



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

IMIGLUCERASA

ABCERTIN 200 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

ABCERTIN 400 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Grupo farmacoterapéutico: Enzimas-imiglucerasa (Beta-glucocerebrosidasa recombinante dirigida a macrófagos).

Código ATC: A16AB02.

3.1. Farmacodinamia

La imiglucerasa (β -glucosidasa ácida recombinante dirigida a macrófagos) sustituye a la actividad enzimática deficiente, hidrolizando la glucosilceramida, corrigiendo, de este modo, la fisiopatología inicial y evitando la patología secundaria. La imiglucerasa reduce el tamaño del bazo y del hígado, mejora o normaliza la trombocitopenia y la anemia, mejora o normaliza la densidad mineral ósea y la carga de médula ósea y reduce o elimina el dolor óseo y las crisis óseas. Reduce la tasa de gasto de energía en reposo. Se ha demostrado que la imiglucerasa mejora tanto aspectos mentales como físicos de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Gaucher. Reduce los niveles de quitotriosidasa, un biomarcador de la acumulación de glucosilceramida en macrófagos y de la respuesta al tratamiento.

Mecanismo de acción

La enfermedad de Gaucher es un trastorno metabólico hereditario recesivo raro causado por la deficiencia de la enzima lisosomal β -glucosidasa ácida. Esta enzima descompone la glucosilceramida, un componente fundamental de la estructura lipídica de las membranas celulares, en glucosa y ceramida. En los individuos con enfermedad de Gaucher, la degradación de glucosilceramida es insuficiente, lo que provoca la acumulación de grandes cantidades de este sustrato dentro de los lisosomas de los macrófagos (denominados "células de Gaucher"), dando lugar a una patología secundaria generalizada.

Las células de Gaucher se encuentran normalmente en hígado, bazo y médula ósea y, ocasionalmente, en pulmón, riñón e intestino. Clínicamente, la enfermedad de Gaucher tiene un espectro fenotípico heterogéneo.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad son hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, anemia y patología ósea. Con frecuencia, las anomalías óseas son las características más debilitantes y discapacitantes de la enfermedad de Gaucher. Entre estas manifestaciones óseas se incluyen infiltración de médula ósea, osteonecrosis, dolor óseo y crisis óseas, osteopenia y osteoporosis, fracturas patológicas y retraso del crecimiento. La enfermedad de Gaucher se asocia con un aumento de la producción de glucosa y una tasa de gasto de energía en reposo elevada, lo que contribuye a causar fatiga y caquexia. Los pacientes con enfermedad de Gaucher también pueden tener un perfil inflamatorio de bajo grado. Además, esta enfermedad se ha asociado con un aumento del riesgo de alteraciones de inmunoglobulinas, como hiperinmunoglobulinemia, gammapatía policlonal, gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y mieloma múltiple. El curso natural de la enfermedad de Gaucher normalmente muestra progresión, con elevación del riesgo de complicaciones irreversibles en diversos órganos a lo largo del tiempo.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher pueden afectar de forma adversa a la calidad de vida. La enfermedad se asocia con un aumento de la morbilidad y mortalidad prematura. Los signos y síntomas que se presentan en la infancia normalmente representan una enfermedad de Gaucher más grave. En niños, la enfermedad puede dar lugar al retraso del crecimiento y de la pubertad.

La hipertensión pulmonar es una conocida complicación de la enfermedad de Gaucher. Los pacientes sometidos a esplenectomía tienen mayor riesgo de hipertensión pulmonar. El tratamiento con imiglucerasa reduce la necesidad de esplenectomía en la mayoría de los casos, asociándose el tratamiento precoz con imiglucerasa con una reducción del riesgo de hipertensión pulmonar. Se recomienda la evaluación rutinaria para detectar la presencia de hipertensión pulmonar tras el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher. En particular, los pacientes con un diagnóstico de hipertensión pulmonar deben recibir dosis adecuadas de imiglucerasa para garantizar el control de la enfermedad de Gaucher subyacente y, además, se debe evaluar la necesidad de tratamientos adicionales específicos para la hipertensión pulmonar.

3.2. Farmacocinética

Durante las perfusiones intravenosas de 4 dosis de imiglucerasa en 1 hora (7,5; 15, 30 y 60 U/Kg) se alcanzó el estado estacionario de la actividad enzimática a los 30 minutos. Después de la perfusión, la actividad enzimática en plasma disminuyó rápidamente con una semivida entre 3,6 y 10,4 minutos. El aclaramiento plasmático varió desde 9,8 hasta 20,3 mL/min/kg (media \pm D.E., 14,5 \pm 4,0 mL/min/Kg).

El volumen de distribución corregido en función del peso osciló entre 0,09 y 0,15 L/kg (media \pm D.E., 0,12 \pm 0,02 L/kg). Estas variables no parecen estar influenciadas por la dosis o la duración de la perfusión.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de los estudios pre clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis única y dosis repetidas y genotoxicidad.

4. INDICACIONES

Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática (tipo I) y que presenta manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis inicial: 60 UI/Kg de peso corporal, una vez cada 2 semanas.

Dosis de mantenimiento: 2,5 UI/Kg de peso corporal tres veces por semana o 15 UI/Kg de peso corporal una vez cada 2 semanas; individualizada en cada paciente y según respuesta clínica.

5.2. Dosis máxima

15 UI/Kg de peso corporal.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tras la reconstitución y dilución, el preparado se administra mediante perfusión intravenosa. En las perfusiones iniciales, debe administrarse a una velocidad que no exceda de 0,5 unidades por kg de peso corporal por minuto. En administraciones sucesivas, la velocidad de perfusión puede incrementarse, pero no debe exceder de 1 unidad por kg de peso corporal por minuto. Los incrementos de la velocidad de perfusión deben realizarse bajo supervisión de un profesional sanitario.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Puede valorarse realizar la perfusión en el domicilio de los pacientes que lleven algunos meses tolerando bien las infusiones. La decisión de pasar al paciente a la perfusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico responsable. La administración de la infusión en casa por el paciente o cuidador requiere formación por parte de un profesional sanitario en un entorno clínico.

El paciente o cuidador recibirá formación sobre las técnicas de infusión y cómo llevar un diario del tratamiento.

Los pacientes que experimenten eventos adversos durante la administración necesitarán detener inmediatamente la infusión y buscar la asistencia inmediata de un profesional sanitario. Las infusiones siguientes deberán realizarse en un entorno clínico. La dosis y velocidad de infusión deberá permanecer constante en casa y no cambiarse sin la supervisión de un médico especializado.

Precauciones especiales

Cada vial es para un solo uso.

El polvo de concentrado para solución para perfusión se tiene que reconstituir con agua para inyección, diluirlo con solución intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% y después administrarlo por perfusión intravenosa.

Determine el número de viales a reconstituir, basándose en la posología individual del paciente, y retire los viales del frigorífico.

Eventualmente se pueden hacer pequeños ajustes de la dosis, para evitar desechar viales parcialmente utilizados. Las dosis se pueden redondear al número entero de viales más próximo, siempre que la dosis administrada mensualmente permanezca prácticamente inalterada.

Utilizar técnica aséptica

Reconstituir:

Cada vial con 10,2 mL de agua para preparaciones inyectables, evitando el impacto violento del agua para inyección sobre el polvo y evite la formación de espuma en la solución mezclándolo suavemente. El volumen reconstituido es de 10,6 mL. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente 6,2.

Tras la reconstitución se observa un líquido claro y transparente sin materias extrañas. La solución reconstituida deberá diluirse posteriormente. Antes de cualquier dilución adicional, examinar visualmente la solución diluida en cada vial para detectar posibles partículas extrañas y alteración del color. No utilizar los viales que presenten partículas extrañas o alteración del color.

Después de la reconstitución, diluir rápidamente los viales y no conservarlos para su empleo posterior.

Dilución:

La solución reconstituida contiene 20 o 40 unidades de imiglucerasa por mL. El volumen reconstituido permite la extracción exacta de 10 mL (igual a 200 o 400 unidades) de cada vial.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Extraer de cada vial 10 mL de la solución reconstituida, reunir los volúmenes extraídos y a continuación diluirlos con la solución intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% hasta un volumen total de 100 a 200 mL. Mezclar suavemente la solución para perfusión.

Administración:

Se recomienda administrar la solución diluida a través de un filtro en línea de 0,2 µm con baja unión a proteínas para eliminar cualquier partícula proteica. Esto no ocasionará una disminución de la actividad de la imiglicerasa. Se recomienda administrar la solución diluida dentro de las 3 horas siguientes.

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 laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacción de hipersensibilidad.

Raras: Reacción anafiláctica.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Mareos, cefalea, parestesias.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Taquicardia, cianosis.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea, tos.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: Nausea, vomito, dolor cólico abdominal, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Urticaria, angioedema, prurito, erupción cutánea.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgias, lumbalgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Molestias en el lugar de la perfusión, ardor en el lugar de la perfusión, hinchazón en el lugar de la perfusión, absceso estéril en el lugar de la perfusión, molestias torácicas, fiebre, escalofríos, fatiga.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

No se han realizado estudios de interacción.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Los datos actuales utilizando un ELISA de cribado seguido de un ensayo de radioinmunoprecipitación de confirmación sugieren que, durante el primer año de tratamiento, se forman anticuerpos IgG frente a imiglucerasa en aproximadamente el 15% de pacientes tratados. Parece que la formación de anticuerpos IgG es más probable dentro de los 6 meses iniciales de tratamiento, siendo rara la formación de anticuerpos frente a Abcertin después de 12 meses de tratamiento.

Se recomienda vigilar periódicamente a los pacientes en quienes se sospecha que existe una disminución de la respuesta al tratamiento para determinar si se produce formación de anticuerpos IgG frente a la imiglucerasa.

Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente experimenta una reacción sospechosa de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas para detectar anticuerpos frente a imiglucerasa. Tal y como sucede con cualquier producto proteínico intravenoso, es posible que se produzca reacción de hipersensibilidad grave de tipo alérgico, aunque esto ocurre raramente. En caso de que se produzcan estas reacciones, se recomienda detener inmediatamente la infusión y administrar tratamiento médico habitual de emergencia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los pacientes que han desarrollado anticuerpos o síntomas de hipersensibilidad a la alglucerasa deben ser tratados con precaución cuando se administra imiglucerasa.

8.2. Embarazo

Se dispone de experiencia limitada que sugiere que el uso de Imiglucerasa es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente durante el embarazo. Además, estos datos indican que la imiglucerasa no causa toxicidad malformativa para el feto, aunque las pruebas estadísticas son escasas. Se han notificado casos de muerte fetal en raras ocasiones, aunque no queda claro si guarda relación con el uso de imiglucerasa o con la enfermedad de Gaucher subyacente.

No se han realizado estudios en animales para determinar las reacciones en el embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto y desarrollo posnatal. No se sabe si la imiglucerasa atraviesa la placenta y pasa al feto en desarrollo.

En las pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y en aquellas que estén intentando quedar embarazadas, es necesario realizar una evaluación de beneficios /riesgos del tratamiento en cada embarazo. Las pacientes con enfermedad de Gaucher que se queden embarazadas podrían experimentar un período de aumento de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto conlleva un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y mayor necesidad de transfusiones. Se sabe que tanto el embarazo como la lactancia desequilibran la homeostasis del calcio en la madre y aceleran el recambio óseo. Esto podría contribuir a un aumento de la patología esquelética en la enfermedad de Gaucher. Se debe aconsejar a las mujeres que nunca han recibido tratamiento anteriormente que consideren iniciar la terapia antes de quedarse embarazadas para tener una salud óptima. En el caso de las mujeres que reciben tratamiento con imiglucerasa, se debe considerar continuar el tratamiento con esta durante todo el embarazo. Es necesario monitorizar detenidamente el embarazo y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para individualizar las dosis de acuerdo con las necesidades y la respuesta terapéutica de la paciente.

8.3. Lactancia

No se sabe si este principio activo se excreta en la leche materna; sin embargo, es probable que la enzima sea digerida en el tubo digestivo del niño.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis. En pacientes se han usado dosis de hasta 240 UI/Kg de peso corporal una vez cada dos semanas.

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 el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Febrero de 2024