

VPRIV®

Velaglucerasa alfa

Polvo liofilizado para inyectables

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense/Alemania

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial de 400 Unidades* contiene:

Principio activo:

Velaglucerasa alfa 400 Unidades

Excipientes:

Ácido cítrico, monohidratado 5,04 mg

Polisorbato 20 0,44 mg

Citrato de sodio, dihidratado 51,76 mg

Sacarosa 200 mg

Tras la reconstitución, un ml de la solución contiene 100 unidades de velaglucerasa alfa.

*Una unidad de actividad enzimática se define como la cantidad de enzima necesaria para convertir un micromol de p-nitrofenil β-D-glucopiranosido en p-nitrofenol por minuto a 37°C.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

La velaglucerasa alfa cataliza la hidrólisis del glucocerebrósido, lo cual reduce la cantidad de glucocerebrósido acumulado.

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo – enzimas.

Código ATC: A16AB10

INDICACIONES

VPRIV está indicado como terapia de reemplazo enzimática (TRE) a largo plazo para pacientes con enfermedad de Gaucher.

VPRIV está indicado para la mejora de los síntomas de la enfermedad de Gaucher (anemia, trombocitopenia, hepatomegalia y esplenomegalia, y manifestaciones óseas).

Precauciones relativas a las indicaciones:

- VPRIV sólo debe administrarse a pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher.
- No se espera eficacia sobre los síntomas neurológicos.
- Los efectos sobre los síntomas en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo II y III no están suficientemente demostrados (especialmente sobre los síntomas óseos).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen GBA, que da lugar a una deficiencia de la enzima lisosomal beta-glucocerebrosidasa. Esta deficiencia enzimática produce una acumulación de glucocerebrósido principalmente en los macrófagos, lo que da origen a células espumosas o "Células de Gaucher". En este trastorno de acumulación lisosomal (TAL), las características clínicas son reflectivas de la distribución de las células de Gaucher en el hígado, bazo, médula ósea, esqueleto y pulmones. La acumulación de glucocerebrósido en el hígado y en el bazo produce organomegalia. El compromiso óseo produce anomalías y deformidades esqueléticas, así como crisis de dolor óseo. Los depósitos en la médula ósea y el secuestro esplénico pueden provocar anemia y trombocitopenia clínicamente significativas.

El principio activo del VPRIV® es la velaglucerasa alfa, la cual se produce mediante tecnología de activación genética en una línea de células humanas. La velaglucerasa alfa es una glicoproteína. El monómero es aproximadamente 63 kDa, tiene 497 aminoácidos, y la misma secuencia de aminoácidos como la enzima humana producida naturalmente, la glucocerebrosidasa. Existen 5 sitios potenciales de N-glicosilación, de los cuales cuatro están ocupados. La velaglucerasa alfa se fabrica de modo tal como para que contenga predominantemente glicanos de alto contenido en manosa, para facilitar la internalización de la enzima por parte de las células fagocíticas diana a través del receptor de manosa.

La velaglucerasa alfa suplementa o reemplaza a la beta-glucocerebrosidasa, la enzima que cataliza la hidrólisis de glucocerebrósido en glucosa y ceramida en el lisosoma, reduciendo la cantidad de glucocerebrósido acumulado y corrigiendo la fisiopatología de la enfermedad de Gaucher. La velaglucerasa alfa aumenta la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas y reduce los volúmenes del hígado y del bazo en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

En los estudios 025EXT y 034, se ofreció a los pacientes tratamientos en el hogar. En el estudio 025EXT, 7 de 10 pacientes recibieron tratamiento desde la casa por lo menos una vez durante 60 meses de tratamiento. En el estudio 034, 25 de 40 pacientes recibieron tratamiento desde la casa por lo menos una vez durante 12 meses de estudio.

Seguridad y Eficacia clínica

Estudios en pacientes sin tratamiento previo

El estudio 025 fue un estudio abierto de 9 meses, en 12 pacientes adultos (≥ 18 años) sin Terapia de sustitución enzimática (TSE) previa (definido como un paciente que no fue tratado previamente con TSE por lo menos 12 meses antes de ingresar al estudio). El VPRIV[®] se administró inicialmente en forma de dosis escalonadas para los primeros 3 pacientes (15, 30, 60 Unidades/kg) y en los 9 pacientes restantes el tratamiento se inició con 60 Unidades/kg.

Se observaron mejoras clínicamente significativas en los valores iniciales en la concentración de hemoglobina y en el recuento de plaquetas a los 3 meses y los volúmenes de hígado y bazo, ambos a los 6 meses y 9 meses después del comienzo del tratamiento con VPRIV[®].

Diez pacientes que completaron el Estudio 025 fueron enrolados en un estudio abierto de extensión (025EXT), 8 de los cuales completaron el estudio. Luego de un mínimo de 12 meses de tratamiento continuo con VPRIV[®], todos los pacientes calificaron para recibir una reducción en la dosis de VPRIV[®] en forma gradual de 60 a 30 Unidades/kg después de haber alcanzado por lo menos 2 de las 4 metas terapéuticas para el "Año 1" de la TSE para la enfermedad de Gaucher tipo 1. Los pacientes recibieron dosis desde 30 a 60 Unidades/kg (dosis media 35 Unidades/kg) cada dos semanas hasta 84 meses (7 años). Se siguió demostrando una actividad clínica sostenida durante el tratamiento según se observó en las mejoras de concentración de hemoglobina y recuento de plaquetas y volúmenes reducidos de hígado y bazo.

Al mes 57, 8 de los 8 pacientes habían alcanzado una reducción de 2 puntos como mínimo en el índice de compromiso medular (BMB), según lo evaluado mediante IRM. Se observaron mejorías con respecto al inicio en la media de Z-scores de densidad mineral para espina lumbar y cuello femoral a los 24 meses (0,4; IC del 95% 0,1; 0,7) y a los 33 meses (0,4; IC del 95% 0,2; 0,6) respectivamente. Después de siete años de tratamiento, el incremento medio con respecto al inicio en los Z-scores fue de 0,7 (IC del 95% 0,4; 1,0) para espina lumbar y 0,5 (IC del 95% 0,2; 0,7) para cuello femoral. Ningún paciente fue clasificado con la clasificación más severa de la OMS para densidad ósea comparado con el inicio.

El estudio 032 era un estudio de eficacia a doble ciego, aleatorizado, en grupos paralelos, de 12 meses de duración, en 25 pacientes a partir de los 2 años de edad en adelante sin TSE previa (definido como no haber recibido tratamiento con TSE durante por lo menos 30 meses previos al ingreso en el estudio). Se requería que los pacientes padecieran de anemia relacionada con la enfermedad de Gaucher o así también como trombocitopenia u organomegalia. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria para recibir VPRIV[®] en una dosis de 45 Unidades/kg (N=13) o 60 Unidades/kg (N=12) cada dos semanas.

La velaglucerasa alfa en dosis de 60 Unidades/kg administrado IV cada dos semanas mostró aumentos clínicamente significativos con respecto a los valores iniciales en la concentración media de hemoglobina (+ 2,4 g/dl) y el recuento de plaquetas ($+50,9 \times 10^9/l$), el volumen hepático se redujo de 1,46 a 1,22 veces el tamaño normal (reducción media de 17%) y el volumen del bazo se redujo de 14,0 a 5,75 veces el tamaño normal (reducción media del 50%). En el grupo de 45 Unidades/kg se observaron aumentos significativos con respecto a los valores iniciales en la concentración de hemoglobina (+2,4 g/dl) y el recuento de plaquetas ($+40,9 \times 10^9/l$); el volumen hepático se redujo de 1,40 a 1,24 del tamaño normal (reducción media 6%) y el volumen del bazo se redujo de 14,5 a 9,50 del tamaño normal (reducción media 40%).

El estudio 039 era un estudio a doble ciego, aleatorizado, en grupos paralelos, de 9 meses de duración, de eficacia y no inferioridad, controlado con un comparador activo (imiglucerasa), en 34 pacientes a partir de los 2 años de edad que no habían recibido tratamiento previo de TSE (definido como no haber recibido TSE durante los 12 meses como mínimo antes de la incorporación al estudio). El requisito era que el paciente padeciera anemia relacionada con la enfermedad de Gaucher, así como trombocitopenia u organomegalia. Los pacientes recibían 60 Unidades/kg de VPRIV® (N=17) o 60 Unidades/kg de imiglucerasa (N=17) cada dos semanas.

La media del aumento absoluto con respecto al inicio en las concentraciones de hemoglobina fue de 1,624 g/dl ($\pm 0,223$ EE) tras 9 meses de tratamiento con VPRIV®.

Se demostró la no inferioridad desde el punto de vista clínico y estadístico de este aumento en la concentración de hemoglobina con respecto a la imiglucerasa (media de la diferencia entre tratamientos del cambio desde el valor inicial hasta los 9 meses [VPRIV® – imiglucerasa]: 0,135 g/dl). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre VPRIV® e imiglucerasa en los cambios en los recuentos plaquetarios y en los volúmenes de hígado y del bazo tras 9 meses de tratamiento con VPRIV®, ni en el tiempo hasta la primera respuesta en los valores de hemoglobina (definida como un aumento de 1 g/dl desde el valor inicial).

Estudio con pacientes que cambiaron del tratamiento con imiglucerasa a VPRIV®

El estudio 034 fue un estudio de seguridad de 12 meses, abierto con 40 pacientes a partir de los 2 años de edad que ya habían recibido tratamiento con imiglucerasa en dosis que iban de las 15 a las 60 Unidades/kg durante por lo menos 30 meses corridos. Se requería que los pacientes hayan recibido una dosis estable de imiglucerasa por lo menos durante 6 meses antes de su enrolamiento en el estudio. El tratamiento con VPRIV® se administró con la misma cantidad de unidades y siguiendo el mismo régimen que el recibido con las dosis de imiglucerasa. La concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas se evaluaron como cambios desde el valor inicial, el cuál fue definido como la culminación del tratamiento que el paciente recibió con imiglucerasa.

En los pacientes que cambiaron de imiglucerasa a VPRIV®, las concentraciones de hemoglobina y el recuento de plaquetas se mantuvo estable a niveles terapéuticos a través de los 12 meses de tratamiento.

El estudio 058 fue un estudio abierto de seguridad clínica con 211 pacientes que incluía 205 pacientes previamente tratados con imiglucerasa, 6 pacientes que no habían recibido tratamiento previo y 57 pacientes de 65 años de edad y mayores (56/57 habían cambiado de imiglucerasa a VPRIV®).

A los pacientes en proceso de transferencia del tratamiento con imiglucerasa se les administraron infusiones de VPRIV® cada dos semanas con la misma cantidad de unidades que lo recibido con imiglucerasa dentro del rango de 15 a 60 Unidades/kg. A los pacientes en proceso de transferencia de una dosis de imiglucerasa de <15 U/kg se les administró 15 U/kg de VPRIV®.

Los pacientes tratados previamente con imiglucerasa recibieron una media de 8 infusiones de VPRIV® con una duración de tratamiento medio de 15,1 semanas. El perfil de seguridad en estos pacientes fue similar al observado en otros estudios clínicos. Únicamente 1 de 163 pacientes evaluados desarrolló anticuerpos anti-velaglucerasa alfa durante el estudio.

La concentración media de hemoglobina y recuento de plaquetas de los pacientes previamente tratados con imiglucerasa se mantuvo a través del estudio y se conservó dentro de los intervalos de referencia.

Estudio de extensión 044

Un total de 95 pacientes (73 adultos y 22 pediátricos) que habían participado en los estudios 032, 034 y 039 se incorporaron en el estudio abierto de extensión, y se les trató con VPRIV®. 57 pacientes no habían recibido tratamiento previo. Todos los pacientes recibieron TSE por un mínimo de 2 años y se les hizo seguimiento durante una media de 4,5 años (min 2,3 años, máx. 5,8 años).

En este estudio, se evaluaron, la concentración de hemoglobina, el recuento de plaquetas, el volumen del hígado y bazo en pacientes sin tratamiento previo, tras 24 meses de tratamiento. Lo resultados se presentan en la tabla 1 a continuación:

Tabla 1: Resultados a 24 meses - Cambios desde el inicio – Estudio 044 Población TT

Parámetros Clínicos	Grupo VPRIV® global (N=39) Variación media respecto el valor de inicio (IC del 95%)	Pacientes tratados con imiglucerasa por 9 meses y luego con VPRIV® por 15 meses (N=16) Variación media respecto a valor inicial (IC del 95%)	Pacientes que cambiaron del tratamiento a largo plazo con imiglucerasa a VPRIV® (N=38) Variación media respecto a valor inicial (IC del 95%)
Concentración de Hemoglobina (g/dl)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Recuento de Plaquetas (x 10 ⁹ /l)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Volumen de Hígado Normalizado* (%PC)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Volumen de Bazo normalizado* (%PC) [§]	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, - 0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)

[§] Se excluyen pacientes con esplenectomía. N=30, 6 y 34 para los 3 grupos precedentes.

*Volumen normalizado de Hígado y Bazo como porcentaje del peso corporal. Un Bazo Normal es definido como 0,2% del peso corporal; un hígado normal como 2,5% del peso corporal.

Nota: Se aplicó imputación para los datos faltantes intermitentes.

En este estudio, la DMO se evaluó mediante densitometría dual de rayos X de la espina lumbar y el cuello femoral. Entre los 31 pacientes adultos sin tratamiento previo tratados con VPRIV®, la media del Z-score de DMO de la espina lumbar al inicio del estudio fue de -1,820 (IC del 95%: -2,21, -1,43), y aumentó 0,62 (IC del 95%: 0,39, 0,84) con respecto al inicio tras 24 meses de tratamiento con VPRIV®. Resultados similares se observaron en pacientes sin tratamiento previo que recibieron 9 meses de imiglucerasa seguido de VPRIV® durante 15 meses. En los pacientes que pasaron de la imiglucerasa a largo plazo a VPRIV®, la DMO de la espina lumbar se mantuvo a los 24 meses. En contraste, no se observó ningún cambio significativo en la DMO del cuello femoral.

En niños (las edades estudiadas van de los 4 años a los 17 años), se observaron aumentos en la media Z-score de la altura a lo largo de los 60 meses de tratamiento en la población total sin tratamiento previo, lo que sugiere un efecto beneficioso del tratamiento con VPRIV® sobre el crecimiento lineal. Se observaron efectos similares en el tratamiento durante 48 meses en los niños que recibieron 9 meses de imiglucerasa seguido de VPRIV®.

Los niños que pasaron de la imiglucerasa a largo plazo al VPRIV® en el estudio 034 tenían una media de Z-scores de altura más elevada al inicio, y sus medias de Z-scores de altura se mantuvieron estables a lo largo del tiempo.

Estos efectos del tratamiento sobre la hemoglobina, el recuento de plaquetas, los volúmenes de órganos, la densidad mineral ósea y la altura se mantuvieron hasta el final del estudio.

Estudio clínico de fase III en Japón

Se realizó un estudio abierto en seis pacientes japoneses con enfermedad de Gaucher (2 adultos y 2 pacientes pediátricos con Tipo 1 y 2 pacientes pediátricos con Tipo 3) de edades comprendidas entre 11 y 39 años durante 51 semanas (12 meses) de administración intravenosa en semanas alternas.

Todos los pacientes pasaron de dosis de imiglucerasa de hasta 60 U/kg cada dos semanas a la misma dosis de velaglucerasa alfa.

Se observó el mantenimiento de los efectos sobre la concentración de hemoglobina, el recuento de plaquetas, el volumen hepático y el volumen del bazo. El cambio medio con respecto al valor basal (mínimo, máximo) en la semana 51 fue de -0,05 (-0,7, 1,0) g/dL para la hemoglobina, -6,2 (-12, 64) x 10³/μL para las plaquetas, 0,01 (-0,1, 0,3) % de peso corporal para el volumen hepático normalizado y 0,01 (0,0, 0,1) % de peso corporal para el volumen normalizado del bazo.

Ampliación del estudio clínico de fase III en Japón

De los seis pacientes del ensayo principal, dos adultos y tres pacientes pediátricos (2 adultos y 1 paciente pediátrico de tipo 1 y 2 pacientes pediátricos de tipo 3) fueron incluidos en el estudio de extensión. Se administraron infusiones intravenosas quincenales durante 63-78 semanas a dosis medias de entre 51,5 y 60,7 unidades/kg. A lo largo de 24 meses, los niveles de hemoglobina y los recuentos de plaquetas se mantuvieron en general y los volúmenes normalizados de hígado y bazo permanecieron estables. Las puntuaciones BMB totales de los pacientes adultos no variaron significativamente durante el estudio y las puntuaciones Z de la DMO se mantuvieron esencialmente inalteradas a lo largo de 24 meses. Los datos sugieren que velaglucerasa alfa fue bien tolerada y mantuvo la estabilidad clínica en pacientes japoneses con EG durante 2 años tras el cambio de imiglucerasa.

Estudio 402

El estudio 402 fue un estudio de fase IV, abierto, de un solo grupo, que evaluó el efecto de VPRIV en la patología relacionada con los huesos en 21 sujetos adultos sin tratamiento previo con enfermedad de Gaucher de tipo 1. El análisis principal de la eficacia se realizó en 16 sujetos que recibieron un tratamiento con VPRIV durante 24 meses con una mediana de edad de 46 años al inicio y un Z-score medio (DE) de DMO al inicio de -1,93 (0,876).

En este estudio, la variable principal de eficacia fue el cambio desde el inicio hasta los 24 meses en el Z-score de DMO de la columna lumbar según se midió mediante el método de DXA. Se observó una tendencia positiva para la variable principal de eficacia [cambio en el Z-score medio (DE) de DMO de la columna lumbar desde el inicio hasta los 24 meses de 0,17 (0,394), IC del 95 % -0,04; 0,38; pero el efecto no fue estadísticamente significativo (valor p 0,1077)]. No se observó ningún efecto relevante de VPRIV sobre el Z-score de DMO de la columna lumbar después de 1 año de tratamiento.

Las variables secundarias [población TT: CO (casos observados)], como se ve en la Tabla 2 a continuación, se corresponden a los de estudios anteriores.

Tabla 2. Variables secundarias en el estudio SHP-GCB-402. Media al inicio (DE), cambio medio desde el inicio hasta el mes 24, IC del 95 %

Parámetros clínicos	Media al inicio (DE)	Cambio medio desde el inicio hasta el mes 24 [IC del 95 %]
Índice de compromiso medular (BMB) (n=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Concentración de hemoglobina (g/dl) (n=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /l) (n=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Volumen normalizado de hígado (%PC) (n=15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Volumen normalizado de bazo (%PC) (n=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]

IC = intervalo de confianza; DE = desviación estándar

El perfil de seguridad también fue coherente con los datos de estudios anteriores; no se observaron

signos de seguridad nuevos.

Población pediátrica

El uso en el grupo de 4 a 17 años de edad se encuentra avalado por la evidencia proveniente de estudios controlados en pacientes adultos y niños [20 de 94 (21%)]. Los perfiles de seguridad y eficacia fueron similares entre los pacientes pediátricos y los adultos. Los estudios contemplaban la inclusión de pacientes a partir de los 2 años de edad y los perfiles de seguridad y eficacia se espera que sean similares en la edad de 2 años. Sin embargo, no se cuenta con información para niños por debajo de los 4 años de edad. El efecto sobre la estatura se evaluó en el estudio 044. (Ver "Estudio de extensión 044")

El estudio de fase I/II HGT-GCB-068 se realizó para analizar la eficacia y la seguridad de la TSE con velaglucerasa alfa en niños y adolescentes sin tratamiento previo con enfermedad de Gaucher de tipo 3. Se trataba de un estudio abierto y multicéntrico en el que se administraron 60 U/kg de velaglucerasa alfa por infusión intravenosa cada 2 semanas durante un periodo de 12 meses en 6 pacientes (de 2 a 17 años de edad en el momento de la incorporación al estudio) con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher de tipo 3. En este estudio exploratorio de pequeño tamaño, los resultados de eficacia no neurológicos y el perfil de seguridad de la velaglucerasa alfa por vía intravenosa en los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 3 fueron coherentes con los observados en los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1. No hubo indicios de mejoras significativas en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Gaucher de tipo 3, salvo en un paciente que participaba en este estudio. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con VPRIV® en los diferentes grupos de la población pediátrica con enfermedad de Gaucher de tipo 2.

Registro GOS-Enfermedad de Gaucher Tipo 3

El Gaucher Outcome Survey (GOS) es un registro internacional específico de la enfermedad establecido en 2010 para pacientes con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher (EG), independientemente del tipo de EG o del estado del tratamiento. Hasta octubre de 2015, se habían inscrito 1002 pacientes, 26 de los cuales fueron reportados como GD3. De los 21 pacientes con estado de tratamiento conocido, 13 recibieron velaglucerasa alfa en cualquier momento. Para los 13 pacientes que recibieron velaglucerasa alfa, el tratamiento se administró cada dos semanas a ≤ 60 U/kg (mediana 52 U/kg, rango 15-60 U/kg) en 12 de 20 (60%) entradas de dosis y a > 60 U/kg (mediana 90 U/kg, rango 69-120 U/kg) en ocho (40%) entradas. Los parámetros sistémicos de la EG en los 26 pacientes con EG3 incluidos en este análisis fueron generalmente leves, con concentraciones de hemoglobina y recuentos de plaquetas dentro del intervalo normal en casi todos los pacientes, y no hubo informes de hepatomegalia o esplenomegalia graves. Estos hallazgos podrían ser indicativos de los efectos de los tratamientos específicos de la EG recibidos antes de la entrada en el GOS.

Propiedades Farmacocinéticas

No se observaron diferencias farmacocinéticas aparentes entre los pacientes masculinos y femeninos con enfermedad de Gaucher tipo 1. Ninguno de los sujetos en los estudios de farmacocinética dio resultado positivo de anticuerpos anti-velaglucerasa en los días de evaluación farmacocinética. Por lo tanto, no fue posible evaluar el efecto de la respuesta de anticuerpos sobre el perfil farmacocinético de la velaglucerasa alfa.

Absorción

Las concentraciones séricas de velaglucerasa alfa aumentaban rápidamente durante los primeros 20 minutos de la infusión de 60 minutos, antes de nivelarse y la C_{max} se obtenía típicamente entre 40 y 60 minutos después del inicio de la infusión. Una vez finalizada la infusión, la concentración en sangre de la velaglucerasa alfa cayó rápidamente en forma monofásica o bifásica con un $t_{1/2}$ (tiempo de vida media) que iba de 5 a 12 minutos para dosis de 15, 30, 45 y 60 Unidades/kg.

Tras la infusión intravenosa de 48,8 a 60 U/kg de velaglucerasa alfa en 60 minutos, en seis pacientes japoneses (2 adultos y 2 pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher de tipo 1 y 2 pacientes pediátricos con Tipo 3) de edades comprendidas entre 11 y 39 años, la concentración sérica de velaglucerasa alfa alcanzó la C_{max} antes o al final de la infusión intravenosa. Se observó que el perfil de eliminación de velaglucerasa alfa era monofásico. Los perfiles farmacocinéticos al inicio, en la semana 25 y en la semana 51 fueron los siguientes:

Semana	N	T _{max}	C _{max}	AUC _{0-∞}	T _{1/2}	CL	V _{ss}
		Min	µg/ml	Min µg/ml	Min	ml/min/kg	ml/kg
1	6	47±10 (40-60)	7.4±3.3 (4.4-13.3)	440±236 (259-880)	10.6±3.2 (7.3-14.8)	4.0±1.4 (1.8-5.8)	54±17 (34-73)
25	6	48±17 (20-65)	7.4±4.1 (3.5-14.8)	448±249 (212-896)	10.1±2.3 (7.8-14.0)	4.0±1.5 (1.7-6.1)	63±9 (47-71)
51	6	48±12 (40-65)	8.0±4.3 (3.7-16.0)	489±288 (206-1012)	9.6±2.0 (7.3-12.4)	3.9±1.7 (1.6-6.1)	51±9 (38-61)

Media ± SD (Min-Max)

Distribución

La velaglucerasa alfa mostró un perfil farmacocinético aproximadamente lineal (es decir, de primer orden), con un aumento de C_{max} y AUC aproximadamente proporcional a la dosis sobre un rango de dosis de 15 a 60 Unidades/kg. El volumen de distribución en estado de equilibrio fue aproximadamente 10% del peso corporal. El elevado clearance de la velaglucerasa alfa del suero (media 6,7 a 7,6 ml/min/kg) es consistente con la rápida captación de velaglucerasa alfa en los macrófagos a través de los receptores de manosa.

Eliminación

El rango de clearance de velaglucerasa alfa en pacientes pediátricos (N=7, edad entre 4 y 17 años) se mantuvo dentro de los valores de clearance para pacientes adultos (N=15, edad entre 19 y 62 años).

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con VPRIV® debe ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Posología

La dosis recomendada es de 60 Unidades/kg administrados cada dos semanas.

Pueden realizarse ajustes a la dosis en forma individual, en función del logro y el mantenimiento de los objetivos terapéuticos. Los estudios clínicos han evaluado dosis que oscilaban entre 15 Unidades/kg y 60 Unidades/kg administrados cada dos semanas. Dosis mayores a 60 Unidades/kg no han sido estudiadas.

Los pacientes que actualmente reciben imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden cambiar a VPRIV®, usando la misma dosis y frecuencia.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática

En base a los conocimientos actuales sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de la velaglucerasa alfa, no se recomienda ningún ajuste de dosis a pacientes con insuficiencia renal o hepática. (Ver "Propiedades Farmacocinéticas")

Pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad)

Los pacientes en edad avanzada pueden tratarse con una dosis que se encuentre dentro del mismo rango (15 a 60 U/kg) que otros pacientes adultos. (Ver "Propiedades farmacodinámicas").

Población Pediátrica

Veinte de los 94 pacientes (21%) que recibieron velaglucerasa alfa durante los estudios clínicos se encontraban entre un rango de edad pediátrica y adolescente (4 a 17 años de edad). Los perfiles de seguridad y eficacia fueron similares entre los pacientes pediátricos y los adultos. Para más información ver "Propiedades Farmacodinámicas".

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la velaglucerasa alfa en niños de menos de 4 años. No se dispone de datos.

Modo de Administración

Exclusivamente para infusión intravenosa.

Deberá administrarse en infusiones intravenosas de 60 minutos de duración.

Deberá administrarse a través de un filtro de 0,22 µm

Puede considerarse la administración domiciliaria bajo la supervisión de un profesional sanitario únicamente para los pacientes que hayan recibido al menos tres infusiones y que las hayan tolerado bien. Se debe disponer de un apoyo médico adecuado, incluido personal debidamente formado para adoptar medidas de urgencia, cuando se administra velaglucerasa alfa. Si se producen reacciones anafilácticas u otras reacciones graves, se debe interrumpir inmediatamente la infusión e iniciar un tratamiento médico adecuado (ver “*Advertencias y Precauciones*”).

Instrucciones para la reconstitución y dilución

VPRIV® requiere reconstitución y dilución, y está destinado únicamente para infusión intravenosa.

VPRIV® es para uso único y se administra a través de un filtro de 0,22 µm.

Utilizar la técnica aséptica.

Prepare VPRIV® de la siguiente manera:

1. El número de viales a reconstituir se determina en función del peso del paciente y de la dosis indicada.
2. Los viales necesarios se retiran de la heladera. Cada vial de 400 Unidades se reconstituye con 4,3 ml de agua estéril para inyecciones.
3. Después de la reconstitución, mezcle los viales suavemente. NO SACUDIR. Cada vial contendrá un volumen extraíble de 4,0 ml (100 unidades / ml)
4. Antes de continuar la dilución, inspeccionar visualmente la solución en los viales; la solución debe ser transparente a ligeramente opalescente, e incolora; No utilizar si la solución está decolorada o si hay partículas extrañas
5. El volumen calculado de medicamento se retira del número apropiado de viales y el volumen total necesario se diluye en 100 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%) para infusión. Mezclar suavemente. NO SACUDIR.

La infusión debe iniciarse dentro de las 24 horas siguientes a la reconstitución.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

Reacción alérgica grave al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidos síntomas compatibles con anafilaxia, en pacientes en estudios clínicos y durante la experiencia post-comercialización. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad ocurren normalmente hasta 12 horas después de la infusión. Los síntomas de hipersensibilidad notificados con mayor frecuencia son náuseas, erupción, disnea, dolor de espalda, molestias torácicas (incluida, opresión torácica), urticaria, artralgia y cefalea.

Reacciones relacionadas con la infusión

Una reacción relacionada con la infusión se define como una reacción adversa al medicamento que ocurre en las 24 horas posteriores al inicio de la infusión con velaglucerasa alfa. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los pacientes tratados en estudios clínicos. Una reacción relacionada con la infusión a menudo se

manifiesta como una reacción de hipersensibilidad. Los síntomas de hipersensibilidad notificados con mayor frecuencia son náuseas, erupción cutánea, disnea, dolor de espalda, molestias torácicas (incluida, opresión torácica), urticaria, artralgia y cefalea. En los pacientes de los estudios clínicos y durante la experiencia post comercialización se han notificado síntomas compatibles con la anafilaxia. Aparte de los síntomas asociados a las reacciones de hipersensibilidad, las reacciones relacionadas con la infusión pueden manifestarse como fatiga, mareo, fiebre, aumento de la tensión arterial, prurito o visión borrosa. En pacientes sin tratamiento previo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento.

Prevención y manejo de las reacciones relacionadas con la infusión, incluidas las reacciones de hipersensibilidad

El manejo de las reacciones relacionadas con la infusión debe basarse en la gravedad de la reacción, e incluye la ralentización de la velocidad de infusión, el tratamiento con medicamentos tales como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides, y/o la suspensión y reanudación del tratamiento con un aumento del tiempo de infusión.

Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia incluida, se debe disponer de un apoyo médico adecuado, incluido personal debidamente formado para adoptar medidas de urgencia, cuando se administra velaglucerasa alfa. Si se observan reacciones anafilácticas u otras reacciones graves, en el ámbito hospitalario o domiciliario, se debe interrumpir inmediatamente la infusión e iniciar un tratamiento médico adecuado. En el caso de los pacientes que presenten anafilaxia en el ámbito domiciliario, se debe considerar la continuación del tratamiento en el ámbito hospitalario.

El tratamiento se debe abordar con precaución en los pacientes que hayan mostrado síntomas de hipersensibilidad a velaglucerasa alfa o a otras terapias de sustitución enzimática.

El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticoesteroides puede prevenir las reacciones posteriores en aquellos casos en que se hubiera requerido tratamiento sintomático

Inmunogénesis

Es posible que los anticuerpos jueguen un papel importante en las reacciones relacionadas con el uso de velaglucerasa alfa. A fin de evaluar en más detalle esta relación, en casos de reacciones graves relacionadas con la infusión de índole severa y en casos de falta o pérdida del efecto, los pacientes deberán ser analizados para detectar anticuerpos y los resultados deberán reportarse a la compañía.

En los estudios clínicos 1 de 94 (1%) de los pacientes desarrolló anticuerpos IgG a la velaglucerasa alfa. En este único caso, se determinó el carácter neutralizante de los anticuerpos en un ensayo *in vitro*. Este paciente no reportó reacciones relacionadas con la infusión. Ningún paciente desarrolló anticuerpos IgE a la velaglucerasa alfa.

Sodio

Este producto medicinal contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Incompatibilidades

A falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con potencial de reproducción

Las pacientes que padecen la enfermedad de Gaucher y quedan embarazadas pueden experimentar un periodo de aumento de actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Es necesario llevar a cabo una evaluación riesgo-beneficio para las mujeres con enfermedad de Gaucher que estén considerando quedar embarazadas.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de velaglucerasa alfa en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no muestran producir un daño directo o indirecto con respecto al embarazo o desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Se requiere una vigilancia estrecha del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para la individualización del tratamiento. Deberá tomarse precauciones cuando se prescriba este medicamento a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si la velaglucerasa alfa o sus metabolitos se excretan por la leche materna. La velaglucerasa es una forma sintética de beta-glucocerebrosidasa, que es un componente normal de la leche materna. Los estudios con otras formas de la enzima han detectado niveles muy bajos de la enzima en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios en animales no muestran evidencia de deterioro en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La influencia de VPRIV® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios para determinar las interacciones medicamentosas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves en pacientes en ensayos clínicos fueron reacciones de hipersensibilidad (2,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la infusión (39,4%). Los síntomas de reacciones relacionadas con la infusión más frecuentemente observados fueron: dolor de cabeza, mareos, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia, y fiebre/aumento de la temperatura corporal (*ver más información en "Advertencias y Precauciones"*). El único efecto adverso que continuó después de discontinuar el tratamiento fue la reacción relacionada con la infusión.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 se encuentran listadas en la Tabla 3. La información se clasifica por órgano del sistema y por frecuencia según la convención de MedDRA. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se muestran en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas al medicamento recogidas en los informes post comercialización que no sean ensayos clínicos observacionales aparecen en *cursiva*.

Tabla 3: Reacciones adversas comunicadas con VPRIV® observadas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones Adversas		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	-	Reacciones de hipersensibilidad (incluye dermatitis alérgica y reacciones <i>anafilácticas/anafilactoides</i>)	-
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos	-	-
Trastornos oculares			<i>Visión borrosa</i>

Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	<i>Disnea</i>	-
Trastornos vasculares	-	Hipertensión, hipotensión, rubor	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal/dolor en la zona superior del abdomen	Náuseas	<i>Vómitos</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-	Erupción, urticaria, <i>prurito</i>	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo, artralgia, dolor de espalda	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción relacionada con la infusión, astenia/fatiga, pirexia/aumento de la temperatura corporal	<i>Molestias torácicas</i>	-
Pruebas de laboratorio	-	Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, positivo para anticuerpos neutralizantes	-

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Vómitos:

En algunos casos, los vómitos pueden ser graves. Los vómitos se producen con mayor frecuencia durante la infusión y hasta 24 horas después de la infusión.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de VPRIV® en estudios clínicos que comprendía niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad fue similar al observado en pacientes adultos.

Población de adultos mayores (≥ 65 años de edad)

El perfil de seguridad de VPRIV® en estudios clínicos que comprendía pacientes de 65 años de edad y mayores, fue similar al observado en otros pacientes adultos.

Notificación de sospechas de Reacciones Adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACION

Hay información limitada relativa a la sobredosis con velaglucerasa alfa. En la mayoría de los casos notificados de sobredosis, no se observó ningún acontecimiento adverso adicional. No obstante, en caso de sobredosis accidental o intencionada, debe observarse atentamente a los pacientes y el tratamiento debe tener en cuenta los síntomas y el estado del paciente. No hay ningún antídoto

disponible. La dosis máxima de velaglucerasa alfa en los estudios clínicos fue de 60 Unidades / Kg. (Ver "Advertencias y precauciones")

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de Intoxicaciones

PRESENTACION

Un vial con 400 Unidades.

CONSERVACION

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Solución reconstituida: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso por 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C y protegido de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se lo utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de la utilización son responsabilidad del usuario, y no deberán exceder las 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.479

Elaborado por:

- Shire Human Genetic Therapies, Inc. - 205 Alewife Brook Parkway, Cambridge, MA 02138 – Estados Unidos
- Shire Human Genetic Therapies, Inc. - 400 Shire Way, Lexington, MA 02421, Estados Unidos
- Cangene Biopharma, Inc. (dba Emergent BioSolutions) – Camden 1111 South Paca Street, Baltimore, MD 21230 - Estados Unidos.
- Vetter Pharma-Fertigung GMBH & Co. – Mooswiesen 2, 88214, Ravensburg, Alemania

Acondicionado por:

- DHL Supply Chain. - Bijsterhuizen 11-27, 6546 AR, Nijmegen, Países Bajos (Holanda) / Bijsterhuizen 3142, Wijchen, 6604LV, Países Bajos (Holanda)
- Eminent Services Corporation – 7495 New Technology Way, Frederick, Maryland, Estados Unidos

Importado y comercializado por:

Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha última revisión: Ene-26

Disposición N°:945/26

TRAIL 2022-0001225-L