

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI**

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
Acido cítrico para ajustar el pH.	

(*) Dosis extraíble 200 unidades

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: A16AB11.

INDICACIONES

UPLYSO está indicado para la terapia enzimática sustitutiva (TES) prolongada en adultos y pacientes pediátricos **desde los 4 años de edad**, con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher Tipo 1.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**DESCRIPCIÓN**

Taliglucerasa alfa, una enzima hidrolítica lisosomal específica de glucocerebrósido para infusión intravenosa, es una forma activa recombinante de la enzima lisosomal β -glucocerebrosidasa, la cual se expresa en células de raíz de zanahoria genéticamente modificadas cultivadas en un sistema de biorreactor descartable (ProCellEx®). β -Glucocerebrosidasa (β -D-glucosil-N-acilesfingosina glucohidrolasa, E.C. 3.2.1.45) es una enzima glicoproteica lisosomal que cataliza la hidrólisis del glucolípido glucocerebrósido a glucosa y ceramida.

UPLYSO se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando cultivos de células de plantas (zanahoria). La taliglucerasa alfa purificada es una glicoproteína monomérica que contiene 4 sitios de glicosilación ligados a N (Mr = 60.800). La taliglucerasa alfa difiere de la glucocerebrosidasa humana nativa por dos aminoácidos en el extremo N-terminal y hasta 7 aminoácidos en el C-terminal. Taliglucerasa alfa es una proteína glicosilada con cadenas de oligosacáridos en los sitios de glicosilación que tienen azúcares terminales de manosa. Estas cadenas de oligosacáridos terminados en manosa de taliglucerasa alfa son reconocidas específicamente por los receptores endocíticos de hidratos de carbono en los macrófagos, las células que acumulan lípidos en la enfermedad de Gaucher.

UPLYSO se suministra como un producto estéril, no pirógeno, liofilizado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI

Una unidad es la cantidad de enzima que cataliza la hidrólisis de 1 micromol del sustrato sintético para-nitrofenil- β -D-glucopiranosido (p NP-Glc), por minuto a 37°C. Después de la reconstitución con agua estéril para inyección, la concentración de taliglucerasa alfa es de 40 unidades/ml (ver Posología y 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 la mutación en el gen de glucocerebrosidasa humana, lo cual resulta en una actividad reducida de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa. La glucocerebrosidasa cataliza la conversión del esfingolípido glucocerebrósido en glucosa y ceramida. La deficiencia enzimática resulta en una acumulación del sustrato glucocerebrósido principalmente en el compartimiento lisosomal de los macrófagos, dando origen a células espumosas o "células Gaucher", que se acumulan en el hígado, bazo y médula ósea.

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

FARMACOCINÉTICA

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

En pacientes adultos con enfermedad de Gaucher Tipo 1 tratados con UPLYSO 30 unidades/kg o 60 unidades/kg (N= 29) semana de por medio como terapia inicial, se determinó la farmacocinética con la primera dosis y a la semana 38 de tratamiento. La farmacocinética de taliglucerasa pareció ser no lineal con un aumento mayor que proporcional a la dosis en la exposición a las dosis estudiadas.

No se observó ninguna acumulación o cambio significativo en la farmacocinética de taliglucerasa alfa con el tiempo desde las semanas 1 a 38 con dosis repetidas de 30 unidades/kg ó 60 unidades/kg semana por medio.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI**

pediátricos fue más bajo que en pacientes adultos, debido a la dosis basada en el peso de taliglucerasa alfa y los pesos corporales más bajos en pacientes pediátricos.

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

	Pacientes Pediátricos (N= 9) Mediana (Rango)		Pacientes Adultos a la semana 38 (N= 29) Mediana (Rango)	
	30 unidades/kg n= 5	60 unidades/kg n= 4	30 unidades/kg n= 14	60 unidades/kg n= 15
Edad (años)	15 (10, 17)	11 (4, 16)	35 (19, 74)	33 (19, 58)
Peso (kg)	44,3 (22,8, 71,0)	28,6 (16,5, 50,4)	72,5 (51,5, 99,5)	73,5 (58,5, 87,0) ^a
AUC _{0-∞} (ng*h/mL) ^b	1416 (535, 1969)	2984 (1606, 4273)	2007 (1007, 10.092)	6459 (2548, 21.020) ^a
T _{1/2} (min)	37,1 (22,5, 56,8)	32,5 (18,0, 42,9)	18,9 (9,20, 57,9)	28,7 (11,3, 104) ^a
CL (L/h)	30,5 (17,4, 37,8)	15,8 (11,7, 24,9)	30,5 (6,79, 68,0)	18,5 (6,20, 37,9) ^a
V _{ss} (L)	14,9 (10,1, 35,6)	8,80 (3,75, 21,4)	11,7 (2,3, 22,7)	10,7 (1,4, 18,5) ^a

^a n= 14

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Ensayos Clínicos de UPLYSO como Tratamiento Inicial

La seguridad y eficacia de UPLYSO fueron evaluadas en 31 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher Tipo 1. El ensayo fue un ensayo aleatorizado, doble enmascarado multicéntrico de 9 meses en pacientes con esplenomegalia relacionada con la enfermedad de Gaucher (>8 veces de lo normal) y trombocitopenia (<120.000/mm³). Dieciséis pacientes presentaron hepatomegalia y 10 pacientes presentaron anemia al inicio del ensayo. Ninguno de los pacientes había sido tratado previamente con TES. Los pacientes con síntomas neurológicos graves fueron excluidos del ensayo. Los pacientes tenían de 19 a 74 años de edad (edad media 36 años) y 48% eran hombres. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir UPLYSO a una dosis de 30 unidades/kg (n= 15) o 60 unidades/kg (n= 16) semana por medio. La dosis recomendada en pacientes adultos no tratados previamente es 60 unidades/kg una semana por medio. 30 unidades/kg de UPLYSO semana por medio no es la dosis recomendada [ver Posología y Modo de Administración].

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI**

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

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

	Parámetro Clínico	30 unidades/kg* (n= 15) Medio (SD)	60 unidades/kg (n= 16) Medio (SD)
Volumen del Bazo (%PC)	Inicio	3,1 (1,5)	3,3 (2,7)
	Mes 9	2,2 (1,3)	2,1 (1,9)
	Cambio	-0,9 (0,4)	-1,3 (1,1)
Volumen del Bazo (MN)	Inicio	15,4 (7,7)	16,7 (13,4)
	Mes 9	11,1 (6,3)	10,4 (9,4)
	Cambio	-4,5 (2,1)	-6,6,(5,4)
Volumen del Hígado (%PC)	Inicio	4,2 (0,9)	3,8 (1,0)
	Mes 9	3,6 (0,7)	3,1 (0,7)
	Cambio	-0,6 (0,5)	-0,6 (0,4)
Volumen del Hígado (MN)	Inicio	1,7 (0,4)	1,5 (0,4)
	Mes 9	1,4 (0,3)	1,2 (0,3)
	Cambio	-0,2 (0,2)	-0,3 (0,2)
Recuento de Plaquetas (mm ³)	Inicio	75.320 (40.861)	65.038 (28.668)
	Mes 9	86.747 (50.989)	106.531 (53.212)
	Cambio	11.427 (20.214)	41.494 (47.063)
Hemoglobina (g/dL)	Inicio	12,2 (1,7)	11,4 (2,6)
	Mes 9	14,0 (1,4)	13,6 (2,0)
	Cambio	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)

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

Veintiséis de los 31 pacientes en este ensayo clínico continuaron el tratamiento enmascarado con UPLYSO en una extensión del ensayo para una duración total del tratamiento de 24 meses. Los datos a continuación son los cambios en parámetros clínicos desde el inicio hasta el mes 24 para los grupos de dosis de 30 LLD-Chi USPI-Ago2014_Draft
LAB-0610-3.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI

unidades/kg (n= 17) y 60 unidades/kg (n= 14) respectivamente: disminución del volumen medio (SD) del bazo (%PC) -1,4 (0,6) y -2,0 (2,0); aumento de hemoglobina 1,3 (0,7) g/dL y 2,4 (2,3)g/dL; disminución del volumen del hígado (%PC) -1,1 (0,5) y -1,0 (0,7); y aumento del recuento de plaquetas 28.433 (31.996)/mm³ y 72.029 (68.157)/mm³.

Ensayo clínico en pacientes de 16 años y menores.

Se evaluaron la seguridad y eficacia de UPLYSO en 9 pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1. El ensayo fue un estudio de 12 semanas, multicéntrico, doble enmascarado, aleatorizado en pacientes no tratados previamente. Los pacientes tenían de 2 años a 13 años de edad (media de 8,1 años) y el 67% eran hombres. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir UPLYSO a una dosis de 30 unidades/kg (n= 4) o 60 unidades/kg (n= 5) semana por medio. La dosis recomendada en pacientes pediátricos no tratados previamente es 60 unidades/kg semana por medio. 30 unidades/kg de UPLYSO semana por medio no es la dosis recomendada [*ver Posología y Modo de Administración*].

El volumen medio (\pm SD) del bazo al inicio para el grupo de dosis de 60 unidades/kg fue 29,4 (\pm 24,3) MN y disminuyó a 12,9 (\pm 7,2) MN a los 12 meses. El volumen medio del hígado para el grupo de dosis de 60 unidades/kg fue 2,2 (\pm 0,5) MN y disminuyó a 1,7 (\pm 0,3) MN a los 12 meses. El recuento medio (\pm SD) de plaquetas para el grupo de dosis de 60 unidades/kg fue 99.600 (\pm 42.899)/mm³ al inicio y aumentó a 172.200 (\pm 89.290)/mm³ a los 12 meses.

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI

recuento de plaquetas de $92.000/\text{mm}^3$ a la semana 22, el cual se incrementó subsecuentemente a $170.000/\text{mm}^3$ en el mes 9.

POSOLOGÍA Y MODO ADMINISTRACIÓN

Dosis Recomendada

Pacientes no tratados previamente: La dosis recomendada para pacientes no tratados previamente adultos y pediátricos mayores de 4 años de edad es 60 unidades/kg de peso corporal administradas semana por medio como infusión intravenosa de 60 a 120 minutos.

Pacientes que fueron cambiados de imiglucerasa: Los pacientes que actualmente se están tratando con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher Tipo 1 pueden cambiarse a UPLYSO. Se recomienda a los pacientes tratados previamente a una dosis estable de imiglucerasa iniciar el tratamiento con UPLYSO a la misma dosis que estaban recibiendo cuando fueron cambiados desde imiglucerasa a UPLYSO.

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

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

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

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

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

- a. Determine el número de viales a reconstituir con base en el peso del paciente y la dosis recomendada de 60 unidades/kg, utilizando los siguientes cálculos (1-3):
 - (1) Dosis Total en unidades = Peso del Paciente (kg) x dosis (unidades/kg)
 - (2) Número Total de viales = Dosis Total en unidades dividida por 200 unidades/vial
 - (3) Redondee al siguiente vial completo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI**

- b. Retire del refrigerador el número necesario de viales. No deje estos viales a temperatura ambiente durante más de 24 horas antes de la reconstitución. No caliente los viales ni los coloque en el microondas.
- c. Reconstituya cada vial de UPLYSO con 5,1 mL de Agua Estéril para Inyección para obtener un volumen de producto reconstituido de 5,3 mL y un volumen de extracción de 5 mL. Una vez realizada la reconstitución, mezcle suavemente los viales. NO LOS AGITE. Antes de la dilución adicional, inspeccione visualmente las solución en los viales; la solución deberá ser transparente e incolora. No la utilice si presenta decoloración o si están presentes partículas suspendidas.
 - d. Extraiga la dosis calculada de medicamento del número apropiado de viales y diluya con Cloruro de Sodio para Inyección de 0,9%, USP, para un volumen final de 100 mL a 200 mL.
 - i. Para pacientes pediátricos, debe usarse un volumen final de 100 a 120 mL.
 - ii. Para pacientes adultos, debe usarse un volumen final de 130 a 150 mL. Sin embargo, si el volumen del producto reconstituido solo es igual o mayor que 130 a 150 mL, el volumen final no debería exceder los 200 mL.
- e. Mezcle suavemente. NO LOS AGITE. Debido a que es una solución de proteínas, ocasionalmente después de la dilución se presenta floculación leve (descrita como fibras traslucidas).

Instrucciones de Administración:

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI**

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Reacciones de Hipersensibilidad incluyendo Anafilaxia

Reacciones de hipersensibilidad, entre ellas anafilaxia, han ocurrido en algunos pacientes tratados con UPLYSO. En ensayos clínicos 2 de 72 (2,8%) pacientes tratados con UPLYSO experimentaron signos y síntomas consistentes con anafilaxia. Los signos y síntomas en estos pacientes incluyeron urticaria, hipotensión, enrojecimiento, sibilancia, opresión en el pecho, náusea, vómitos y mareos. Estas reacciones ocurrieron durante la infusión con UPLYSO.

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

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

Observe de cerca a los pacientes por un período de tiempo apropiado luego de la administración de UPLYSO, teniendo en cuenta el tiempo de aparición de anafilaxia observado en los ensayos clínicos. Informe a los pacientes de los signos y síntomas de anafilaxia, e instrúyalos sobre buscar cuidado médico inmediato de ocurrir esos signos y síntomas. En el caso de que ocurriera anafilaxia, UPLYSO debe ser inmediatamente discontinuado, e iniciarse el tratamiento médico apropiado.

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

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

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

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o los estudios para evaluar el potencial mutagénico no se han realizado con taliglucerasa alfa. En un estudio de la fertilidad en machos

LLD-Chi USPI-Ago2014_Draft

LAB-0610-3.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI

y hembras con ratas, la taliglucerasa alfa, no produjo ningún efecto adverso significativo sobre los parámetros de fertilidad de los machos o las hembras hasta un máximo de dosis de 55 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la dosis recomendada para los humanos de 60 unidades/kg con base de la superficie corporal).

Utilización EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Categoría B:

Resumen de riesgo

No hay estudios adecuados y bien controlados de UPLYSO en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal con taliglucerasa alfa en ratas preñadas con dosis intravenosas de hasta 5 veces la dosis humana recomendada (DHR) y en conejas preñadas con dosis intravenosas de hasta 5 veces la DHR, no hubo evidencia de daños al feto. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, UPLYSO sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Consideraciones Clínicas

Riesgo materno y embriofetal asociado con la enfermedad

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

Datos en animales

Los estudios de reproducción se han realizado con taliglucerasa alfa administrada durante el período de organogénesis en ratas y conejos. En ratas, las dosis intravenosas de hasta 55 mg/kg/día (alrededor de 5 veces la DHR de 60 unidades/kg con base en el área de superficie corporal) no causaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal. En conejos, las dosis intravenosas de hasta 27,8 mg/kg/día (alrededor de 5 veces la DHR de 60 unidades/kg con base en el área de superficie corporal) no mostraron toxicidad embriofetal alguna.

Madres Lactantes

Se desconoce si UPLYSO está presente en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos están presentes en la leche materna, debe tenerse precaución cuando UPLYSO se administra a madres lactantes.

Uso Pediátrico

La utilización de UPLYSO para el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1 se respalda en la evidencia de efectividad de ensayos adecuados y bien controlados de UPLYSO en adultos, con datos farmacodinámicos adicionales de 5 pacientes pediátricos y datos farmacocinéticos de 9 pacientes pediátricos que participaron en ensayos clínicos [ver Estudios Clínicos, Farmacología Clínica].Se

LLD-Chi USPI-Ago2014_Draft

LAB-0610-3.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI

agregaron datos de 14 pacientes pediátricos en la evaluación de seguridad [ver *Reacciones Adversas*]. No se cuenta con datos suficientes para informar la dosis en pacientes menores de 4 años.

Los pacientes pediátricos experimentaron una mayor frecuencia de vómitos durante el tratamiento con UPLYSO (4 de 49 pacientes no tratados anteriormente) que los pacientes adultos, y esto puede ser un síntoma de una reacción de hipersensibilidad. Las frecuencias de otras reacciones adversas fueron similares entre los pacientes pediátricos y adultos [ver *Reacciones Adversas*].

Uso Geriátrico

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

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en los Ensayos Clínicos

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

En los ensayos clínicos con UPLYSO, ya sea como terapia inicial o terapia a continuación del cambio por imiglucerasa (N= 72), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron prurito, enrojecimiento, dolor de cabeza, artralgia, dolor en las extremidades, dolor abdominal, vómitos, fatiga, dolor de espalda, mareos, náusea y erupción.

Ensayos Clínicos de UPLYSO como Terapia Inicial

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

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

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

Término Preferido	Pacientes Adultos No Tratados
	Previamente (N= 32) n (%)
Dolor de Cabeza	6 (19%)
Artralgia	4 (13%)
Fatiga	3 (9%)
Náusea	3 (9%)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI**

Mareos	3 (9%)
Dolor abdominal	2 (6%)
Prurito	2 (6%)
Enrojecimiento	2 (6%)
Vómitos	2 (6%)
Urticaria	2 (6%)

Se observaron reacciones adversas similares en pacientes que continuaron el tratamiento con UPLYSO durante la extensión del ensayo de hasta 24 meses. Un paciente experimentó una erupción fija Tipo III, mediada por inmunidad leve e intermitente, y continuó en el estudio.

- Ensayos Clínicos en Pacientes de 16 años y menores.

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

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

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

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

Tabla 2: Reacciones Adversas en $>10\%$ de Pacientes que fueron Cambiados de Tratamiento de Imiglucerasa a UPLYSO.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra el medicamento (ACM) para UPLYSO. En ensayos clínicos pacientes adultos no sometidos previamente a tratamiento 17 (53%) de 32 pacientes desarrollaron ACM durante el tratamiento con UPLYSO, y 2 (6%) de 32 pacientes obtuvieron ACM positiva al inicio anteriormente al tratamiento con UPLYSO. De los 17 pacientes que desarrollaron ACM durante el tratamiento con UPLYSO, 6 pacientes (35%) desarrollaron reacciones de hipersensibilidad, 2 de los cuales alcanzaron los criterios para anafilaxia. Dos de los 17 pacientes que desarrollaron ACM durante el tratamiento con UPLYSO interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones de hipersensibilidad, uno de los cuales alcanzó los criterios para anafilaxia. De los 2 pacientes con ACM positiva anterior al comienzo del tratamiento con UPLYSO, uno desarrolló una reacción de hipersensibilidad durante la primera dosis de UPLYSO y abandonó el estudio. El segundo paciente no experimentó ninguna reacción adversa.

En un ensayo clínico con pacientes pediátricos no tratados previamente, 2 (22%) de 9 pacientes desarrollaron ACM durante el tratamiento con UPLYSO, y uno de los 9 pacientes fue positivo para ACM anterior a iniciar UPLYSO. Dos pacientes (1 que desarrolló ACM durante el tratamiento y 1 que era positivo para ACM al inicio) experimentaron reacciones de hipersensibilidad. Ambos pacientes continuaron el tratamiento con UPLYSO.

En un ensayo clínico de 31 pacientes (26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) que fueron cambiados de tratamiento con imiglucerasa a UPLYSO, 4 adultos (13% de los pacientes) desarrollaron ACM durante el tratamiento con UPLYSO. Cuatro pacientes adicionales (13%, 2 adultos y 2 niños) obtuvieron ACM positiva al inicio pero resultaron con ACM negativa luego del cambio a UPLYSO. Dos pacientes adultos (1 paciente que desarrolló ACM luego del cambio y uno que obtuvo ACM positiva al inicio) experimentaron reacciones de hipersensibilidad. Ambos pacientes continuaron el tratamiento con UPLYSO.

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

Veintinueve de 30 pacientes adultos y pediátricos que obtuvieron ACM positiva fueron evaluados sobre anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la actividad enzimática de UPLYSO. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 3 (10,3%) de 29 pacientes, 2 de ellos pacientes adultos no tratados previamente y 1 paciente adulto que fue cambiado de imiglucerasa. Dado lo limitado de los datos disponibles, no es posible determinar una relación entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y la respuesta terapéutica con UPLYSO.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son muy dependientes de la sensibilidad y la especificidad al ensayo y pueden estar influidos por varios factores como: metodología del ensayo, manipulación de la muestra, tiempos de recolección de la muestra, medicaciones concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos para UPLYSO con la incidencia de anticuerpos para otros productos podría ser errónea.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI**

Experiencia posterior a la comercialización

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

Trastornos del sistema inmune: anafilaxis [*ver Advertencias y Precauciones especiales de uso*].

INFORMACIÓN DE ASESORÍA AL PACIENTE

Reacciones de Hipersensibilidad Incluyendo Anafilaxia

- Advierta a los pacientes y cuidadores que pueden ocurrir reacciones relacionadas con la administración y la infusión durante y después del tratamiento con UPLYSO, entre ellas anafilaxia con riesgo para la vida y reacciones severas de hipersensibilidad.

- Informe a los pacientes los signos y síntomas de anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad, y que deben buscar atención médica si los signos y síntomas ocurren. Informe a los pacientes que reevalúen cuidadosamente el tratamiento con UPLYSO si se presenta reacciones alérgicas serias. La disminución de la velocidad de la infusión o tratamientos previos con antihistamínicos, antipiréticos y corticoesteroides pueden evitar las reacciones posteriores [*ver Advertencias y Precauciones especiales de uso*].

PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Documento de referencia utilizado para la actualización de USPI Versión 3.0.

Pfizer Chile S.A.

Departamento médico

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 6, Las condes, Santiago.

Teléfono No.: 2- 22412035

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
UPLYSO DNA RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 200 UI**

REFERENCIAS

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