

FICHA TÉCNICA

ABCERTIN®
IMIGLUCERASA 400 U
Polvo para concentrado para solución para perfusión

FÓRMULA

Imiglucerasa	400	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 vez reconstituida, la solución contiene 40 unidades (aproximadamente 1,0 mg) de imiglucerasa por ml (400 U/10 ml).

Una unidad de enzima (U) se define como la cantidad de enzima que cataliza la hidrólisis de un micromol del sustrato sintético, para-nitrofenil- β -D gluco piranósido (pNP-Glc), por minuto a 37° C.

La imiglucerasa es una forma modificada de la β -glucosidasa ácida humana producida mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo celular de mamífero procedente de ovario de hámster chino (CHO), con modificación en la manosa dirigida a 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 Abcertin[®] reduce la necesidad de esplenectomía en la mayoría de los casos, asociándose el tratamiento precoz con Abcertin[®] 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 Abcertin[®] 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 (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. Abcertin[®] 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[®] reduce la tasa de gasto de energía en reposo. Se ha demostrado que Abcertin[®] mejora tanto aspectos mentales como físicos de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Gaucher. Abcertin[®] 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[®] 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[®] 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.

En el estudio de Fase II, Abcertin[®] se administró de forma alternativa a pacientes con enfermedad de Gaucher (GD, por sus siglas en inglés) que habían sido tratados con Cerezyme[®] (Imiglucerasa) durante 6 meses o más con anterioridad a la administración del medicamento en estudio. No se observaron eventos adversos significativos a consecuencia de ello. Asimismo, no se hallaron cambios en la concentración de hemoglobina y recuentos plaquetarios, volumen de hígado y bazo, condición ósea y densidad mineral ósea. El estudio demuestra la eficacia y seguridad de Abcertin.

En el estudio fase III, se seleccionó un único grupo de pacientes de ≥ 2 años de edad para exposición a Abcertin[®] en este estudio ya que la población de pacientes global es relativamente menor. Todos los pacientes incluidos en el estudio no presentaban tratamiento previo o bien no habían recibido tratamiento para GD durante el año previo a su entrada en el estudio. La eficacia se evaluó en primera instancia a partir de la concentración de hemoglobina en todas las visitas y en específico desde el inicio (preselección) hasta la semana 24 (fin del periodo de tratamiento). A su vez, se evaluaron los recuentos plaquetarios, volumen de hígado y bazo y nivel de biomarcadores plasmáticos (en la semana 24 comparado con el inicio); perfiles PK (farmacocinéticos) de única dosis, cambios óseos y densidad mineral ósea. En este estudio, todos los pacientes matriculados recibieron el 100% del tratamiento y completaron el estudio sin observarse EAs/EAGs (eventos adversos/eventos adversos graves) que llevaran al abandono del tratamiento. El aumento estadístico significativo ($p < 0,05$) en el recuento plaquetario, la disminución del volumen del bazo y los niveles de ACP y CCL también indican la eficacia de ISU302 en GD. Esto fue comparable a los resultados del estudio (12 pacientes con GD tipo 1) de la División de Desarrollo y Metabolismo Neurológico (Barton et al 1991).

Farmacocinética

En un ensayo clínico se evaluaron las características farmacocinéticas de Abcertin[®] 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[®], la Cmax se alcanzó entre las 0.96 y 1 hora alrededor de cuando se detuvo el tiempo de infusión. Abcertin[®] 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 Cmax y el AUCinf, 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[®] 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

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 única y dosis repetidas y genotoxicidad.

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

Debido a la heterogeneidad y naturaleza multisistémica de la enfermedad de Gaucher, la dosificación debe ser individualizada para cada paciente, basándose en una evaluación completa de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Una vez que la respuesta de un paciente para todas las manifestaciones clínicas relevantes estén bien establecidas, puede ajustarse la posología y frecuencia de administración con el objetivo de mantener los parámetros óptimos ya alcanzados para todas las manifestaciones clínicas o mejorar adicionalmente aquellos parámetros clínicos que aún no se han normalizado.

Se ha demostrado la eficacia de varios regímenes de dosificación con respecto a algunas o todas las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad. Dosis iniciales de 60 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas han conseguido una mejora de los parámetros hematológicos y viscerales en 6 meses de tratamiento y el empleo continuado ha detenido la progresión de la afectación ósea o la ha mejorado. La administración de dosis tan bajas como 15 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas ha demostrado que mejora la organomegalia y los parámetros hematológicos, pero no los óseos. La frecuencia de infusión habitual es de una vez cada dos semanas; esta es la frecuencia de infusión para la que se dispone de más datos.

Población pediátrica:

No es necesaria una dosis de ajuste para la población pediátrica.

No se ha demostrado la eficacia de imiglucerasa sobre los síntomas neurológicos de los pacientes con enfermedad de Gaucher neuropática crónica y no se puede recomendar un régimen posológico especial para dichas manifestaciones.

Forma de administración

Reconstitución:

Reconstituya cada vial con 10,2 ml de agua para preparaciones inyectables; evite el impacto violento del agua para inyección sobre el polvo y evite la formación de espuma en la solución mezclándola suavemente. El volumen reconstituido es de 10,6 ml. El pH de la solución reconstituida es de aproximadamente 6,1.

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 40 unidades de imiglucerasa por ml. El volumen reconstituido permite la extracción exacta de 10,0 ml (igual a 400 unidades) de cada vial. Extraer de cada vial 10,0 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 infusión.

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 imiglucerasa. Se recomienda administrar la solución diluida dentro de las 3 horas siguientes. El producto diluido en la solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9% puede conservar su estabilidad química hasta 24 horas, si se almacena entre 2° C y 8° C protegido de la luz, pero la seguridad microbiológica dependerá de si la reconstitución y dilución se han realizado de forma aséptica.

Tras la reconstitución y dilución, el preparado se administra mediante infusión intravenosa. En las infusiones iniciales, Abcertin® 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 infusión puede incrementarse, pero no debe exceder de 1 unidad por kg de peso corporal por minuto. Los incrementos de la velocidad de infusión deben realizarse bajo supervisión de un profesional sanitario.

Puede valorarse realizar la infusión de Abcertin® en el domicilio de los pacientes que lleven algunos meses tolerando bien las infusiones. La decisión de pasar al paciente a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico responsable. La administración de la infusión de Abcertin® 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 acontecimientos adversos durante la infusión 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 profesional sanitario.

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 testeados 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.

PRECAUCIONES

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones.

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Abcertin®. Tampoco se sabe si Abcertin® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Abcertin® 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[®], 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[®] 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[®] 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[®] 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	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 cardiacos	Poco frecuentes	Taquicardia, cianosis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Enrojecimiento, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, tos
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, quemazón, hinchazón y absceso estéril en el sitio de infusión, malestar en el pecho, fiebre, escalofríos, fatiga

Se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad (* marcados en la tabla anterior), en general en aproximadamente el 3% de los pacientes. La aparición de estos síntomas se ha producido durante o poco después de las infusiones. Estos síntomas generalmente responden al tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Se debe advertir a los pacientes que interrumpan la infusión del producto y se comuniquen con su médico si se presentan estos síntomas.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Los profesionales de salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia – DIGEMID o a través del área de farmacovigilancia de TECNOFARMA SA. al teléfono 700-3000 o vía email: 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, CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO

INCOMPATIBILIDADES

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar el vial a temperatura entre 2-8° C.
Luego de la reconstitución es estable por 24 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 no mayor a 25 ° C.

TIEMPO DE VIDA ÚTIL:

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN

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

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SÓLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

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



Fecha de última revisión: Noviembre 2022