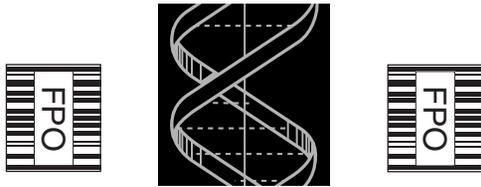


4767 (7/05)



Cerezyme®
(imiglucerasa inyectable)

200 unidades

400 unidades

DESCRIPCION

Cerezyme® (imiglucerasa inyectable) es un análogo de la enzima humana β-glucocerebrosidasa producido por tecnología de ADN recombinante. La β-glucocerebrosidasa (β-D-glucosil-N-acilesfingosina glucosidrolasa, E.C. 3.2.1.45) es una enzima glicoproteica lisosomal que cataliza la hidrólisis del glicolípido glucocerebrósido a glucosa y ceramida.

Cerezyme® es producido por tecnología de ADN recombinante utilizando cultivos de células mamíferas (ovario de hámster chino). La imiglucerasa purificada es una glicoproteína monomérica de 497 aminoácidos que contiene 4 sitios de glicosilación unidos a átomos de N (masa molecular relativa=60,430). La imiglucerasa difiere de la glucocerebrosidasa placentaria en un aminoácido en la posición 495 donde histidina es sustituida por arginina. Las cadenas de oligosacárido en los sitios de glicosilación han sido modificadas para terminar en azúcares de manosa. Las estructuras de carbohidrato modificadas en la imiglucerasa son algo diferentes de aquellas en la glucocerebrosidasa placentaria. Estas cadenas de oligosacárido terminadas en manosa de la imiglucerasa son reconocidas específicamente por receptores de carbohidrato endocíticos en los macrófagos, las células que acumulan lípidos en la enfermedad de Gaucher.

Cerezyme® es suministrado como un producto liofilizado de color blanco a crema, estéril, libre de pirógenos. La composición cuantitativa del producto liofilizado se provee en la siguiente tabla:

Componente	Frasco de 200 Unidades	Frasco de 400 Unidades
Imiglucerasa (cantidad total)*	212 unidades	424 unidades
Manitol	170 mg	340 mg
Citratos de Sodio (Citrato Trisódico) (Citrato Disódico Hidrogenado)	70 mg (52 mg) (18 mg)	140 mg (104 mg) (36 mg)
Polisorbato 80, NF	0,53 mg	1,06 mg
Acido Cítrico y/o Hidróxido de Sodio pudieron haber sido añadidos durante el proceso de fabricación para ajustar el pH.		

*Esto provee una dosis extraíble de 200 y 400 unidades de imiglucerasa, respectivamente.

Una unidad de enzima (U) se define como la cantidad de enzima que cataliza la hidrólisis de 1 micromol del sustrato sintético para-nitrofenil-β-D-glucopiranosido (pNP-Glc) por minuto a 37°C. El producto es almacenado a 2-8°C (36-46°F). Después de la reconstitución con agua estéril para inyectables, USP, la concentración de imiglucerasa es de 40 U/mL (ver **DOSIS Y ADMINISTRACION** para concentraciones y volúmenes finales). Las soluciones reconstituidas tienen un pH de aproximadamente 6,1.

FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de Acción / Farmacodinamia

La enfermedad de Gaucher se caracteriza por una deficiencia en la actividad de la β-glucocerebrosidasa, trayendo como resultado una acumulación de glucocerebrósido en los macrófagos tisulares, los cuales aumentan de tamaño y se encuentran típicamente en el hígado, el bazo y la médula ósea, y ocasionalmente en el pulmón, el riñón y el intestino. Las secuelas hematológicas secundarias incluyen anemia severa y trombocitopenia además de una hepatosplenomegalia progresiva característica, complicaciones óseas, incluyendo osteonecrosis y osteopenia con fracturas patológicas secundarias. **Cerezyme®** (imiglucerasa inyectable) cataliza la hidrólisis del glucocerebrósido a glucosa y ceramida. En estudios clínicos, el uso de **Cerezyme®** mejoró la anemia y la trombocitopenia, redujo el tamaño del bazo y del hígado, y disminuyó la caquexia a un grado similar al observado con Ceredase® (alglucerasa inyectable).

Farmacocinética

Durante infusiones intravenosas de cuatro dosis (7,5, 15, 30 y 60 U/kg) de **Cerezyme®** (imiglucerasa inyectable) por una hora, se logró una actividad enzimática en estado estacionario en el transcurso de 30 minutos. Después de la infusión, la actividad enzimática en el plasma disminuyó rápidamente con una vida media entre 3,6 y 10,4 minutos. La depuración plasmática varió de 9,8 a 20,3 mL/min/kg (media ± D.S. 14,5 ± 4,0 mL/min/kg). El volumen de distribución corregido por el peso varió de 0,09 a 0,15 L/kg (0,12 ± 0,02 L/kg). Estas variables no parecen estar influenciadas por la dosis o la duración de la infusión. Sin embargo, sólo uno o dos pacientes fueron estudiados a cada nivel de dosis y velocidad de infusión. La farmacocinética de **Cerezyme®** no parece ser diferente de la farmacocinética de la alglucerasa derivada de placenta (Ceredase®).

En los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG a **Cerezyme®**, un efecto aparente en los niveles séricos de la enzima ocasionó una disminución del volumen de distribución y depuración plasmática, y un incremento en la vida media de eliminación al compararlos con pacientes sin anticuerpos (ver **ADVERTENCIAS**).

INDICACIONES Y USO

Cerezyme® (imiglucerasa inyectable) está indicado para la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes pediátricos y adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher Tipo I la cual produce una o más de las siguientes condiciones:

- a. anemia
- b. trombocitopenia
- c. enfermedad ósea
- d. hepatomegalia o esplenomegalia

CONTRAINDICACIONES

No se conocen contraindicaciones para el uso de **Cerezyme®** (imiglucerasa inyectable). El tratamiento con **Cerezyme®** deberá ser reevaluado cuidadosamente en caso que exista evidencia clínica significativa de hipersensibilidad al producto.

ADVERTENCIAS

Aproximadamente 15% de los pacientes tratados y analizados hasta la fecha desarrollaron anticuerpos IgG a **Cerezyme®** (imiglucerasa inyectable) durante el primer año de terapia. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG lo hicieron, en su mayoría, durante los primeros 6 meses de tratamiento, y en raras ocasiones desarrollaron anticuerpos a **Cerezyme®** después de 12 meses de terapia. Aproximadamente 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad.

Los pacientes con anticuerpos a **Cerezyme®** tienen un mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad. Por el contrario, no todos los pacientes con síntomas de hipersensibilidad tienen anticuerpos IgG detectables. Se sugiere que la formación de anticuerpos IgG sea monitorizada periódicamente en los pacientes durante el primer año de tratamiento.

El tratamiento con **Cerezyme®** deberá instaurarse con precaución en aquellos pacientes que han presentado síntomas de hipersensibilidad al producto.

Se ha informado reacción anafiláctica en menos del 1% de la población de pacientes. El tratamiento posterior con imiglucerasa deberá llevarse a cabo con precaución. La mayoría de los pacientes ha continuado la terapia con éxito luego de una disminución en la velocidad de infusión y tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

PRECAUCIONES

Generales

En menos del 1% de la población de pacientes, también se han observado hipertensión pulmonar y pulmonía (neumonía) durante el tratamiento con **Cerezyme®** (imiglucerasa inyectable). La hipertensión pulmonar y la pulmonía (neumonía) son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher, y se han observado tanto en pacientes que reciben como en aquellos que no reciben **Cerezyme®**. No se ha establecido una relación causal con **Cerezyme®**. En los pacientes con síntomas respiratorios en ausencia de fiebre se deberá evaluar la presencia de hipertensión pulmonar.

La terapia con **Cerezyme®** deberá ser dirigida por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Se recomienda tener precaución al administrar **Cerezyme®** a pacientes previamente tratados con Ceredase® (alglucerasa inyectable) y que hayan desarrollado anticuerpos a Ceredase® o que hayan presentado síntomas de hipersensibilidad a Ceredase®.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Perjuicios a la Fertilidad

No se han realizado estudios ni en animales ni en humanos que evalúen los efectos potenciales de **Cerezyme®** (imiglucerasa inyectable) en carcinogénesis, mutagénesis o en perjuicios a la fertilidad.

Efectos Teratogénicos: Embarazo Categoría C

No se han realizado estudios de reproducción animal con **Cerezyme**[®] (imiglucerasa inyectable). Tampoco se sabe si **Cerezyme**[®] puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas, o si puede afectar la capacidad reproductiva. **Cerezyme**[®] no deberá ser administrado durante el embarazo, excepto cuando la indicación y necesidad sean claras, y el médico juzgue que los beneficios potenciales justifican de manera sustancial el riesgo.

Madres en Lactancia

No se sabe si este medicamento es excretado en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, deberá tenerse precaución cuando **Cerezyme**[®] (imiglucerasa inyectable) se administre a una mujer en lactancia.

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de **Cerezyme**[®] (imiglucerasa inyectable) ha sido establecida en pacientes entre 2 y 16 años de edad. El uso de **Cerezyme**[®] en este grupo de pacientes está sustentado por evidencia obtenida de estudios adecuados y bien controlados de **Cerezyme**[®] y Ceredase[®] (alglucerasa inyectable) en pacientes adultos y pediátricos, con datos adicionales obtenidos de la literatura médica y de experiencia postmarketing de largo plazo. **Cerezyme**[®] se ha administrado a pacientes menores de 2 años de edad, sin embargo la seguridad y efectividad en pacientes menores de 2 años no ha sido establecida.

EFFECTOS ADVERSOS

Desde la aprobación de **Cerezyme**[®] (imiglucerasa inyectable) en USA en Mayo de 1994, Genzyme ha mantenido una base de datos postmarketing a nivel mundial de eventos adversos reportados espontáneamente o eventos adversos discutidos en la literatura médica. El porcentaje de eventos por cada término de reacción adversa reportado ha sido calculado usando el número de pacientes de estas fuentes de información como denominador para la exposición total de pacientes a **Cerezyme**[®] desde 1994. Es difícil de obtener la exposición de pacientes real debido a la naturaleza voluntaria de la base de datos y la continua adición y pérdida de pacientes durante ese transcurso de tiempo. Es probable que el número total de pacientes expuestos a **Cerezyme**[®] desde 1994 sea mayor que el estimado por estas fuentes de información voluntarias y, por lo tanto, es probable que los porcentajes calculados para las frecuencias de reacciones adversas sean más grandes que las incidencias reales.

La experiencia en pacientes tratados con **Cerezyme**[®] ha demostrado que aproximadamente 13,8% de los pacientes experimentaron efectos adversos que se consideraron relacionados con la administración de **Cerezyme**[®] y que ocurrieron con un aumento en la frecuencia. Algunos de estos efectos adversos se relacionaron con la vía de administración. Estos incluyen malestar, prurito, sensación de ardor, hinchazón o absceso estéril en el lugar de la venopunción. Cada uno de estos eventos ocurrió en <1% de la población total de pacientes.

Han sido observados síntomas sugestivos de hipersensibilidad en aproximadamente 6,6% de los pacientes. El comienzo de estos síntomas ha ocurrido durante o inmediatamente después de las infusiones; estos síntomas incluyen prurito, enrojecimiento, urticaria, angioedema, molestias en el pecho, disnea, tos, cianosis e hipotensión. También se ha informado reacción anafiláctica (ver **ADVERTENCIAS**). Cada uno de estos eventos ocurrió en <1,5% de la población total de pacientes. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides y la disminución en la velocidad de la infusión han permitido continuar el uso de **Cerezyme**[®] en la mayoría de pacientes.

Se han informado otras reacciones adversas en aproximadamente 6,5% de los pacientes tratados con **Cerezyme**[®], las cuales incluyen: náusea, dolor abdominal, vómito, diarrea, erupción cutánea temporal, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareo, escalofríos, dolor de espalda y taquicardia. Cada uno de estos eventos ocurrió en <1,5% de la población total de pacientes.

La tasa de incidencia no puede ser calculada de los eventos adversos reportados espontáneamente en la base de datos postmarketing. De esta base de datos, los eventos adversos reportados más comúnmente en niños (definidos como de edades entre 2 y 12 años) incluyeron disnea, fiebre, náusea, enrojecimiento, vómito, y tos, mientras que en adolescentes (>12-16 años) y en adultos (>16 años) los eventos reportados más comúnmente incluyeron dolor de cabeza, prurito, y erupción cutánea temporal.

Además de las reacciones adversas que han sido observadas en pacientes tratados con **Cerezyme**[®], se ha informado edema periférico transitorio para esta clase terapéutica de medicamento.

SOBREDOSIS

Se ha informado experiencia con dosis de hasta 240 U/kg cada 2 semanas. A dicha dosis no se ha informado toxicidad obvia.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Cerezyme[®] (imiglucerasa inyectable) se administra por infusión intravenosa en un lapso de 1-2 horas. La dosis deberá ser individualizada para cada

paciente. Las dosis iniciales varían desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces por semana hasta 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La mayoría de los datos disponibles se refiere a la dosis de 60 U/kg cada 2 semanas. El grado de severidad de la enfermedad podrá dictar que el tratamiento sea iniciado a una dosis relativamente alta o administrado con relativamente mayor frecuencia. Ajustes en la dosis deberán realizarse de manera individual, y puede aumentar o disminuir, basándose en el logro de los objetivos terapéuticos determinados por medio de exhaustivas evaluaciones de rutina de las manifestaciones clínicas del paciente.

Cerezyme[®] deberá almacenarse a 2-8°C (36-46°F). Después de su reconstitución, **Cerezyme**[®] debe ser inspeccionado visualmente previo a su uso. Dado que es una solución proteica, ocasionalmente puede ocurrir una ligera floculación (que se describe como fibras translúcidas delgadas) luego de su dilución. La solución diluida puede filtrarse a través de un filtro de baja unión a proteínas de 0,2 µm conectado a una línea intravenosa durante su administración. Cualquier frasco que contenga partículas opacas o que se encuentre decolorado no deberá utilizarse. NO UTILICE **Cerezyme**[®] luego de la fecha de expiración indicada en el frasco.

En el día de uso, después de determinar la cantidad correcta de **Cerezyme**[®] a ser administrada al paciente, el número apropiado de frascos se reconstituye cada uno con agua estéril para inyectables, USP. Las concentraciones y volúmenes de administración finales se proveen en la siguiente tabla:

	Frasco de 200 Unidades	Frasco de 400 Unidades
Agua estéril para reconstitución	5,1 mL	10,2 mL
Volumen final de producto reconstituido	5,3 mL	10,6 mL
Concentración luego de la reconstitución	40 U/mL	40 U/mL
Volumen extraíble	5,0 mL	10,0 mL
Unidades de enzima en el volumen final	200 unidades	400 unidades

Un volumen nominal de 5,0 mL es extraído de cada frasco de 200 unidades (10,0 mL de cada frasco de 400 unidades). La cantidad apropiada de **Cerezyme**[®] para cada paciente es diluida con cloruro de sodio para inyectables al 0,9%, USP, hasta un volumen final de 100-200 mL. **Cerezyme**[®] se administra por infusión intravenosa durante un lapso de 1-2 horas. La dosis deberá diluirse utilizando técnicas asépticas. Dado que **Cerezyme**[®] no contiene ningún preservativo, luego de su reconstitución, los frascos deberán ser diluidos rápidamente y no deberán ser almacenados para uso posterior. Una vez reconstituido, se ha demostrado que **Cerezyme**[®] es estable hasta 12 horas cuando es almacenado a temperatura ambiente (25°C) y a 2-8°C. Una vez diluido, se ha demostrado que **Cerezyme**[®] es estable hasta 24 horas cuando se almacena a 2-8°C.

La toxicidad relativamente baja, combinada con el curso de tiempo de respuesta prolongado, permite que se puedan hacer ocasionalmente pequeños ajustes de dosis para evitar que se desechen frascos usados parcialmente. Por lo tanto, la dosis administrada en infusiones individuales puede ser incrementada o disminuida ligeramente para utilizar cada frasco en su totalidad, siempre y cuando la dosis mensual administrada permanezca sin mayor alteración.

COMO SE SUMINISTRA

Cerezyme[®] (imiglucerasa inyectable) es suministrado como un producto liofilizado, estéril, libre de pirógenos. La disponibilidad del producto es la siguiente:

200 Unidades por Frasco NDC 58468-1983-1
400 Unidades por Frasco NDC 58468-4663-1

Almacénese a 2-8°C (36-46°F).

Venta bajo prescripción médica

Números de patente en EE.UU.: 5,236,838
5,549,892

Cerezyme[®] (imiglucerasa inyectable) es fabricado por:
Genzyme Corporation
500 Kendall Street
Cambridge, MA 02142 USA

Algunas operaciones de fabricación pueden haber sido ejecutadas por otras firmas.

Registro Sanitario: INVIMA M-011105

4767 (7/05)