

## FICHA TÉCNICA

### ABCERTIN® IMIGLUCERASA 200 U Polvo para concentrado para solución para perfusión

#### FÓRMULA

##### *Cada vial contiene:*

Imiglucerasa**	200,00 Unidades*
D-Manitol	
Polisorbato 80	
Citrato de sodio dihidrato	
Citrato ácido de sodio	
Ácido cítrico monohidrato (Ajustador de pH)	
Hidróxido de sodio (Ajustador de pH)	

\* Una unidad enzimática (U) se define como la cantidad de enzima que cataliza la hidrólisis de una micromol del sustrato sintético para-nitrofenil β-D-glucopiranosido (pNP-Glc) por minuto a 37°C.

\*\* Imiglucerasa es una forma modificada de la β-glucosidasa ácida humana y es producida por tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO) de mamíferos, con modificación de manosa para dirigirse a los macrófagos.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros productos del tracto alimentario y metabolismo.

Clasificación ATC: A16AB02

Enzimas-imiglucerasa (β-glucocerebrosidasa recombinante dirigida a macrófagos)

#### INDICACIONES

Abcertin® (imiglucerasa inyectable) está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo para los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1 que presentan una o más de las siguientes condiciones:

- Anemia tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de hierro.
- Trombocitopenia.
- Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de vitamina D.
- Hepatomegalia o esplenomegalia.

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### **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. 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 Abcertain® reduce la necesidad de esplenectomía en la mayoría de los casos, asociándose el tratamiento precoz con Abcertain® 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 y con el tiempo. En particular, los pacientes con un diagnóstico de hipertensión pulmonar deben recibir dosis adecuadas de Abcertain® 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.

La imiglucerasa ( $\beta$ -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. Abcertain® 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. Abcertin<sup>®</sup> reduce la tasa de gasto de energía en reposo. Se ha demostrado que Abcertin<sup>®</sup> mejora tanto aspectos mentales como físicos de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Gaucher. Abcertin<sup>®</sup> reduce los niveles de quitotriosidasa, un biomarcador de la acumulación de glucosilceramida en macrófagos y de la respuesta al tratamiento. En niños se ha demostrado que Abcertin<sup>®</sup> permite un desarrollo puberal normal e induce la aceleración del crecimiento, dando lugar a una estatura y densidad mineral ósea normales en la edad adulta.

La tasa y grado de respuesta al tratamiento con Abcertin<sup>®</sup> depende de la dosis. Por lo general, se pueden observar más rápidamente mejorías en los sistemas de órganos con una velocidad de recambio más rápida, como el hematológico que, en aquellos con un recambio más lento, como el hueso.

### **Farmacocinética**

En un ensayo clínico se evaluaron las características farmacocinéticas de Abcertin<sup>®</sup> para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. En sujetos sanos, se inyectaron dosis únicas por vía intravenosa en tres niveles de dosis diferentes, seguido de la toma de muestras de sangre.

Cuando se evaluó la farmacocinética de Abcertin<sup>®</sup>, la  $C_{max}$  se alcanzó entre las 0.96 y 1 hora alrededor de cuando se detuvo el tiempo de infusión. Abcertin<sup>®</sup> mostró una vida media de eliminación de 0,12-0,2 horas. En términos de linealidad farmacocinética por nivel de dosis, como se representa en la  $C_{max}$  y el  $AUC_{inf}$ , la pendiente mostró linealidad estadísticamente significativa ( $P < 0,0001$ ). En base a los resultados descritos anteriormente con respecto a la farmacocinética, se consideró que la dosis única de Abcertin<sup>®</sup> en adultos sanos tenía una seguridad y una tolerabilidad favorables dentro del rango de dosis, y se observó una linealidad farmacocinética.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han llevado a cabo aún estudios para evaluar el riesgo potencial de carcinogenicidad, mutagenicidad y daño reproductivo en animales y humanos.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El manejo de la enfermedad debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

### **Posología**

Abcertin<sup>®</sup> debe ser administrado en infusión intravenosa durante 1-2 horas.

La dosis debe ser individualizada para cada paciente.

El rango de dosis inicial es de 2,5U/kg de peso 3 veces por semana a 60 U/kg una vez cada dos semanas. 60 U/kg cada dos semanas es la dosis para la cual existen más datos disponibles.

La gravedad de la enfermedad puede determinar que el tratamiento sea iniciado con dosis relativamente más altas o más frecuentes.

Los ajustes de dosis deben hacerse de forma individual y pueden aumentar o disminuir, en función del logro de los objetivos terapéuticos valorados mediante evaluaciones integrales de rutina de las manifestaciones clínicas de los pacientes.

En el día de uso, después de que se haya determinado la cantidad correcta de Abcertin<sup>®</sup> que se administrará al paciente, se reconstituyen los números apropiados de viales con agua esterilizada para inyección. Las concentraciones finales y los volúmenes de administración se proporcionan en la siguiente tabla:

	Vial de 200 U
Agua esterilizada para reconstitución	5,1 ml
Volumen final del producto reconstituido	5,3 ml
Concentración después de la reconstitución	40 u/ml
volumen de retiro	5,0 ml
Unidades de enzima dentro del volumen final	200 Unidades

### **Forma de administración**

De cada vial de 200 unidades se retiran 5,0 ml nominales.

Se debe diluir la cantidad adecuada de Abcertin<sup>®</sup> para cada paciente con Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP, hasta un volumen final de 100-200 ml.

Abcertin<sup>®</sup> se administra en infusión intravenosa durante 1-2 horas.

Se deben utilizar técnicas asépticas al diluir la dosis.

Dado que Abcertin<sup>®</sup> no contiene ningún conservante, después de la reconstitución, los viales deben diluirse rápidamente y no almacenarse para su uso posterior.

Después de la reconstitución, Abcertin<sup>®</sup> ha demostrado ser estable hasta 12 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (25° C) y entre 2 y 8° C.

Cuando se diluye, Abcertin<sup>®</sup> ha demostrado ser estable hasta 24 horas cuando se almacena entre 2 y 8° C.

La toxicidad relativamente baja, combinada con el curso prolongado de la respuesta, permite realizar pequeños ajustes de dosis de vez en cuando para evitar desechar los frascos parcialmente usados. Por lo tanto, la dosis administrada en infusiones individuales puede aumentarse o disminuirse ligeramente para utilizar completamente cada vial, siempre y cuando la dosis administrada mensualmente permanezca sustancialmente inalterada.

Antes de una mayor dilución, inspeccione visualmente la solución reconstituida de cada vial en busca de partículas extrañas y decoloración. no utilice viales que muestren partículas extrañas o decoloración.

Tampoco use Abcertin® después de la fecha de vencimiento en la etiqueta.

Debido a que es una solución de proteínas, ocasionalmente ocurre una ligera floculación (descrita como fibras translúcidas) después de la dilución. La solución diluida se puede filtrar a través de un filtro en línea de 0,2 microgramos de baja unión a proteínas durante la administración.

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

## **CONTRAINDICACIONES**

Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes de este medicamento.

## **ADVERTENCIAS**

### **Hipersensibilidad**

No se han reportado casos de formación de anticuerpos IgG contra Abcertin®. Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados y testados a la fecha, han desarrollado anticuerpos IgG contra imiglucerasa durante el primer año de tratamiento. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG lo hicieron dentro de los 6 meses de tratamiento y raramente desarrollaron anticuerpos luego de 12 meses de tratamiento.

Se sugiere que los pacientes con sospecha de una disminución de la respuesta al tratamiento deben controlarse periódicamente para detectar la formación de anticuerpos IgG contra imiglucerasa.

Aproximadamente el 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad. Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente experimenta una reacción que se sospeche sea de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas de anticuerpos frente a imiglucerasa. Sin embargo, todos los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad no tienen anticuerpos IgG en un nivel detectable.

Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, son posibles las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico graves, pero ocurren con poca frecuencia. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse inmediatamente la infusión de Abcertin® y comenzarse el tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse las prácticas médicas habituales para el tratamiento de emergencia.

Las reacciones anafilactoides han sido reportadas en menos del 1% de la población de pacientes. La mayoría de los pacientes han continuado con éxito la terapia después de una reducción en la tasa de infusión y el tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

### **Excipientes**

Este medicamento contiene sodio y se administra en solución intravenosa de cloruro de sodio al 0,9%. Después de la reconstitución, la solución contiene 0,62 mmol de sodio (200 U/5 ml). A tener en cuenta en pacientes con dieta controlada en sodio.

## **PRECAUCIONES**

### **Generales**

Aunque no se ha observado hipertensión pulmonar ni neumonía en los pacientes a los que se les administró Abcertin<sup>®</sup>, en menos del 1% de la población de pacientes también se ha observado hipertensión pulmonar y neumonía durante el tratamiento con imiglucerasa. La hipertensión pulmonar y la neumonía son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher y se han observado tanto en pacientes que reciben como en los que no reciben imiglucerasa. No se ha establecido una relación causal con la imiglucerasa. Los pacientes con síntomas respiratorios en ausencia de fiebre deben ser evaluados por la presencia de hipertensión pulmonar.

La terapia con imiglucerasa debe ser dirigida por médicos con conocimientos en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Cuando se administre Abcertin<sup>®</sup> a pacientes que desarrollaron anticuerpos y mostraron síntomas de hipersensibilidad durante el tratamiento con imiglucerasa, deben ser tratados con precaución durante el tratamiento con Abcertin<sup>®</sup>.

### **Interacciones**

No se han realizado estudios de interacciones.

### **Embarazo**

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Abcertin<sup>®</sup>. Tampoco se sabe si Abcertin<sup>®</sup> puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Abcertin<sup>®</sup> no debe administrarse durante el embarazo, excepto cuando la indicación y necesidad son claras y el beneficio potencial es juzgado por el médico para justificar sustancialmente el riesgo.

La experiencia limitada de 150 resultados de embarazo (basadas principalmente en notificaciones espontáneas y revisión de la literatura) sugiere que el uso de imiglucerasa es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente en el embarazo. Además, estos datos indican que no hubo toxicidad malformativa fetal relacionada al uso de imiglucerasa, a pesar de que la evidencia estadística es baja. Se han notificado casos de muerte fetal en raras ocasiones, aunque no está claro si estuvo relacionada con el uso de imiglucerasa o a la enfermedad de Gaucher subyacente.

En pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y quienes tengan la

intención de quedar embarazadas, es necesaria una evaluación del tratamiento, sus riesgos y beneficios para cada embarazo. Las pacientes que tienen la enfermedad de Gaucher y quedan embarazadas pueden experimentar un período de mayor actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto conlleva un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y un aumento de la necesidad de transfusiones. Se sabe que tanto en el embarazo como en 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.

En mujeres que nunca recibieron tratamiento se las debe aconsejar para iniciar el tratamiento antes de la concepción con el fin de alcanzar la salud óptima. En las mujeres que ya reciben Abcertin<sup>®</sup>, debe ser considerada la continuación del tratamiento durante el embarazo. Es necesario el monitoreo estrecho del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher, para la individualización de la dosis de acuerdo con las necesidades del paciente y la respuesta terapéutica.

### **Lactancia**

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana.

La lactancia desequilibra la homeostasis del calcio en la madre y acelera el recambio óseo. Esto podría contribuir a un aumento de la patología esquelética en la enfermedad de Gaucher.

### **Uso pediátrico**

Se han establecido la seguridad y eficacia de Abcertin<sup>®</sup> en pacientes entre 2 y 15 años de edad. Además, se ha establecido la seguridad y eficacia de imiglucerasa en pacientes de entre 2 y 16 años. En este grupo de edad, el uso de imiglucerasa se apoya en la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en pacientes adultos y pediátricos, con datos adicionales obtenidos de la literatura médica y de largo plazo después de la comercialización.

Imiglucerasa se ha administrado a pacientes menores de 2 años de edad, sin embargo, la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 2 años no han sido establecidas.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Abcertin<sup>®</sup> sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas que se notificaron en los pacientes a los que se les administró Abcertin<sup>®</sup> en un estudio clínico de fase II, se describen a continuación. La mayoría de las respuestas fueron de intensidad leve o moderada y sin relevancia, en relación con esta droga.

Total de pacientes (N = 5)		Nº de pacientes y %	Gravedad
Reacciones adversas (Incidencia total N°)			
Infecciones e infestaciones (4)	Nasofaringitis	3 (60%)	Leve
	Tonsilitis aguda	1 (20%)	Moderada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (2)	Artralgia	1 (20%)	Leve
Trastornos gastrointestinales (2)	Diarrea	1 (20%)	Leve
	Dolor abdominal	1 (20%)	Leve
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (1)	Tos	1 (20%)	Leve
Trastornos del aparato reproductor y de la mama (1)	Flujo vaginal	1 (20%)	Leve

A través de los estudios y referencias clínicas sobre imiglucerasa, las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia (frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$ ,  $<1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10,000$  a  $<1/1,000$ )) en la tabla de abajo. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del Sistema Nervioso	Poco frecuentes	Mareos, cefalea, parestesia
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia, cianosis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Enrojecimiento, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Síndrome respiratorio
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos, náuseas, calambres abdominales, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria/angioedema, prurito, rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y del sitio de administración	Poco frecuentes	Molestias en el sitio de infusión, quemazón en el sitio de infusión, hinchazón en el sitio de infusión, absceso estéril en el sitio de infusión, malestar en el pecho, fiebre, rigidez, fatiga

Algunas de las reacciones adversas estaban relacionadas con la vía de administración. Estas incluyen molestias, prurito, ardor, hinchazón o absceso estéril en el sitio de la venopunción.

Se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad en aproximadamente el 6,6% de los pacientes. La aparición de tales síntomas se ha producido durante o poco tiempo después de las infusiones; estos síntomas incluyen: prurito, sofocos, urticaria, angioedema, molestias en el pecho, disnea, tos, cianosis e hipotensión. También se han informado reacciones anafilactoides (ver advertencias). Se encontró que cada uno de estos eventos ocurrió en  $< 1,5\%$  de la población total de pacientes. El pretratamiento con antihistamínicos y/o



corticosteroides y la velocidad de infusión reducida han permitido el uso continuado de imiglucerasa en la mayoría de los pacientes.

Las reacciones adversas adicionales que se informaron en aproximadamente el 6,5 % de los pacientes tratados con imiglucerasa incluyen: náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, sarpullido, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareos, escalofríos, dolor de espalda y taquicardia. Se encontró que cada uno de estos eventos ocurrió en < 1,5% de la población total de pacientes.

Entre los eventos adversos informados espontáneamente, los eventos adversos informados con mayor frecuencia en niños (definidos como edades de 2 a 12 años) incluyeron disnea, fiebre, náuseas, sofocos, vómitos y tos, mientras que en adolescentes (13 a 16 años) y adultos los eventos informados con mayor frecuencia incluyeron dolor de cabeza, prurito y erupción cutánea.

## **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Los profesionales de salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas al área de farmacovigilancia de TECNOFARMA SA.al teléfono 700-3000 o vía email: [fvigilancia@tecnofarma.com.pe](mailto:fvigilancia@tecnofarma.com.pe)

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se han reportado casos de sobredosis relacionados al uso de Abcertin®. En estudios clínicos se probaron dosis de hasta 240 U/kg cada 2 semanas.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.**

## **INCOMPATIBILIDADES**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

## **CONSERVACIÓN**

Almacenar el vial cerrado a temperatura entre 2 – 8° C.

Luego de la reconstitución es estable por 12 horas tras ser almacenado a temperatura no mayor a 25° C, o almacenado a temperatura entre 2 – 8° C.

Una vez diluido, Abcertin® es estable por 24 horas almacenado a temperatura entre 2 – 8° C.

## **TIEMPO DE VIDA ÚTIL**

No debe administrarse después de la fecha de vencimiento, según lo indicado en el empaque.

## **NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Caja conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Para mayor información científica sobre el producto, comunicarse con Tecnofarma S.A. al Teléfono 700-3000 o vía e-mail: [info@tecnofarma.com.pe](mailto:info@tecnofarma.com.pe)



**Fecha de última revisión: Agosto 2023**