de 1 mL/minuto y después de que se establezca la tolerabilidad a la taliglucerasa alfa, la velocidad de infusión puede aumentarse a 2 mL/minuto. Para pacientes adultos, después de una velocidad de infusión inicial de 1.2 mL/minuto y después de que se establezca la tolerabilidad a la taliglucerasa alfa, la velocidad de infusión puede aumentarse hasta un máximo de 2.2 mL/min. La duración de la infusión puede ajustarse según lo tolere el paciente. Durante la administración la solución diluida debe filtrarse a través de un filtro en línea de 0.2 µm de baja unión a proteínas.

El número de frascos ampola necesarios para el paciente a la dosis recomendada se reconstituyen en agua estéril para inyección según las instrucciones. El medicamento reconstituido se combina y el volumen de la infusión se ajusta con solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) para un volumen total de 100 a 200 mL.

Cada frasco ampola de taliglucerasa alfa es para un sólo uso en un paciente.

Insuficiencia Renal o Hepática

No se han realizado estudios de taliglucerasa alfa en pacientes con enfermedad de Gaucher con disfunción renal o hepática.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

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

INSTRUCCIONES SOBRE RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN DE TALIGLUCERASA ALFA

Cada frasco ampola es solamente de único uso.

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

El liofilizado para solución para infusión debe reconstituirse con agua para inyección estéril, diluirse inmediatamente con solución para infusión de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) y administrarse mediante infusión intravenosa.

Debido a la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto aquellos mencionados en esta sección.

Debe determinarse el número de frascos ampola a reconstituir con base en el peso corporal y el régimen de dosificación de cada paciente. Los frascos ampola deben retirarse del refrigerador una hora antes del momento previsto de reconstitución.

Utilice técnica aséptica

Reconstitución

Cada frasco ampula para inyección debe reconstituirse con 5.1 mL de agua para inyección estéril. El agua para inyección debe agregarse lentamente para minimizar la formación de burbujas de aire y para garantizar una mezcla apropiada del producto. El volumen reconstituido es 5.3 mL.

Mezcle los frascos ampula suavemente. NO AGITE. Después de la reconstitución la solución es un líquido claro a incoloro, esencialmente libre de partículas visibles. La solución reconstituida debe ser diluida adicionalmente. Antes de la dilución adicional, inspeccione visualmente la solución reconstituida de cada frasco para determinar si existen partículas suspendidas y decoloración. No utilice frascos que presenten decoloración o que contengan partículas extrañas suspendidas.

Después de la reconstitución, diluya inmediatamente la solución del producto y deseche el frasco. No almacenar los frascos no utilizados para utilizaciones posteriores.

Dilución

La solución reconstituida contiene 40 unidades de taliglucerasa alfa por mL. El volumen reconstituido permite extracción exacta de 5.0 mL (200 unidades) de cada frasco ampula. Deberá extraerse de cada frasco ampula 5.0 mL de la solución reconstituida y combinarse los volúmenes extraídos dentro de una bolsa de infusión estéril.

Posteriormente diluya el volumen con solución para infusión del cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) para un volumen total de 100 a 200 mL. Mezcle suavemente la solución para infusión. Como es una solución proteica, en ocasiones puede ocurrir floculación leve (descrita como partículas o fibras proteínicas translúcidas) después de la dilución. Durante la administración la solución diluida debe filtrarse a través de un filtro de baja unión a proteínas de 0.2 µm en línea.

Se recomienda que la solución diluida se administre tan pronto como sea posible después de la dilución y se administre la infusión, según se describe en la sección dosis y vía de administración.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

13. PRESENTACIONES

Caja con frasco ampula con liofilizado 40 U/mL (200 U por cada frasco).

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Este medicamento sólo podrá ser prescrito por médicos especialistas en la enfermedad de Gaucher.

Literatura exclusiva para médicos.

No se use en menores de 2 años.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	20-Jan-23
Médico que revisó :	
Fecha de revisión:	
Referencia:	CDSv15.0 (26Oct22)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 9. Reacciones secundarias y adversas.