



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **6834**

BUENOS AIRES, **06 NOV 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013623-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VPRIV / VELAGLUCERASA ALFA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, 400 UNIDADES, aprobada por Certificado Nº 56.479.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6834

Que a fojas 113 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VPRIV / VELAGLUCERASA ALFA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, 400 UNIDADES, aprobada por Certificado Nº 56.479 y Disposición Nº 7024/11, propiedad de la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 37.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7024/11 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 13, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **6834**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.479 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

RIA
Ch
Q

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013623-13-1

DISPOSICIÓN Nº **6834**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**6.83.4**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.479 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: VPRIV / VELAGLUCERASA ALFA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, 400 UNIDADES.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7024/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019043-10-0.-

S.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7024/11.-	Prospectos de fs. 2 a 37, corresponde desglosar de fs. 2 a 13.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

RMA
CZ

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., Titular del Certificado

CZ



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

de Autorización N° 56.479 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días....., del mes de..... **06 NOV 2013**.....

RA
CC
C

Expediente N° 1-0047-0000-013623-13-1

DISPOSICIÓN N°

Js

6834

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



6834

PROYECTO DE PROSPECTO

VPRIV™

VELAGLUCERASA ALFA

Polvo liofilizado para inyectables

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN

VPRIV se presenta como un polvo liofilizado, estéril, sin conservantes en viales de uso único.

Cada vial de 400 Unidades* contiene:

Velaglucerasa alfa	400 Unidades
Excipientes:	
Ácido cítrico, monohidrato	5,04 mg
Pollisorbato 20	0,44 mg
Citrato de sodio, dihidrato	51,76 mg
Sacarosa	200 mg

* 400 Unidades son equivalentes a 10 mg.

Descripción

Producto de origen biotecnológico.

El principio activo de VPRIV es la velaglucerasa alfa, que es producida por tecnología de activación genética en una línea celular de fibroblasto humano. La velaglucerasa alfa es una glucoproteína de 497 aminoácidos; con un peso molecular de aproximadamente 63 kDa. Tiene la misma secuencia de aminoácidos que la enzima humana natural, la glucocerebrosidasa. Contiene 5 lugares posibles de glucosilación ligada por N; cuatro de ellos están ocupados por cadenas de glicanos. La velaglucerasa alfa se elabora de manera tal que contenga cadenas de glicanos ligadas por N predominantemente ricas en manosa. Estas cadenas se reconocen y se internalizan de manera específica mediante un receptor de manosa presente en la superficie de los macrófagos, las células que acumulan glucocerebrósido en la enfermedad de Gaucher. La velaglucerasa alfa cataliza la hidrólisis del glucolípidio glucocerebrósido a glucosa y ceramida en el lisosoma.

VPRIV se administra en Unidades/kg, donde una unidad de actividad enzimática se define como la cantidad de enzima requerida para convertir un micromol de p-nitrofenil β-D-glucopiranosida 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.

INDICACIONES

El tratamiento con VPRIV está indicado para la terapia de sustitución enzimática (TRE) a largo plazo en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1

CÓDIGO ATC: A16AB10

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

RAA
M

DANIEL G. SANTOS
AFODERADO

MARIA CECILIA ESMORIS
D. REG. TECNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
Fam. N. 13.744

6834



produce anomalías y deformidades esqueléticas así como crisis de dolor óseo. Los depósitos en la médula ósea y el secuestro esplénico provocan una anemia clínicamente significativa y trombocitopenia.

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 glucocerebrosido en glucosa y ceramida en el lisosoma, reduciendo la cantidad de glucocerebrosido acumulado y corrigiendo la patofisiología 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.

Farmacocinética

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 día 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 perfusión de 60 minutos, antes de nivelarse y la Cmax se obtenía típicamente entre 40 y 60 minutos después del inicio de la perfusión. Una vez finalizada la perfusión, la concentración en sangre de la velaglucerasa alfa cayeron rápidamente en forma monofásica o bifásica con una t_{1/2} media que iba de 5 a 12 minutos para 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 Cmax 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.

Seguridad y Eficacia clínica

Estudios Clínicos

Estudios en pacientes sin tratamiento previo

El estudio 025 fue un estudio abierto de 9 meses, en 12 pacientes adultos (≥18 años) sin TRE previa (definido como un paciente que no fue tratado previamente con TRE 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.

RAM
CZ

DANIEL G. SANTOS
APODERADO

MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TÉCNICA
SH:RE HUMAN GENE THERAPIES S.A.
Fam. M.N. 13 744

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). 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 TRE 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 60 meses (5 años). Se siguió demostrando una actividad clínica sostenida durante 5 años de 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 por lo menos 2 puntos en la espina lumbar puntuación de carga de médula ósea (BMB) según lo evaluado por RM. Se observó una mejora desde el inicio en la media de valor-Z en la densidad mineral para espina lumbar y cuello femoral a los 24 meses (0,4; 95% CI 0,1; 0,7) y a los 33 meses (0,4; 95% CI 0,2; 0,6) respectivamente. Después de siete años de tratamiento, la media aumentó desde el inicio en valor-Z 0,7 (95% CI 0,4; 1,0) para espina lumbar y 0,5 (95% CI 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 consistió de un estudio de 12 meses, randomizado, doble ciego, de grupo paralelo en 25 pacientes a partir de los 2 años de edad en adelante sin TRE previo (definido como no haber recibido tratamiento con TRE 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. Se randomizó a los pacientes para que reciban VPRIV en dosis ya sea de 45 Unidades/kg (N=13) o 60 Unidades/kg (N=12) cada dos semanas.

La velaglucerasa alfa 60 Unidades/kg administrada IV cada dos semanas mostró aumentos clínicamente significativos desde los valores de inicio en la concentración media de hemoglobina (+2,4 g/dl) y el recuento de plaquetas (+50,9 x 10⁹/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%). Se observaron aumentos significativos con respecto a los valores iniciales en el grupo que recibió dosis de 45 Unidades/kg sobre las concentraciones de hemoglobina (+2,4 g/dl) y recuento de plaquetas (+40,9 x 10⁹/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 controlado, randomizado de 9 meses, doble ciego, de no inferioridad, con un comparador activo (imiglucerasa), en grupos paralelos y de eficacia con 34 pacientes a partir de los 2 años de edad que no habían recibido tratamiento previo de TRE (definido como no haber recibido tratamiento con TRE por lo menos durante los 12 meses previos 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 recibieron ya sea 60 Unidades/kg de VPRIV (N=17) ó 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. Este aumento en la concentración de hemoglobina mostró ser clínicamente y estadísticamente no inferior a la imiglucerasa (diferencia de cambio medio del tratamiento 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 cambios de recuento plaquetario y volúmenes hepático y del bazo después de 9 meses de tratamiento con VPRIV, y hasta la primera respuesta de 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 cual fue definido como la culminación del tratamiento que el paciente recibió con imiglucerasa.

RA

 CARMELO SANTOS
 APODERADO

MARÍA CECILIA ES MORIS
 DIRECTORA GENERAL
 SHIRE HUNGARY (EUROPE) LTD SA
 Farm. N.º 13/144



5834

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 nunca antes tratados y 57 pacientes de 65 años de edad y mayores (56/57 habían cambiado de imiglucerasa a VPRIV). A los pacientes provenientes del tratamiento con imiglucerasa se les administraron perfusiones de VPRIV cada dos semanas con la misma cantidad de unidades que lo recibido con imiglucerasa dentro de un rango de 15 a 60 Unidades/kg. Los pacientes que venían de recibir dosis de imiglucerasa de <15 U/kg recibieron 15 U/kg de VPRIV.

Los pacientes tratados previamente con imiglucerasa recibieron una media de 8 perfusiones 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.

Población pediátrica

El uso en el grupo etario 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 permitieron 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.

La Agencia de Medicamentos de Europa ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con VPRIV en los diferentes grupos de la población pediátrica con enfermedad de Gaucher tipo 2 y le ha extendido el plazo para presentar los resultados de los estudios con VPRIV llevados a cabo en uno o más sujetos de la población pediátrica con enfermedad de Gaucher tipo 1 y 3, de acuerdo con el PIP (*NT: Plan de Investigación Pediátrico*)

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con VPRIV deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher. Puede considerarse la posibilidad de realizar la administración en el hogar bajo la supervisión de un profesional de la salud, únicamente en aquellos pacientes que hayan recibido por lo menos tres perfusiones y las hayan tolerado sin inconvenientes.

Posología

La dosis recomendada es de 60 Unidades/kg administradas semana de por medio. Los ajustes de la dosis pueden realizarse en función del logro y mantenimiento de los objetivos terapéuticos de cada paciente. Los estudios clínicos han evaluado dosis que oscilaban entre 15 Unidades/kg y 60 Unidades/kg administradas cada 2 semanas. No se han estudiado dosis superiores a 60U/KG.

Los pacientes que actualmente reciben imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden cambiar a VPRIV. Se recomienda que los pacientes que fueron tratados previamente con una dosis estable de imiglucerasa comiencen el tratamiento con VPRIV con la misma dosis que recibían al momento de cambiar de imiglucerasa a VPRIV.

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 mayor información ver propiedades Farmacodinámicas.

RA
ON

DANIELA SANTOS
APODERADO

MARIA CECILIA ESTROIS
DIRECTORA TÉCNICA
SHURE HUMAN GENETIC DIAGNOSTICS S.A.
Farm M N 13744

Método de Administración

Exclusivamente para perfusión intravenosa.
 Deberá administrarse en perfusiones intravenosas de 60 minutos de duración.
 Deberá administrarse a través de un filtro de 0,22 µm

Instrucciones para la Preparación y Administración

Utilizar una técnica aséptica

VPRIV requiere reconstitución y disolución y está destinado únicamente para perfusión intravenosa. VPRIV está preparado para un solo uso y se administra a través de un solo filtro de 0,22µ.

Usar técnicas asépticas.

- 1- La cantidad de viales a ser reconstituídos está determinado en base al peso individual del paciente y a la dosis indicada.
- 2- Los viales necesarios se retiran de la heladera. Cada vial de 400 U se reconstituye con 4,3 ml de agua estéril para inyección.
- 3- Luego de la reconstitución, mezclar suavemente los viales. No agitar. Cada vial va a contener 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 esta descolorida o si observa partículas extrañas.
- 5- El volumen calculado de producto medicinal se retira de la correspondiente cantidad de viales y el volumen total necesario se diluye en 100 ml de una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Mezclar suavemente. No agitar. La perfusión deberá iniciarse dentro de las 24 hs de su reconstitución.

La eliminación del medicamento no utilizado o del material en desuso deberá realizarse siguiendo las disposiciones locales.

	400 Unidades/vial
Volumen de agua estéril para inyectables, USP, para reconstitución	4,3 mL
Concentración luego de la reconstitución	100 Unidades/mL
Volumen extraíble	4 mL

CONTRAINDICACIONES

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes de estudios clínicos con VPRIV [ver **REACCIONES ADVERSAS, Experiencia de los estudios clínicos**]. Como sucede con cualquier producto intravenoso con proteínas, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad y por lo tanto deberá contarse con asistencia médica inmediata y adecuada cuando se administra VPRIV. Si existe alguna reacción severa, deberán seguirse las pautas médicas actuales aplicables para el tratamiento de emergencia.


El tratamiento con VPRIV deberá administrarse con cuidado en el caso de pacientes que han presentado síntomas de hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes del producto medicinal o a otra terapia de reemplazo enzimático.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron las reacciones adversas más observadas en pacientes tratados en estudios clínicos. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron moderadas. Los síntomas más comunes observados en las reacciones relacionadas con la perfusión fueron: dolor de cabeza, mareos, hipotensión, hipertensión, náusea, fatiga/astenia, y pirexia/aumento de la temperatura corporal. En pacientes

RPA
OS


DANIEL SANTOS
 APODERADO


MARIA CECILIA ESMORIS
 DIRECTORA TÉCNICA
 SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
 Fam. M.N. 13.744



sin tratamiento previo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento.

El manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión deberá basarse en la gravedad de la reacción y debe incluir una disminución en la velocidad de perfusión, tratamiento con medicamentos tales como los antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides, y/o suspender y reanudar el tratamiento con un aumento del tiempo de perfusión.

El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir reacciones posteriores en aquellos casos en los que fue necesario el tratamiento sintomático. No se medicó previamente a los pacientes como parte de una rutina antes de comenzar la perfusión con velaglucerasa alfa durante los estudios clínicos

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 perfusión 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 perfusión. Ningún paciente desarrolló anticuerpos IgE a la velaglucerasa alfa.

Sodio

Este producto medicinal contiene 12,15 mg de sodio por vial. Esta información deberá tenerse en cuenta para pacientes que se encuentran en una dieta de sodio controlado.

Pruebas de Laboratorio

No se requieren ninguna prueba de laboratorio especial en pacientes que utilizan VPRIV.

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios para determinar las interacciones medicamentosas.

Interacciones entre la droga y prueba de Laboratorio

No se conocen interacciones con las pruebas de laboratorio.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Alteración de la Fertilidad

Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Toxicología Preclínica.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

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 por cada embarazo. Es necesario llevar adelante un monitoreo minucioso del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher a fin de individualizar el tratamiento adecuado.

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. Deberá tomarse precauciones cuando se prescriba este medicamento a mujeres embarazadas.

Lactancia

DANIEL SANTOS
RECIBADO

MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TECNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
CABA M.N. 13.744



No existen datos desprendidos de estudios sobre lactancia en mujeres. Se desconoce si la velaglucerasa alfa se excreta por la leche materna. Debido a que muchos principios activos se excretan a través de la leche en mujeres, deberá tenerse precaución cuando se prescribe este medicamento a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

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

Efectos Teratogénicos

Ver **Uso en poblaciones específicas, Embarazo – Categoría B.**

Trabajo de Parto y Alumbramiento

No se dispone de información

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

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

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los Estudios Clínicos

Los datos que se muestran debajo reflejan la exposición de 94 pacientes que padecían la enfermedad de Gaucher tipo 1 y que recibieron VPRIV en dosis entre 15 Unidades/kg y 60 Unidades/kg semana de por medio en 5 estudios clínicos. Cincuenta y cuatro (54) pacientes no habían sido expuestos a ERT y recibieron VPRIV durante 9 meses y 40 pacientes cambiaron del tratamiento con imiglucerasa a VPRIV y recibieron VPRIV durante 12 meses [ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Estudios Clínicos**]. La edad de los pacientes osciló entre los 4 y 71 años al momento de recibir el primer tratamiento con VPRIV y se incluyeron 46 pacientes hombres y 48 mujeres.

Las reacciones adversas más serias en pacientes tratados con VPRIV fueron reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la perfusión. Los síntomas más frecuentemente observados sobre reacciones relacionadas con la perfusión fueron: dolor de cabeza, mareos, hipotensión, hipertensión, náusea, fatiga/astenia, y pirexia/aumento de la temperatura corporal (VER Precauciones y Advertencias). El único efecto adverso que continuó después de discontinuar el tratamiento fue la reacción relacionada con la perfusión.

Las reacciones adversas reportadas en pacientes con enfermedad de Gaucher clase 1 se encuentran listadas en la Tabla 1. La información se presenta por órgano del sistema y por frecuencia según la convención de la MedDRA. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$) y frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se muestran en orden decreciente de gravedad

Tabla 1: Reacciones adversas observadas con VPRIV observadas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 tratados con VPRIV

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones Adversas	
	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos	
Trastornos cardíacos		Taquicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, SofocónRubor
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal/dolor en la zona superior del abdomen, náusea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo, artralgia, dolor de espalda	
Trastornos generales y	Reacción relacionada con la	

RA
CN

DANIEL G. SANTOS
APODERADO

MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TECNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
Farm M.N. 13.744

0834



alteraciones en el lugar de administración	perfusión, astenia,/fatiga, pirexia/aumento de la temperatura corporal	
Investigaciones		Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, positivo para anticuerpos neutralizantes

Población pediátrica

El perfil de seguridad del 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.

SOBREDOSIFICACION

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

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.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación:

No existe un tratamiento específico para la sobredosificación.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- VPRIV debe administrarse bajo supervisión de un profesional de la salud. VPRIV es un tratamiento que se administra semana de por medio por vía intravenosa (IV). La infusión por lo general dura 60 minutos como máximo.

- Deberá alertarse a los pacientes que VPRIV puede generar reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión. Las reacciones que se relacionan con la infusión habitualmente pueden tratarse mediante la disminución de la velocidad de la infusión, el tratamiento con medicamentos, como ser antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides y/o mediante la interrupción y reanudación del tratamiento con aumento del tiempo de infusión. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir reacciones posteriores. El tratamiento con VPRIV deberá ser evaluado nuevamente y con precaución de existir indicios importantes de hipersensibilidad al producto [ver **PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS**, *Reacciones de hipersensibilidad*, *Reacciones relacionadas con la infusión*].

PRESENTACION

Envase que contiene un vial de 400 Unidades.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

VPRIV debe conservarse en refrigerador a una temperatura de entre 2 y 8°C. No utilizar luego de la fecha de caducidad que figura en el vial. No congelar.

Proteger el vial de la luz.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56479

Elaborado por: Shire Human Genetic Therapies, Inc. - 205 Alewife Brook Parkway, Cambridge, MA 02138 - Estados Unidos y Cangene bioPharma, Inc. - 1111 South Paca Street, Baltimore, MD 21230 - Estados Unidos. Importado y comercializado por: Shire Human Genetic Therapies S.A. Ezeccano 3350/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1437AVR, Argentina

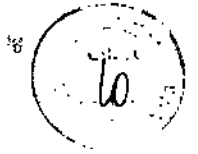
Directora Técnica: María Cecilia Esmoris, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECCION TECNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
Farm. M.N. 13.744


DANIEL G. SANTOS
APODERADO

RA
CZ



Información para el usuario

VPRIV 400 Unidades polvo para solución para perfusión

Velaglucerasa alfa

Antes de usar este medicamento lea detenidamente todo este prospecto ya que contiene información importante para usted

Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo

Si tiene alguna duda adicional, consulte con su médico.

Si sufre algún efecto secundario informe a su médico. Esto incluye cualquier efecto secundario no listado en este prospecto.

Qué contiene este prospecto:

1. Qué es VPRIV y para qué se usa
2. Qué necesita saber antes de usar VPRIV
3. Cómo usar VPRIV
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo conservar VPRIV
6. Contenido del empaque y otra información

1. Qué es VPRIV y para qué se usa

VPRIV es una terapia de sustitución enzimática (TRE) a largo plazo para pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

La enfermedad de Gaucher es un trastorno genético causado por la falta de una enzima llamada glucocerebrosidasa. Cuando esta enzima falta o no actúa apropiadamente, se acumula una sustancia denominada glucocerebrósido en las células del organismo. La acumulación de este material provoca los signos y síntomas de la enfermedad de Gaucher.

VPRIV está diseñado para reemplazar la falta o deficiencia de la enzima, glucocerebrosidasa, en pacientes con enfermedad de Gaucher.

2. Qué necesita saber antes de usar VPRIV

No use VPRIV:

- Si es alérgico a la velaglucerasa alfa o a cualquiera de los ingredientes de este medicamento

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de usar VPRIV

. Si recibe tratamiento con VPRIV, puede experimentar efectos secundarios durante o después de la perfusión (Ver posibles efectos secundarios). Esto se conoce como reacción relacionada con la perfusión y puede algunas veces ser grave.

- las reacciones relacionadas con la perfusión incluyen mareos, dolor de cabeza, náuseas, presión arterial alta o baja, cansancio, y fiebre. Si experimenta una reacción relacionada con la perfusión, **debe informárselo a su médico de inmediato.**

- Si tiene una reacción relacionada con la perfusión puede que le administren medicamentos adicionales para tratar o ayudar a prevenir futuras reacciones. Estos medicamentos pueden ser antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides.

- Si la reacción relacionada con la perfusión es grave, su médico puede detener la perfusión intravenosa inmediatamente y comenzar un tratamiento médico adecuado.

- Si las reacciones relacionadas con la perfusión son severas y/o si este medicamento pierde su efecto, su médico le indicará realizar un análisis de sangre para controlar anticuerpos que tal vez estén afectando el desenvolvimiento de su tratamiento.

- Por lo general usted puede continuar recibiendo VPRIV aún si experimenta una reacción relacionada con la perfusión.


Informe a su médico si anteriormente ha experimentado alguna reacción relacionada con la perfusión o una reacción alérgica con alguna otra TRE debido a la enfermedad de Gaucher.

Niños

VPRIV no debe usarse en niños menores de 2 años de edad.

RA
CZ


DANIEL SANTOS
APODERADO


MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TÉCNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
Fam M.N. 13.744

6834



Uso de otros medicamentos y VPRIV

Informe a su médico si está tomando, o si recientemente ha tomado o puede llegar a tomar otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, piensa que puede estar embarazada o está planificando tener un bebe, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

La enfermedad de Gaucher puede estar más activa en las mujeres durante el embarazo y por algunas semanas posteriores al parto. Las mujeres con enfermedad de Gaucher que estén analizando la posibilidad de quedar embarazadas deberán hablar con sus médicos.

VPRIV no ha sido estudiado en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos perjudiciales debidos al VPRIV. Deberá tenerse precaución cuando se utiliza VPRIV durante el embarazo.

VPRIV no se ha estudiado en mujeres que están en periodo de lactancia y se desconoce si VPRIV pasa a la leche materna. Sin embargo, VPRIV contiene una proteína que puede ser digerida por el niño. Se recomienda precaución al usar VPRIV durante la lactancia.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducir un vehículo y usar maquinarias

La influencia de VPRIV sobre la capacidad para manejar o utilizar maquinarias es nula o insignificante.

VPRIV contiene sodio

Cada vial de 400 Unidades de este medicamento contiene 12,15 mg de sodio. Este dato deberá tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta controlada en sodio.

3. Cómo usar VPRIV

VPRIV debe utilizarse únicamente bajo la adecuada supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. El VPRIV es administrado por un médico o una enfermera/o por perfusión intravenosa.

Dosis

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

Si actualmente está recibiendo tratamiento para la enfermedad de Gaucher con otra TRE y su médico desea cambiarlo a VPRIV, inicialmente puede recibir VPRIV a la misma dosis y frecuencia que haya estado recibiendo la otra TRE. En estudios clínicos, se han utilizado dosis de 15 a 60 Unidades/kg.

Uso en niños y en adolescentes

VPRIV puede administrarse a niños y adolescentes (2 a 17 años de edad) con la misma dosis y frecuencia que para adultos.

Uso en adultos mayores

VPRIV puede administrarse a mayores adultos (mayor a 65 años de edad) con la misma dosis y frecuencia que en los adultos.

Respuesta al tratamiento

Su médico controlará su respuesta al tratamiento y puede cambiarle la dosis (aumentar o disminuir) con el tiempo.

Si usted muestra una buena tolerancia a las perfusiones en la clínica, su médico o enfermera/o puede administrarle las perfusiones en su hogar.

Administración

VPRIV se suministra en un vial en forma de polvo compacto que se mezcla con agua estéril y luego se diluye en una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) antes de realizar la perfusión intravenosa.

Una vez preparado, su médico o enfermera/o le administrará VPRIV por goteo en una vena (por perfusión intravenosa) durante 60 minutos.

Si usa más VPRIV del que necesita


Si se siente enfermo mientras se le está administrando la perfusión, informe de inmediato a su médico o enfermera/o.

Si olvidó administrarse VPRIV

Si ha omitido una perfusión, por favor contacte a su médico.

PA
Ch


DANIEL SANTOS
AFODERADO


MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TÉCNICA
SHIRE HUMAN GENETICS APIS S.A.
Farm M.N. 13.744

6834



Si interrumpió la administración con VPRIV

Analice los cambios en el tratamiento con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos secundarios

Al igual que con todos los medicamentos, este producto puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufren.

No obstante algunos pacientes experimentaron una reacción alérgica en la piel, tal como erupción o picazón. Se produjo una reacción alérgica grave, con dificultad para respirar, inflamación de rostro, labios, lengua o garganta. Si alguno de estos ocurre avise de inmediato a su médico.

En estudios con VPRIV la mayoría de los efectos secundarios ocurrieron durante la perfusión o inmediatamente después. Estos son denominados reacciones relacionadas con la perfusión e incluyen;

- dolor de cabeza
- mareos
- fiebre/aumento de temperatura corporal
- disminución o aumento de la presión arterial
- náusea y cansancio.

Si experimenta algún efecto secundario parecido a estos, por favor avise a su médico inmediatamente. La mayoría de estos efectos secundarios fueron moderados en intensidad.

En estudios con VPRIV se reportaron algunos efectos secundarios adicionales:

Efectos secundarios muy frecuentes (afectan a más de 1 en 10 personas):

- dolor óseo
- dolor articular
- dolor de espalda
- debilidad/pérdida de fuerza/fatiga.

Efectos adversos frecuentes (que afectan a menos de 1 de cada 10 personas) son:

- dolor abdominal/náusea
- sangrado / moretones que se producen con facilidad
- rubor
- palpitaciones
- erupción / urticaria

- desarrollo de anticuerpos contra VPRIV. Si contrae alguno de los efectos secundarios, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no listado en este prospecto.

5. Cómo conservar VPRIV

Mantener este medicamento fuera del alcance y vista de los niños

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y en la etiqueta, después de las letras VEN. La fecha de vencimiento identifica el último día de ese mes.

Conserve en la heladera (entre 2°C-8°C).

No congelar

Mantenga el vial dentro de su estuche original para protegerlo de la luz.

No use si la solución está decolorada o contiene partículas extrañas.

Los medicamentos no deben tirarse por los desagües ni a la basura. Consulte a su farmacéutico como deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase y otra información

Qué contiene VPRIV

El principio activo es velaglucerasa alfa.

Un vial de VPRIV 400 Unidades polvo contiene 400 Unidades de velaglucerasa alfa.

Luego de la reconstitución, un ml de solución contiene 100 Unidades de velaglucerasa alfa.

Los otros componentes son sacarosa, citrato de sodio dihidratado, ácido cítrico monohidratado y polisorbato 20 (Ver "VPRIV contiene sodio")

NA
CS

DANIEL B. SANTOS
Farm M.N. 13.744

MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TÉCNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
Farm M.N. 13.744

683



Aspecto de VPRIV y contenido del envase

VPRIV 400 Unidades polvo: vial de vidrio de 20 ml conteniendo 400 unidades de velaglucerasa alfa.
Estuches con 1 vial.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56479

Elaborado por: Shire Human Genetic Therapies, Inc. - 205 Alewife Brook Parkway, Cambridge, MA 02138 - Estados Unidos y Cangene bioPharma, Inc. - 1111 South Paca Street, Baltimore, MD 21230 - Estados Unidos. Importado y comercializado por: Shire Human Genetic Therapies S.A. Erezcano 3350/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1437AVR, Argentina

Directora Técnica: María Cecilia Esmoris, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

RA
CA


MARIA CECILIA ESMORIS
DIRECTORA TÉCNICA
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.
Earth M.N. 13.744


E. ANTE G. SANTOS
APODERADO