



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

VELAGLUCERASA ALFA
VPRIV 400 U POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA
P.B. 1.349/20

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

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

Código ATC: A16AB10.

3.1. Farmacodinamia

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen GBA, que dan lugar a una deficiencia en la enzima lisosomal beta-glucocerebrosidasa. Esta deficiencia enzimática provoca 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, las características clínicas reflejan la distribución de las células de Gaucher en el hígado, el bazo, la médula ósea, el esqueleto y los pulmones. La acumulación de glucocerebrósido en el hígado y el bazo da lugar a organomegalia. El compromiso óseo produce anomalías y deformidades esqueléticas, y también crisis de dolor óseo. Los depósitos en la médula ósea y el secuestro esplénico pueden provocar trombocitopenia y anemia clínicamente significativas.

La Velaglucerasa alfa, se produce mediante tecnología de activación genética en una línea de células humanas. La Velaglucerasa alfa es una glicoproteína. El monómero es de aproximadamente 63 kDa, tiene 497 aminoácidos, y la misma secuencia de aminoácidos que la enzima humana producida naturalmente, la glucocerebrosidasa. Tiene 5 sitios potenciales de N-glicosilación, de los cuales cuatro están ocupados. La Velaglucerasa alfa se fabrica de modo tal de que contenga predominantemente glicanos de alto contenido de 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 del glucocerebrósido a glucosa y ceramida en el lisosoma, lo que reduce la cantidad de glucocerebrósido acumulada y corrige la fisiopatología de la enfermedad de Gaucher.





La Velaglucerasa alfa aumenta la concentración de hemoglobina y los recuentos plaquetarios, y reduce los volúmenes del hígado y el bazo en los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1.

3.2. Farmacocinética

No hubo ninguna diferencia farmacocinética evidente entre los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 de sexo masculino y femenino.

Ninguno de los sujetos en los estudios farmacocinéticos resultó positivo para anticuerpos contra la Velaglucerasa alfa en los días de evaluación farmacocinética.

En consecuencia, 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 perfusión de 60 minutos, antes de nivelarse, y la $C_{máx}$ se obtenía típicamente entre 40 y 60 minutos después del inicio de la perfusión. Una vez finalizada la perfusión, las concentraciones séricas de Velaglucerasa alfa descendían rápidamente en forma monofásica o bifásica, con un valor medio de $t_{1/2}$ de 5 a 12 minutos para las dosis de 15, 30, 45 y 60 unidades/kg.

Distribución

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

Eliminación

El rango del aclaramiento de la Velaglucerasa alfa en los pacientes pediátricos (N=7, rango de edad de 4 a 17 años) estuvo contenido dentro del rango de valores de aclaramiento en los pacientes adultos (N=15, rango de edad de 19 a 62 años).

3.3. Información preclínica sobre seguridad

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

4. INDICACIONES

Terapia de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1.





5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

60 unidades/kg administradas cada dos semanas.

Pueden hacerse ajustes a la dosis en forma individual, en función del logro y el mantenimiento de los objetivos terapéuticos.

A los pacientes actualmente en tratamiento con terapia de sustitución enzimática con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher de tipo 1 puede cambiárseles a Velaglucerasa alfa, utilizando la misma dosis y frecuencia.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática

En función de los conocimientos actuales de la farmacocinética y la farmacodinamia de la Velaglucerasa alfa no se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con el mismo rango de dosis (15 a 60 unidades/kg) que otros pacientes adultos.

Población pediátrica

Veinte de los 94 pacientes (21%) a los que se administró Velaglucerasa alfa (60 unidades/kg) durante los estudios clínicos estaban dentro del rango pediátrico y de adolescentes (2 a 17 años). Los perfiles de seguridad y eficacia fueron similares entre pacientes pediátricos y adultos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Exclusivamente para perfusión intravenosa.

Deberá administrarse en forma de perfusión intravenosa de 60 minutos de duración.

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorios)





Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacción de hipersensibilidad (incluye la dermatitis alérgica y las reacciones anafilactoides/anafilácticas).

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea, mareos.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión, rubor.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Dolor abdominal/dolor en la zona superior del abdomen.

Frecuentes: Náuseas.

Poco frecuentes: Vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, urticaria, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor óseo, artralgia, dolor de espalda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacción relacionada con la perfusión, astenia/fatiga, pirexia/aumento de la temperatura corporal.

Frecuentes: Molestias torácicas.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, positivo para anticuerpos neutralizantes.





"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos".

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", www.inhrr.gob.ve".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios sobre interacción.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han realizado estudios sobre interacción.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad, incluidos síntomas compatibles con anafilaxia, en pacientes en estudios clínicos y durante la experiencia pos-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 pos-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, pirexia, 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.

Inmunogenia

Es posible que los anticuerpos jueguen un papel en las reacciones relacionadas con la infusión observada con el uso de Velaglucerasa alfa. Con miras a una evaluación adicional de la relación, en los casos de reacciones relacionadas con la infusión de índole severa y en los casos de falta o pérdida de efecto se deberá someter a los pacientes a pruebas de detección de anticuerpos, cuyos resultados deberán comunicarse a la compañía.

En los estudios clínicos, uno de los 94 pacientes (1%) desarrolló anticuerpos IgG a la Velaglucerasa alfa. En este único acontecimiento, se determinó el carácter neutralizante de los anticuerpos en un ensayo in vitro. Para este paciente no se comunicó ninguna reacción relacionada con la infusión.

Ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos IgE a la Velaglucerasa alfa.

Este medicamento contiene 12,15 mg de sodio por vial. Deberá ser tenido en consideración por los pacientes que siguen una dieta con cantidades controladas de sodio.





8.2. Mujeres con capacidad reproductiva

Las pacientes con enfermedad de Gaucher que quedan embarazadas pueden experimentar un periodo de exacerbación de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Es necesaria una evaluación de riesgos y beneficios para las mujeres con enfermedad de Gaucher que estén considerando quedarse embarazadas.

8.3. Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Velaglucerasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrional/fetal, el parto ni el desarrollo posnatal. Se requiere una vigilancia estrecha del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para la individualización del tratamiento.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo-beneficio sea favorable.

8.4. Lactancia

No hay datos provenientes de estudios en mujeres en periodo de lactancia. Se desconoce si la Velaglucerasa alfa se excreta en la leche materna. Se debe tener precaución al recetar el medicamento a mujeres en periodo de lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

8.5. Fertilidad

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

8.6. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

No hay experiencia con sobredosis de Velaglucerasa alfa. La dosis máxima de Velaglucerasa alfa en estudios clínicos fue de 60 unidades/kg.





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

