

DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar CERDELGA® de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de CERDELGA.

CERDELGA® (eliglustat) en cápsulas para uso oral.

Aprobación inicial en EE. UU.: 2014

INDICACIONES Y USO

CERDELGA es un inhibidor de la glucosilceramida sintetasa indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores extensos (ME), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores deficientes (MD) de la enzima CYP2D6, según se detecta con una prueba aprobada por la FDA. (1)

Limitaciones de uso:

- Los metabolizadores ultrarrápidos de la CYP2D6 podrían no alcanzar concentraciones adecuadas de CERDELGA para que se logre el efecto terapéutico. (1)
- No se puede recomendar una dosis específica para metabolizadores indeterminados de la CYP2D6. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Selección de pacientes (2.1):

- Seleccione a los pacientes usando una prueba aprobada por la FDA para determinar el genotipo de la CYP2D6.

Dosis recomendada con base en el estado de metabolizador de la CYP2D6 (2.2):

- ME y MI: 84 mg por vía oral dos veces diarias.
- MD: 84 mg por vía oral una vez diaria.
- Consulte las recomendaciones de dosis en pacientes que reciben inhibidores de la CYP2D6 o la CYP3A, o con insuficiencia renal o hepática, en la Información de prescripción completa. (2.2, 4, 7.1, 8.6, 8.7)

Administración (2.4):

- Trague las cápsulas enteras, sin triturar, disolver ni abrir las cápsulas. (2.4)
- Evitar comer toronjas o beber jugo de toronjas. (2.4)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 84 mg de eliglustat (3)

CONTRAINDICACIONES

Metabolizadores extensos

- En tratamiento concomitante con un inhibidor potente o moderado de la CYP2D6 y un inhibidor potente o moderado de la CYP3A. (4, 5.1, 7.1, 12.3)
- Insuficiencia hepática moderada o grave. (4, 5.1, 8.7, 12.3)
- Insuficiencia hepática leve y en tratamiento con un inhibidor potente o moderado de la CYP2D6. (4, 5.1, 8.7, 12.3)

Metabolizadores intermedios

- En tratamiento concomitante con un inhibidor potente o moderado de la CYP2D6 y un inhibidor potente o moderado de la CYP3A. (4, 5.1, 7.1, 12.3)
- En tratamiento con un inhibidor potente de la familia de enzimas CYP3A. (4, 5.1, 7.1, 12.3)
- Con cualquier grado de disfunción hepática. (4, 5.1, 8.7, 12.3)

Metabolizadores deficientes

- En tratamiento con un inhibidor potente de la familia CYP3A (4, 5.1, 7.1, 12.3)
- Con cualquier grado de disfunción hepática (4, 5.1, 8.7, 12.3)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cambios en el electrocardiograma y posibles arritmias cardíacas: No se recomienda en pacientes con una cardiopatía preexistente, síndrome de QT prolongado o uso concomitante de antiarrítmicos de clases IA y III. (5.1)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10 %) son la fatiga, cefalea, náusea, diarrea y dolor de espalda, de extremidades y de la parte superior del abdomen. (6.1)

Reporte REACCIONES ADVERSAS PRESUNTAS comunicándose con Genzyme Corporation al 1-800-745-4447 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Consulte una lista de las interacciones farmacológicas clínicamente significativas en la información de prescripción completa. (7.1, 7.2)

Consulte la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento en la sección 17

Revisado: 01/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1	INDICACIONES Y USO
2	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
2.1	Selección de pacientes
2.2	Dosis recomendada en adultos
2.3	Ajuste de la dosis en ME y MI con o sin disfunción hepática y uso concomitante de inhibidores de la CYP2D6 o CYP3A
2.4	Instrucciones de administración importantes
3	FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIÓN
4	CONTRAINDICACIONES
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1	Cambios en el electrocardiograma y posibles arritmias cardíacas
6	REACCIONES ADVERSAS
6.1	Experiencia en estudios clínicos
7	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1	Efecto de otros fármacos sobre CERDELGA
7.2	Efecto de CERDELGA sobre otros fármacos
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1	Embarazo
8.2	Lactancia

8.4	Uso pediátrico
8.5	Uso geriátrico
8.6	Disfunción renal
8.7	Disfunción hepática
10	SOBREDOSIS
11	DESCRIPCIÓN
12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1	Mecanismo de acción
12.2	Farmacodinámica
12.3	Farmacocinética
13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1	Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
14	ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1	CERDELGA en pacientes con EG1 no tratados previamente: Estudio 1
14.2	Pacientes con cambio de terapia de reemplazo enzimático a CERDELGA: Estudio 2
16	PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO
17	INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

CERDELGA está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores extensos (ME), intermedios (MI) o deficientes (MD) de la enzima CYP2D6, según se detecta con una prueba aprobada por la FDA [consulte Dosis y administración (2.1)].

Limitaciones de uso:

- En pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos (MUR) de la CYP2D6, se podrían no alcanzar concentraciones adecuadas de CERDELGA para lograr el efecto terapéutico [consulte Estudios clínicos (14)].
- No es posible recomendar una dosis específica a los pacientes cuyo genotipo de la CYP2D6 no se pueda determinar (metabolizadores indeterminados) [consulte Estudios clínicos (14)].

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Pacientes selectos con enfermedad de Gaucher tipo 1 según su estado de metabolizador de la CYP2D6. Se recomienda establecer el genotipo de los pacientes con una prueba aprobada por la FDA para determinar el genotipo de la CYP2D6 [consulte Indicaciones y uso (1)].

2.2 Dosis recomendada en adultos

La dosis recomendada de CERDELGA en adultos se basa en el estado de metabolizador de la CYP2D6 del paciente.

Tabla 1: Régimen de dosis recomendado según el estado de metabolizador de la CYP2D6

Estado de metabolizador de la CYP2D6	Dosis de CERDELGA
ME	84 mg dos veces diarias
MI	
MD	84 mg una vez diaria

2.3 Ajuste de la dosis en ME y MI con o sin disfunción hepática y uso concomitante de inhibidores de la CYP2D6 o CYP3A

Se reduce la frecuencia de la administración de la dosis de CERDELGA a 84 mg una vez diaria en ME y MI de la CYP2D6 con o sin disfunción hepática en tratamiento con inhibidores de la CYP2D6 o CYP3A, como se muestra en la Tabla 2 [consulte Advertencias y precauciones (5.1), Interacciones farmacológicas (7.1) y Uso en poblaciones específicas (8.7)].

Tabla 2: Dosis recomendada de CERDELGA 84 mg una vez diaria con base en el estado de metabolizador de la CYP2D6, estado de disfunción hepática e inhibidores de CYP concomitantes

CYP2D6 Estado de metabolizador	Estado de disfunción hepática	Inhibidor de CYP concomitante
ME	Sin disfunción hepática	- En tratamiento con un inhibidor potente o moderado de la CYP2D6 - En tratamiento con un inhibidor potente o moderado de la familia CYP3A
	Disfunción hepática leve (clase A de la escala de Child-Pugh)	- En tratamiento con un inhibidor débil de la CYP2D6 - En tratamiento con un inhibidor potente o moderado o débil de la familia CYP3A
MI	Sin disfunción hepática	En tratamiento con un inhibidor potente o moderado de la CYP2D6

2.4 Instrucciones de administración importantes

- Trague las cápsulas enteras, preferentemente con agua, y sin triturarlas, disolverlas ni abrirlas.
- CERDELGA se puede tomar con o sin alimentos.
- Evite el consumo de toronjas o jugo de toronja (inhibidores potentes de la CYP3A) con CERDELGA [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].
- Si se omite una dosis de CERDELGA, tome la dosis recetada a la hora programada siguiente; no duplique la dosis siguiente.
- En pacientes tratados actualmente con imiglucerasa, velaglucerasa alfa o taliglucerasa alfa, CERDELGA se podría administrar 24 horas después de la última dosis de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) previa.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIÓN

Cápsulas: 84 mg de eliglustat en una cápsula con tapa opaca de color azul verdoso perlado y cuerpo opaco de color blanco perlado, con "GZ02" impreso en negro.

4 CONTRAINDICACIONES

CERDELGA está contraindicado en los pacientes siguientes, según su estado de metabolizador de la CYP2D6, debido al riesgo de arritmias cardíacas por prolongación de los intervalos cardíacos PR o QTc, o del complejo QRS.

Metabolizadores extensos

- En tratamiento concomitante con un inhibidor potente o moderado de la CYP2D6 y un inhibidor potente o moderado de la familia CYP3A [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)]
- Disfunción hepática moderada o grave [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)]
- Disfunción hepática leve y tratamiento con un inhibidor potente o moderado de la CYP2D6 [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)]

Metabolizadores intermedios

- En tratamiento concomitante con un inhibidor potente o moderado de la CYP2D6 y un inhibidor potente o moderado de la familia CYP3A [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)]
- En tratamiento con un inhibidor potente de la CYP3A [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)]
- Cualquier grado de disfunción hepática [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)]

Metabolizadores deficientes

- En tratamiento con un inhibidor potente de la CYP3A [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)]
- Cualquier grado de disfunción hepática [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Cambios en el electrocardiograma y posibles arritmias cardíacas

Se predice que CERDELGA causará aumentos en intervalos del ECG (PR, QTc) y el complejo QRS con concentraciones plasmáticas sustancialmente altas de eliglustat, y podría aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.

- El uso de CERDELGA está contraindicado, y se debe evitar o requiere ajuste de la dosis en los pacientes en tratamiento con inhibidores de la CYP2D6 o la familia CYP3A, según su estado de metabolizadores de la CYP2D6, el tipo de inhibidor o el grado de disfunción hepática [consulte Dosis y administración (2.3), Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7.1)].

No se ha estudiado el uso de CERDELGA durante estudios clínicos en pacientes con trastornos cardíacos preexistentes. Evite el uso de CERDELGA en pacientes con:

- Cardiopatías preexistentes (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto miocárdico agudo reciente, bradicardia, bloqueo cardíaco o arritmia ventricular)
- Síndrome de intervalo QT prolongado
- En combinación con medicamentos antiarrítmicos de clases IA (p. ej., quinidina o procainamida) o III (p. ej., amiodarona o sotalol) [consulte Farmacología clínica (12.2)].

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, por lo que las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco y posiblemente no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas más frecuentes de CERDELGA (ocurridas en $\geq 10\%$ de los 126 pacientes con EG1 tratados con CERDELGA en los estudios 1 y 2) fueron la fatiga, cefalea, náusea, diarrea, dolor de espalda y dolor en extremidades y en la parte superior del abdomen.

El perfil de reacciones adversas de CERDELGA se basa en dos estudios controlados, los estudios 1 y 2 [consulte Estudios clínicos (14.1, 14.2)]. E la Tabla 3, se presenta el perfil del estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 9 meses de duración, en el que participaron 40 pacientes no tratados previamente (estudio 1). Los pacientes tenían edad de 16 a 63 años a la fecha de la primera dosis del fármaco del estudio e incluyeron 20 hombres y 20 mujeres.

Tabla 3: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EG1 no tratada previamente y con mayor frecuencia que con el placebo (estudio 1)

Reacción adversa	CERDELGA (N = 20)	Placebo (N = 20)
	Pacientes n (%)	Pacientes n (%)
Artralgia	9 (45)	2 (10)

Tabla 3: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EG1 no tratada previamente y con mayor frecuencia que con el placebo (estudio 1)

Reacción adversa	CERDELGA (N = 20)	Placebo (N = 20)
	Pacientes n (%)	Pacientes n (%)
Cefalea	8 (40)	6 (30)
Migraña	2 (10)	0 (0)
Flatulencia	2 (10)	1 (5)
Náusea	2 (10)	1 (5)
Dolor bucofaringeo	2 (10)	1 (5)

En la Tabla 4, se presenta el perfil del estudio abierto, aleatorizado y controlado con imiglucerasa, de 12 meses de duración, en el que participaron 159 pacientes con cambio del tratamiento de terapia de reemplazo enzimático (TRE) (estudio 2). Los pacientes tenían edad de 18 a 69 años a la fecha de la primera dosis de CERDELGA e incluyeron 87 mujeres y 72 hombres.

Tabla 4: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 5\%$ de los pacientes con EG1 que cambiaron de la terapia de reemplazo enzimático a CERDELGA y con mayor frecuencia que con la imiglucerasa (estudio 2)*

Reacción adversa	CERDELGA (N = 106)	Imiglucerasa (N = 53)
	Pacientes n (%)	Pacientes n (%)
Fatiga	15 (14)	1 (2)
Cefalea	14 (13)	1 (2)
Náusea	13 (12)	0 (0)
Diarrea	13 (12)	2 (4)
Dolor lumbar	13 (12)	3 (6)
Dolor en extremidad	12 (11)	1 (2)
Dolor en la parte superior del abdomen	11 (10)	0 (0)
Mareos	9 (8)	0 (0)
Astenia	9 (8)	0 (0)
Tos	7 (7)	2 (4)
Dispepsia	7 (7)	1 (2)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	7 (7)	0 (0)
Estreñimiento	5 (5)	0 (0)
Palpitaciones	5 (5)	0 (0)
Erupción cutánea	5 (5)	0 (0)

*El estudio 2 no se diseñó para respaldar las declaraciones comparativas de CERDELGA en cuanto a las reacciones adversas indicadas en esta tabla.

En un estudio no controlado independiente, hasta de 4 años de tratamiento en 26 pacientes con EG1 no tratada previamente, los tipos e incidencia de reacciones adversas fueron similares a los de los estudios 1 y 2.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros fármacos sobre CERDELGA

La coadministración de CERDELGA con:

- Inhibidores de la CYP2D6 o la familia CYP3A podrían aumentar las concentraciones del eliglustat y, con ellas, el riesgo de arritmias cardíacas por la prolongación de los intervalos cardíacos PR o QTc o del complejo QRS [consulte Advertencias y precauciones (5.1), Farmacología clínica (12.3)].
- Inductores potentes de la familia CYP3A disminuyen las concentraciones del eliglustat, lo que podría reducir la eficacia de CERDELGA [consulte Farmacología clínica (12.3)].

Consulte la prevención y manejo de las interacciones con fármacos que afectan a CERDELGA en la Tabla 5. El uso de CERDELGA está contraindicado, y se debe evitar o se podría requerir un ajuste de la dosis según el fármaco concomitante y el estado de metabolizador de la CYP2D6 [consulte Dosis y administración (2.2, 2.3), Contraindicaciones (4), Interacciones farmacológicas (7.1)].

Tabla 5: Estrategias de prevención y manejo de interacciones farmacológicas que afectan a CERDELGA con base en el estado de metabolizador de la CYP2D6 y el fármaco de interacción concomitante

Fármacos concomitantes	Estado de metabolizador de la CYP2D6		
	ME	MI	MD
Inhibidor de la CYP2D6			
Potente	Reducir la frecuencia de CERDELGA 84 mg a una vez diaria		
Moderado			
Débil	Continuar con CERDELGA 84 mg dos veces diarias*		
			Continuar con CERDELGA 84 mg una vez diaria*

Tabla 5: Estrategias de prevención y manejo de interacciones farmacológicas que afectan a CERDELGA con base en el estado del metabolizador de la CYP2D6 y el fármaco de interacción

concomitante (continuación)			
Fármacos concomitantes	Estado de metabolizador de la CYP2D6		
	ME	MI	MD
Inhibidor de la familia CYP3A			
Potente	Reducir la frecuencia de CERDELGA 84 mg a una vez diaria	Contraindicados	
Moderado		Evitar la coadministración	
Débil	Continuar con CERDELGA 84 mg dos veces diarias*		Evitar la coadministración
Inhibidor de la CYP2D6 de forma concomitante con un inhibidor potente de la familia CYP3A			
Potente	Contraindicados		
Moderado			
Inhibidor de la CYP2D6 de forma concomitante con un inhibidor moderado de la familia CYP3A			
Potente	Contraindicados		Evitar la coadministración*
Moderado			
Inductor de la familia CYP3A			
Potente	Evitar la coadministración		

*Sin efectos del inhibidor de la CYP2D6 debido a la escasa o nula actividad de la CYP2D6 en MD de la CYP2D6.

7.2 Efecto de CERDELGA sobre otros fármacos

Consulte las interacciones clínicamente relevantes que afectan a los sustratos de la P-gp o CYP2D6 cuando se coadministran con CERDELGA en la Tabla 6.

Tabla 6: Estrategias de prevención y manejo de interacciones farmacológicas que afectan a otros fármacos

Sustratos de la P-gp o CYP2D6		
Impacto clínico	La coadministración de CERDELGA podría aumentar las concentraciones de fármacos que son sustratos de la P-gp o CYP2D6 [consulte Farmacología clínica (12.3)] y el riesgo de toxicidad de estos fármacos.	
Prevención o manejo	Digoxina	Monitoree las concentraciones séricas de digoxina antes de iniciar el tratamiento con CERDELGA. Reduzca la dosis de digoxina en 30 % y continúe el monitoreo.
	Otros sustratos de la P-gp o sustratos de la CYP2D6	Monitoree las concentraciones terapéuticas del fármaco, según esté indicado, o considere la reducción de la dosis del fármaco concomitante y ajústela hasta lograr el efecto clínico.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles sobre el uso de CERDELGA en embarazadas incluyen 20 embarazos ocurridos durante el programa de desarrollo clínico y un reducido número de informes de casos posteriores a la comercialización. Estos datos son insuficientes para evaluar los riesgos de defectos de nacimiento mayores, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales relacionados con el fármaco. En estudios de reproducción en animales, realizados en ratas preñadas a las que se administró el eliglustat por vía oral durante la organogénesis, se observó un espectro de diversas anomalías del desarrollo con dosis 6 veces mayores que la dosis recomendada en humanos. No se observaron resultados del desarrollo adversos con la administración por vía oral de eliglustat a conejas preñadas con dosis 10 veces mayores que la dosis recomendada en humanos [consulte Datos].

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento significativos y de abortos espontáneos en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimientos importantes y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4 % y 15-20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o embriofetal relacionado con la enfermedad

Las mujeres con enfermedad de Gaucher tipo 1 tienen mayor riesgo de aborto espontáneo, especialmente si no se tratan y controlan los síntomas de la enfermedad antes de la concepción y durante el embarazo. El embarazo podría exacerbar los síntomas existentes de la enfermedad de Gaucher tipo 1 o causar nuevas manifestaciones de la enfermedad. Las manifestaciones de la enfermedad de Gaucher tipo 1 podrían causar resultados adversos del embarazo, como hepatosplenomegalia, que puede interferir en el crecimiento normal durante el embarazo, y trombocitopenia, que puede causar aumento del sangrado y una posible hemorragia.

Datos

Datos en animales

Se han realizado estudios de reproducción en ratas preñadas con dosis por vía oral hasta de 120 mg/kg/día (casi 6 veces la dosis recomendada en humanos con base en el área de superficie corporal) y en conejas preñadas con dosis orales hasta de 100 mg/kg/día (cerca de 10 veces la dosis recomendada en humanos con base en el área de superficie corporal) después de la administración de eliglustat durante el período de organogénesis (días de gestación 6-17 en ratas y de 6-18 en conejas).

En ratas, con 120 mg/kg/día (cerca de 6 veces la dosis recomendada en humanos con base en el área de superficie corporal) el eliglustat aumentó la cantidad de resorciones tardías, fetos muertos y pérdidas posteriores a la implantación, redujo el peso corporal fetal y causó variaciones cerebrales fetales (ventrículos cerebrales dilatados), variaciones del esqueleto (osificación deficiente) y malformaciones fetales del esqueleto (número anormal de costillas o vértebras lumbares). Se observaron efectos relacionados con el eliglustat en ratas fetales vinculados con signos de toxicidad materna. El eliglustat no causó daño fetal en conejos con dosis oral hasta de 100 mg/kg/día (casi 10 veces la dosis recomendada en humanos con base en el área de superficie corporal). Se observó toxicidad

materna leve con la dosis de 100 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas (tratadas con dosis diarias desde el día 6 de gestación hasta el día 21 posnatal), el eliglustat no tuvo efectos adversos significativos sobre el desarrollo prenatal y posnatal con dosis hasta de 100 mg/kg/día (cerca de 5 veces la dosis recomendada en humanos con base en el área de superficie corporal).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se tienen datos en humanos disponibles sobre la presencia del eliglustat en la leche materna, los efectos en lactantes o los efectos sobre la producción de leche. El eliglustat y sus metabolitos estuvieron presentes en la leche de ratas lactantes [consulte Datos]. Cuando un fármaco está presente en la leche de animales, probablemente lo estará presente en la leche materna humana. Se deben tener en cuenta los beneficios del amamantamiento para el desarrollo y salud por igual que la necesidad clínica de CERDELGA para la madre y cualquier posible efecto adverso del fármaco o de la afección materna preexistente sobre el lactante.

Datos

En un estudio de excreción de leche en ratas, se administró dosis única oral de 30 mg/kg de eliglustat marcado con [C] a ratas hembra en período de lactancia, en el día 11 puerperal. Aproximadamente 0.23 % de la radiactividad administrada se excretó en la leche durante las 24 horas siguientes a la administración de la dosis. La concentración en la leche 24 horas después de la dosis fue 16.3 veces mayor que la plasmática.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad o eficacia en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de CERDELGA no incluyeron sujetos de 65 años o más en número suficiente para determinar si su respuesta es diferente a la de sujetos más jóvenes. En la experiencia clínica, no se han identificado diferencias en las respuestas de pacientes de edad avanzada y otros más jóvenes.

8.6 Disfunción renal

Usar CERDELGA en pacientes con insuficiencia renal de acuerdo con el estado de metabolizador de la CYP2D6 del paciente [consulte Farmacología clínica (12.3)].

Metabolizadores extensos

- Evite el uso de CERDELGA en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) (depuración de creatinina estimada [eClCr] menor de 15 ml/min que no estén en diálisis o que requieran diálisis).
- No se recomiendan ajustes de la dosis en pacientes con disfunción renal leve, moderada o grave (eClCr al menos de 15 ml/min).

Metabolizadores intermedios y deficientes

- Evite CERDELGA en pacientes con cualquier grado de disfunción renal.

8.7 Disfunción hepática

Use CERDELGA en pacientes con disfunción hepática según el estado de metabolizador de la CYP2D6 y el uso concomitante de inhibidores de la CYP2D6 o la familia CYP3A [consulte Farmacología clínica (12.3)].

Metabolizadores extensos

- CERDELGA está contraindicado en pacientes con [consulte Contraindicaciones (4)]:
 - Disfunción hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh)
 - Disfunción hepática moderada (clase B de la escala de Child-Pugh)
 - Disfunción hepática leve (clase A de la escala de Child-Pugh) en tratamiento con un inhibidor potente o moderado de la CYP2D6
- Reduzca la frecuencia de administración de la dosis de CERDELGA a 84 mg una vez diaria [consulte Posología y administración (2.3)] en pacientes con disfunción hepática leve que esté en tratamiento con:
 - Un inhibidor débil de la CYP2D6
 - Un inhibidor potente, moderado o débil de la familia CYP3A
- No se recomiendan ajustes de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, salvo indicación en contrario arriba.

Metabolizadores intermedios y deficientes

- CERDELGA está contraindicado en pacientes con cualquier grado de disfunción hepática [consulte Contraindicaciones (4)].

10 SOBREDOSIS

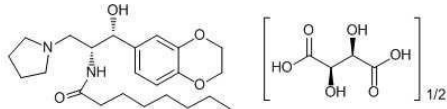
La concentración plasmática más alta de eliglustat experimentada a la fecha ocurrió en un estudio de dosis única con aumento gradual de la dosis en sujetos sanos, en un sujeto que tomaba una dosis equivalente casi a 21 veces la dosis recomendada en pacientes con EG1. Al momento de la concentración plasmática más alta (59 veces más alta que en condiciones terapéuticas normales), el sujeto experimentó mareo, marcado por desequilibrio, hipotensión, bradicardia, náusea y vómito.

En caso de sobredosis aguda, se debe observar cuidadosamente al paciente y administrarle tratamiento sintomático y de sostén.

Es poco probable que la hemodiálisis sea beneficiosa, ya que eliglustat tiene gran volumen de distribución [consulte Farmacología clínica (12.3)].

11 DESCRIPCIÓN

Las cápsulas de CERDELGA (eliglustat) contienen tratamiento de eliglustat, un inhibidor de molécula pequeña de la glucosilceramida sintetasa que se asemeja al sustrato de ceramida para la enzima, con el nombre químico N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-yl)-1-hidroxi-3-(pirrolidina-1-yl)propan-2-yl)octanamida(2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato. Su peso molecular es de 479.59 y la fórmula empírica es C₂₃H₃₈N₂O₈+ ½(C₄H₆O₆), con la estructura química siguiente:



Cada cápsula de CERDELGA para uso oral contiene 84 mg de eliglustat (equivalente a 100 mg de tratamiento de eliglustat). Los ingredientes inactivos son candurina fina de plata, azul ácido 74, gelatina, behenato de glicerilo, hipromelosa, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina y óxido de hierro amarillo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La enfermedad de Gaucher se debe a la deficiencia de la enzima lisosómica β-glucosidasa ácida. La β-glucosidasa ácida cataliza la conversión del glucocerebrósido esfingolípido en glucosa y ceramida. La deficiencia enzimática causa la acumulación de glucosilceramida (GL-1), principalmente en el compartimento lisosómico de los macrófagos, lo que da lugar a células espumosas o "células de Gaucher".

Las características clínicas de este trastorno de almacenamiento lisosómico (LSD) reflejan la acumulación de células de Gaucher en el sistema retículoendotelial (hígado, bazo, médula ósea y otros órganos). La acumulación de células de Gaucher en el hígado, bazo y médula ósea deriva en organomegalia y enfermedad ósea. La presencia de células de Gaucher en la médula ósea y el bazo causa anemia y trombocitopenia clínicamente significativas. CERDELGA es un inhibidor específico de la glucosilceramida sintetasa (IC₅₀ = 10 ng/ml) y actúa como terapia de reducción de sustratos en la EG1 al

reducir la producción de GL-1. Al disminuir la producción de GL-1, CERDELGA alivia la acumulación de GL-1 en los órganos objetivo.

12.2 Farmacodinámica

Aumentaron los efectos sobre el volumen esplénico y hepático, la hemoglobina y las plaquetas al incrementarse la concentración mínima promedio en equilibrio del eliglustat, que llegaron hasta 14 ng/ml en pacientes no tratados previamente en el estudio 1. En pacientes tratados previamente con terapia de reemplazo enzimático en el estudio 2 [consulte Estudios clínicos (14.2)], no se observó relación exposición-respuesta clínicamente relevante.

Electrofisiología cardíaca

Se observó aumento relacionado con la concentración en el cambio desde el inicio corregido según el placebo en los intervalos PR y QTc y en el complejo QRS. Con concentración media máxima de 237 ng/ml al usar dosis de 800 mg de tartrato de eliglustat (8 veces la dosis recomendada), CERDELGA no prolongó el intervalo QT/QTc de manera clínicamente relevante. Sin embargo, el modelado farmacocinético/farmacodinámico predice aumentos medios (límite superior del intervalo de confianza unilateral de 95 %) en los intervalos PR y QTc y en el complejo QRS de 22 (26), 13 (19) y 7 (10) ms, respectivamente, con concentración plasmática de eliglustat de 500 ng/ml [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

12.3 Farmacocinética

Absorción

La biodisponibilidad oral de eliglustat fue menor de 5 % en ME de la CYP2D6 después de la dosis única de 84 mg de CERDELGA. En ME de la CYP2D6, la farmacocinética del eliglustat depende del tiempo, y la exposición sistémica aumenta de manera más que proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 42-294 mg (0.5 a 3.5 veces la dosis recomendada). Además, después de dosis orales múltiples de 84 mg dos veces diarias en ME, la exposición sistémica al eliglustat (AUC₀₋₁₂) aumentó hasta casi 2 veces en equilibrio, en comparación con su valor luego de la primera dosis (AUC₀₋₄). Se espera que la farmacocinética del eliglustat en MD de la CYP2D6 sea lineal e independiente del tiempo. En comparación con los ME, la exposición sistémica después de 84 mg dos veces diaria en equilibrio es 7-9 veces mayor en los MD. La administración de 84 mg de CERDELGA una vez diaria no se ha estudiado en MD. La C_{max} y el AUC_{0-24 h} predichos en MD con un modelo farmacocinético basado en la fisiología (PBPK), con 84 mg una vez diaria, fueron de 75 ng/ml y 956 h ng/ml, respectivamente. En la Tabla 7, se muestran los parámetros farmacocinéticos del eliglustat en sujetos sanos luego de dosis múltiples de 84 mg de CERDELGA dos veces diarias.

Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos del eliglustat luego de dosis múltiples de 84 mg de CERDELGA dos veces diarias

Parámetro	Estado de metabolizador de la CYP2D6		
	ME (n = 96)	MI (n = 1)	MD* (n = 9)
C _{max} (ng/ml)†	12.1 (42 %) a 25.0 (141 %)	44.6	113 (32 %) a 137 (40 %)
AUC _{tau} (ng h/ml)†	76.3 (37 %) a 143 (160 %)	306	922 (33 %) a 1057 (38 %)
Mediana de T _{max} (h) [min. a máx.]‡	1.5 [0.5 a 3.0] a 2 [1.5 a 2.1]	2	3 [2 a 4]

*84 mg dos veces al día no es la dosis recomendada en MD [consulte Posología y administración (2.2)].
†Intervalo de los valores medios (CV %) de estudios múltiples

‡Intervalo de la mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) en estudios múltiples

La administración de CERDELGA con comidas ricas en grasas (aproximadamente 1000 calorías, con 50 % de calorías de grasas) produjo disminución de 15 % en la C_{max} (no clínicamente significativa), sin cambios en el AUC.

Distribución

El volumen de distribución del eliglustat fue de 835 l en ME después de la administración por vía intravenosa. La unión con proteínas plasmáticas del eliglustat es de 76-83 %.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal del eliglustat fue de aproximadamente 6.5 horas en ME de la CYP2D6 y de 8.9 horas en MD. Después de la administración intravenosa de 42 mg (0.5 veces la dosis oral recomendada) en sujetos sanos, la media (intervalo) de depuración corporal total de eliglustat fue 88 l/h (80-105 l/h) en ME.

Metabolismo

CERDELGA se metaboliza principalmente por acción de la CYP2D6 y, en menor medida, de la CYP3A4. Excreción

Después de la administración oral de eliglustat radiomarcado, la mayoría de la dosis administrada se excreta en la orina (42 %) y las heces (51 %), principalmente como metabolitos.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del eliglustat con base en la edad (18-71 años), sexo, raza (en su mayoría, caucásicos, incluidos los de ascendencia judía askenazi; pero se incluyeron poblaciones de afroamericanos, indios norteamericanos, hispanos y asiáticos) o el peso corporal (41-136 kg). Pacientes con disfunción renal

La farmacocinética del eliglustat fue similar en ME de la CYP2D6 con disfunción renal grave y en ME de la CYP2D6 sanos. Se desconoce la farmacocinética del eliglustat en ME con enfermedad renal terminal y en MI o MD con cualquier grado de disfunción renal [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]. Pacientes con disfunción hepática

En la Tabla 8, se muestra el efecto de la disfunción hepática leve y moderada sobre la farmacocinética del eliglustat en ME de la CYP2D6, en comparación con ME que tienen función hepática normal, después de la dosis única de 84 mg. El efecto de la deficiencia hepática es altamente variable, con coeficientes de variación (CV %) de 135 y 110 % para la C_{max} y de 171 y 121 % para el AUC en ME de la CYP2D6 con disfunción hepática leve y moderada, respectivamente.

Tabla 8: Efecto de la disfunción hepática sobre la farmacocinética del eliglustat después de dosis única de 84 mg de CERDELGA en ME de la CYP2D6

	Disfunción hepática leve (n = 6)	Disfunción hepática moderada (n = 7)
C _{max}	↑ 1.2 veces	↑ 2.8 veces
AUC	↑ 1.2 veces	↑ 5.2 veces

Se desconoce la farmacocinética en equilibrio del eliglustat en MI y MD de la CYP2D6 con disfunción

hepática leve y moderada. Se desconoce el efecto de la disfunción hepática grave en sujetos con cualquier fenotipo de la CYP2D6 [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)]. Estudios de interacción farmacológica

Efecto de otros fármacos en CERDELGA

En la Tabla 9, se muestra el efecto de las interacciones farmacológicas sobre la farmacocinética del eliglustat [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].

Tabla 9: Interacciones farmacológicas con efecto en las concentraciones del eliglustat

Fármacos concomitantes	Estado de metabolizador de la CYP2D6					
	ME		MI		MD	
	C _{máx}	AUC _{tau}	C _{máx}	AUC _{tau}	C _{máx}	AUC _{tau}
Inhibidor de la CYP2D6						
Paroxetina (potente)	↑ 7.0 veces	↑ 8.4 veces	↑ 2.1 veces	↑ 2.3 veces	No se esperan aumentos*	
Terbinafina (moderada)	↑ 3.8 veces	↑ 4.5 veces	↑ 1.6 veces			
Inhibidor de la familia CYP3A						
Ketoconazol (potente)	↑ 4.0 veces	↑ 4.4 veces	↑ 4.4 veces	↑ 5.4 veces	↑ 4.3 veces‡	↑ 6.2 veces‡
Fluconazol (moderado)	↑ 2.8 veces	↑ 3.2 veces	↑ 2.5 veces	↑ 2.9 veces	↑ 2.4 veces‡	↑ 3.0 veces‡
Inhibidores de la CYP2D6 e inhibidores de la familia CYP3A concomitantes						
Paroxetina con ketoconazol	↑ 16.7 veces	↑ 24.2 veces	↑ 7.5 veces	↑ 9.8 veces	Aumento similar al esperado con inhibidores de la familia CYP3A solos†	
Terbinafina con fluconazol	↑ 10.2 veces	↑ 13.6 veces	↑ 4.2 veces	↑ 5.0 veces		
Inductores de la familia CYP3A						
Rifampicina (potente)	↓ 90 %§				↓ 95 %	

↑, aumento; ↓, disminución.

*Parámetros farmacocinéticos predichos con base en modelos PBPK.

†Debido a la actividad escasa o ausente de la CYP2D6 en MD de la CYP2D6.

‡Luego de la coadministración con 84 mg de CERDELGA una vez diaria.

§Luego de la administración concomitante de 127 mg de CERDELGA dos veces diarias (1.5 veces la dosis recomendada).

No se observaron cambios farmacocinéticos clínicamente significativos en el eliglustat cuando se coadministró con rifampicina IV (inhibidor de la proteína transportadora de aniones orgánicos [OATP]) o fármacos modificadores del pH gástrico (p. ej., hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, carbonato de calcio o pantoprazol).

In vitro, el eliglustat es sustrato de la glucoproteína P (P-gp). Se desconoce el efecto de los inhibidores de la P-gp sobre la farmacocinética del eliglustat.

Efecto de CERDELGA sobre otros fármacos

Sustratos de la CYP2D6

Después de dosis múltiples de 127 mg de CERDELGA dos veces diarias (1.5 veces la dosis recomendada), la media de la C_{max} y el AUC del metoprolol (sustrato de la CYP2D6) aumentaron 1.7 y 2.3 veces en ME de la CYP2D6, respectivamente, y en 1.2 y 1.6 veces en MI, respectivamente [consulte Interacciones farmacológicas (7.2)].

Sustratos de la P-gp

Luego de dosis múltiples de 127 mg de CERDELGA dos veces diarias (1.5 veces la dosis recomendada) en ME y MI de la CYP2D6 o de 84 mg dos veces diarias en MD, la media de la C_{max} de la digoxina (sustrato de la P-gp) aumentó en 1.7 veces, y el AUC, en 1.5 veces [consulte Interacciones farmacológicas (7.2)].

Anticonceptivos orales

Las dosis repetidas de 84 mg de CERDELGA dos veces diarias no cambiaron la exposición a la noretindrona (1.0 mg) y etinilestradiol (0.035 mg).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

El resultado del carcinogénico de CERDELGA se evaluó en estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones de 2 años de duración. En ratas Sprague-Dawley, el eliglustat se administró por sonda nasogástrica con dosis hasta de 75 mg/kg/día en machos (casi 3.6 veces la dosis diaria de 84 mg dos veces diarias recomendada en humanos, según el área de superficie corporal) y de 50 mg/kg/día en hembras (cerca de 2.4 veces la dosis diaria recomendada en humanos, según el área de superficie corporal). En ratones CD-1, el eliglustat se administró a machos y hembras con dosis hasta de 75 mg/kg/día (aproximadamente 1.8 veces la dosis diaria recomendada en humanos, según el área de superficie corporal) mezclado en los alimentos. El eliglustat no causó neoplasias relacionadas con el tratamiento en ratas o ratones.

Mutagénesis

El resultado de eliglustat fue negativo en la prueba de Ames, la prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana, el ensayo de mutación genética de linfoma de ratón y la prueba oral de micronúcleos de ratón in vivo.

Deterioro de la fertilidad

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario incipiente en ratas, el eliglustat aumentó la pérdida previa a la implantación con dosis de 30 mg/kg/día (aproximadamente 1.5 veces la dosis oral recomendada en humanos, según el área de superficie corporal) y 100 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la dosis por vía oral recomendada en humanos, según el área de superficie corporal).

En ratas macho maduras, el eliglustat causó efectos adversos reversibles en la morfología de los espermatozoides, los testículos (necrosis de células germinativas) y células desprendidas en el

epidídimo con dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis oral recomendada en humanos, según el área de superficie corporal). No se observaron efectos similares en los espermatozoides de macacos cangrejeros maduros con dosis de 72 mg/kg/día (casi 7 veces la dosis oral recomendada en humanos, según el área de superficie corporal).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 CERDELGA en pacientes con EG1 no tratados previamente: estudio 1

El estudio 1 (NCT00891202) fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de CERDELGA en 40 pacientes con EG1 no tratados previamente, de 16 años o más (mediana de edad de 30.4 años), esplenomegalia preexistente y anomalías hemáticas. Se requirió que los pacientes no hubieran recibido terapia de reducción de sustratos en los 6 meses o TRE en los 9 meses previos a la aleatorización; excepto cinco de los pacientes del estudio, ninguno había recibido terapia previa. Se estratificó a los pacientes de acuerdo con el volumen esplénico inicial (≤ 20 o > 20 veces lo normal [MN]) y se les aleatorizó en proporción 1:1 a recibir CERDELGA o placebo durante el período de análisis ciego principal de 9 meses. El grupo de tratamiento de CERDELGA consistió de pacientes MI (5 %), ME (90 %) y MUR (5 %). Los pacientes aleatorizados al tratamiento con CERDELGA recibieron dosis inicial de 42 mg dos veces diarias, con posible aumento de la dosis a 84 mg dos veces diarias en la semana 4 de acuerdo con la concentración plasmática mínima en la semana 2. En la mayoría de los pacientes (17 [85 %]), hubo aumento de la dosis a 84 mg dos veces diarias en la semana 4, y 3 (15 %) siguieron recibiendo 42 mg dos veces diarias durante el período de análisis principal ciego de 9 meses.

El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual en el volumen esplénico (en MN) desde el inicio a los 9 meses, en comparación con el placebo. Los criterios de valoración secundarios fueron el cambio absoluto en el nivel de hemoglobina, el cambio porcentual en el volumen hepático (en MN) y el cambio porcentual en el recuento de plaquetas desde el inicio a los 9 meses, en comparación con el placebo.

En el inicio, la media de volumen esplénico fue de 12.5 y 13.9 MN en los grupos de placebo y de CERDELGA, respectivamente, y la media de volumen hepático fue de 1.4 MN en ambos grupos. La media del nivel de hemoglobina fue de 12.8 y 12.1 g/dl y los recuentos de plaquetas fueron de 78.5 y 75.1 $\times 10^9/l$, respectivamente.

Durante el período del análisis principal de 9 meses, con CERDELGA se demostró mejoría estadísticamente significativa en todos los criterios de valoración principales y secundarios en comparación con el placebo, como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10: Cambio desde el inicio hasta el mes 9 en pacientes no tratados previamente con EG1 que recibieron tratamiento con CERDELGA en el estudio 1

	Placebo (n = 20)	CERDELGA (n = 20)	Diferencia (CERDELGA – placebo) [IC de 95 %]	Valor p*
Cambio porcentual en el volumen esplénico MN (%)	2.3	-27.8	-30.0 [-36.8, -23.2]	< 0.0001
Cambio absoluto en el volumen esplénico (MN)	0.3	-3.7	-4.1 [-5.3, -2.9]	NA
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl)	-0.5	0.7	1.2 [0.6, 1.9]	0.0006
Cambio porcentual en el volumen hepático, MN (%)	1.4	-5.2	-6.6 [-11.4, -1.9]	0.0072
Cambio absoluto en el volumen hepático (MN)	0.0	-0.1	-0.1 [-0.2, 0.0]	NA
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (%)	-9.1	32.0	41.1 [24.0, 58.2]	< 0.0001
Cambio absoluto en el recuento de plaquetas ($\times 10^9/l$)	-7.2	24.1	31.3 [18.8, 43.8]	NA

MN, múltiplos de lo normal; IC, intervalo de confianza; NA, no aplicable

*Las estimaciones y el valor p se basan en un modelo de ANCOVA que incluye el grupo de tratamiento, el grupo de gravedad esplénica inicial (≤ 20 MN, > 20 MN) y el valor inicial del parámetro.

En la fase de extensión abierta del estudio 1 en pacientes con EG1 no tratados previamente, en 38 de 40 pacientes que continuaron el tratamiento con CERDELGA durante 2 años se demostraron los cambios siguientes en los parámetros clínicos desde el inicio a los 2 años: media (SD) de cambio porcentual en el volumen esplénico (MN), -51.1 % (10.7); media (SD) de cambio porcentual en el volumen hepático (MN), -16.1 % (11.3); media (SD) de cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl), 4.3 (1.2); y media (SD) de cambio porcentual en el recuento de plaquetas (mm^3), 65.3 % (40.9).

En un estudio no controlado por separado (NCT00358150) de pacientes con EG1 no tratados previamente, la mejoría en el volumen esplénico y hepático, el nivel de hemoglobina y el recuento de plaquetas continuó durante los 4 años del período de tratamiento.

14.2 Pacientes con cambio de la terapia de reemplazo enzimático a CERDELGA: estudio 2

El estudio 2 (NCT00943111) fue un estudio clínico aleatorizado, abierto, con control activo, de no inferioridad y multicéntrico en el que se evaluaron la eficacia y seguridad de CERDELGA comparado con la imiglucerasa, en el que participaron 159 pacientes con EG1 (mediana de edad de 37.4 años) tratados previamente con terapia de reemplazo enzimático (≥ 3 años de terapia de reemplazo enzimático, con dosis de 30 a 130 U/kg/mes al menos en 6 de los 9 meses previos) que cumplieron en el inicio con los objetivos terapéuticos preestablecidos. Los objetivos terapéuticos en el inicio preestablecidos incluyeron la ausencia de crisis ósea y de enfermedad ósea sintomática en el último año, media de hemoglobina ≥ 11 g/dl en mujeres y ≥ 12 g/dl en hombres, recuento medio de plaquetas $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, volumen esplénico < 10 veces el valor normal y volumen hepático < 1.5 veces el valor normal.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 a recibir CERDELGA o imiglucerasa durante el período de 12 meses del análisis principal. De los pacientes aleatorizados al tratamiento con CERDELGA, se trató previamente a 75 % con imiglucerasa y a 21 % con velaglucerasa alfa, y no se reportó el tratamiento en 4 %. Los pacientes aleatorizados al tratamiento con CERDELGA recibieron

dosis inicial de 42 mg dos veces diarias, con aumento de la dosis a 84 mg dos veces diarias y a 127 mg dos veces diarias en las semanas 4 y 8 basado en la concentración plasmática mínima de CERDELGA en las semanas 2 y 6, respectivamente. El porcentaje de pacientes que recibió las tres posibles dosis de CERDELGA fue como sigue: 42 mg dos veces diarias en 20 %, 84 mg dos veces diarias en 32 % y 127 mg dos veces diarias en 48 %. El grupo de tratamiento de CERDELGA consistió en pacientes MD (4 %), MI (10 %), ME (80 %) y MUR (4 %).

En el inicio, la media de volumen esplénico fue de 2.6 y 3.2 MN en los grupos de imiglucerasa y CERDELGA, respectivamente, y el volumen hepático fue de 0.9 MN en ambos grupos. La media del nivel de hemoglobina fue de 13.8 y 13.6 g/dl, y el recuento de plaquetas fue de 192 y 207 $\times 10^9/l$, respectivamente.

El criterio de valoración principal compuesto requerido fue la estabilidad en los cuatro dominios componentes (niveles de hemoglobina, recuento de plaquetas, volumen hepático y volumen esplénico), con base en los cambios desde el inicio a los 12 meses. La estabilidad se definió de acuerdo con los límites de cambio preestablecidos siguientes: disminución de los niveles de hemoglobina < 1.5 g/dl, disminución del recuento de plaquetas ≥ 25 %, aumento del volumen hepático < 20 % y aumento del volumen esplénico < 25 %. Los porcentajes de pacientes que reunieron los criterios de estabilidad de los componentes individuales del criterio de valoración compuesto se evaluaron como criterios de valoración de eficacia secundarios.

CERDELGA cumplió con los criterios para ser declarado no inferior a la imiglucerasa en el mantenimiento de la estabilidad del paciente. Después de 12 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes en que se cumplió el criterio de valoración principal compuesto fue de 84.8 % en el grupo tratado con CERDELGA y de 93.6 % en el tratado con imiglucerasa. El límite inferior del intervalo de confianza (IC) de 95 % de la diferencia de 8.8 %, que fue de -17.6 %, estuvo dentro del margen de no inferioridad preestablecido, de -25 %. En el mes 12, los porcentajes de pacientes tratados con CERDELGA e imiglucerasa en que se cumplieron los criterios de estabilidad para los componentes individuales del criterio de valoración compuesto fueron, respectivamente: nivel de hemoglobina, 94.9 y 100 %; recuento de plaquetas, 92.9 y 100 %; volumen esplénico, 95.8 y 100 %, y volumen hepático, 96.0 y 93.6 %. De los pacientes en que no se cumplieron los criterios de estabilidad de los componentes individuales, 12 de 15 pacientes tratados con CERDELGA y los tres pacientes tratados con imiglucerasa permanecieron dentro de los objetivos terapéuticos para la EG1.

La media de cambios desde el inicio en los parámetros hemáticos y viscerales durante 12 meses de tratamiento se muestran en la Tabla 11. No hubo diferencias clínicamente significativas entre los grupos respecto a ninguno de los cuatro parámetros.

Tabla 11: Media de cambios desde el inicio hasta el mes 12 en pacientes con EG1 en que se cambió a CERDELGA en el estudio 2

	Imiglucerasa (N = 47) Media [IC de 95 %]	CERDELGA (N = 99) Media [IC de 95 %]
Cambio porcentual en el volumen esplénico, MN (%)*	-3.0 [-6.4, 0.4]	-6.2 [-9.5, -2.8]
Cambio absoluto en el volumen esplénico (MN)*	-0.1 [-0.2, 0.0]	-0.2 [-0.3, -0.1]
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl)	0.0 [-0.2, 0.2]	-0.2 [-0.4, -0.1]
Cambio porcentual en el volumen hepático, MN (%)	3.6 [0.6, 6.6]	1.8 [-0.2, 3.7]
Cambio absoluto en el volumen hepático (MN)	0.0 [0.0, 0.1]	0.0 [0.0, 0.0]
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (%)	2.9 [-0.6, 6.4]	3.8 [0.0, 7.6]
Cambio absoluto en el recuento de plaquetas ($\times 10^9/l$)	6.0 [-0.9, 13.0]	9.5 [1.4, 17.6]
Pacientes estables durante 52 semanas, n (%) (criterio de valoración principal compuesto)	44 (93.6)	84 (84.8)

MN, múltiplos de lo normal; IC: intervalo de confianza.

*Se excluye a los pacientes con esplenectomía total.

En la fase de extensión abierta del estudio 2, se evaluó la estabilidad de 141 de 146 pacientes (42 pacientes tratados previamente con la TRE y 99 que continuaron el tratamiento con CERDELGA), según se definió en los primeros 12 meses del estudio, en cuanto a los parámetros clínicos (volumen esplénico y hepático, nivel de hemoglobina y recuento de plaquetas). Se demostró estabilidad en 120/141 (85 %) pacientes a 1 año y 111/129 (86 %) pacientes a 2 años de exposición a CERDELGA.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

CERDELGA se proporciona como 84 mg de eliglustat en una cápsula con tapa opaca de color azul verdoso perlado y cuerpo opaco de color blanco perlado, con "GZ02" impreso en negro.

Las cápsulas CERDELGA de 84 mg se suministran como:

NDC 58468-0220-1: Caja que contiene 4 paquetes de cápsulas (56 cápsulas en total). Cada paquete consiste en un blíster de 14 cápsulas y un estuche de cartón.

NDC 58468-0220-2: Caja que contiene un paquete de cápsulas (14 cápsulas en total). Cada paquete consiste en un blíster de 14 cápsulas y un estuche de cartón.

Almacénese a 68-77 °F/20-25 °C con oscilaciones permitidas de 59 a 86 °F/15 a 30 °C [consulte Temperatura ambiente controlada USP].

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la etiqueta aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Interacciones farmacológicas

Aconseje a los pacientes que informen acerca de todos los medicamentos que usan, incluidos los suplementos a base de hierbas o vitaminas, a su proveedor de atención médica [consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5) e Interacciones farmacológicas (7)].

Cambios en el electrocardiograma y posibles arritmias cardíacas:

Aconsejar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre lo siguiente: antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto miocárdico agudo reciente, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmia ventricular o síndrome de intervalo QT prolongado [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica si experimentan síntomas nuevos, como palpitaciones, desmayo y mareo.

Instrucciones de administración

[Consulte Dosis y administración (2.4).]

Aconseje lo siguiente a los pacientes:

- Trague las cápsulas enteras, preferentemente con agua, y sin triturarlas, disolverlas ni abrirlas.
- CERDELGA se puede tomar con o sin alimentos.
- Si se omite una dosis de CERDELGA, tome la dosis recetada a la hora programada siguiente; no duplique la dosis siguiente.
- Evitar el consumo de toronjas o su jugo.
- En pacientes tratados actualmente con imiglucerasa, velaglucerasa alfa o taliglucerasa alfa, CERDELGA se podría administrar 24 horas después de la última dosis de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) previa.

Genzyme Corporation
450 Water Street
Cambridge, MA 02141
A SANOFI COMPANY

Para información del paciente: <https://www.sanofi.us/en/products-and-resources/patents>

CERDELGA es una marca comercial registrada de Genzyme Corporation.

GUÍA DEL MEDICAMENTO DE CERDELGA™

cápsulas de eliglustat

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre CERDELGA?

CERDELGA puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos, y estos medicamentos pueden afectar la forma en que actúa CERDELGA. El uso de CERDELGA con otros medicamentos o suplementos a base de hierbas podría causar mayor riesgo de efectos secundarios.

Informe a su médico, especialmente si consume:

- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Medicamentos para:
 - Infecciones por hongos
 - Tuberculosis
 - Convulsiones
 - Trastornos cardíacos o presión arterial alta
 - Depresión u otros problemas de salud mental

Si usa algún medicamento contra los padecimientos arriba mencionados, es posible que el médico necesite recetarle un medicamento distinto, cambiar la dosis de los otros medicamentos o cambiar la dosis de CERDELGA. Informe al médico acerca de cualquier medicamento nuevo antes de que empiece a usarlo.

¿Qué es CERDELGA?

CERDELGA es un medicamento recetado que se usa para el tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) en adultos. CERDELGA no se usa en ciertas personas con enfermedad de Gaucher tipo 1. El médico realizará una prueba para asegurarse de que CERDELGA sea adecuado en usted.

Se desconoce si CERDELGA es seguro y eficaz en menores de edad.

¿Qué debo decir a mi médico antes de que empiece a tomar CERDELGA? Antes de tomar CERDELGA, informe a su médico acerca de todos sus padecimientos médicos, lo que incluye si:

- Tiene problemas del corazón, incluido un trastorno llamado síndrome de intervalo QT prolongado
- Tiene antecedentes de ataque cardíaco
- Tiene problemas de los riñones o el hígado
- Está embarazada o piensa embarazarse. No se sabe si CERDELGA dañará a su bebé en gestación.
- Está amamantando o piensa amamantar. Se desconoce si CERDELGA pasa a la leche materna. Usted y su médico decidirán si debe tomar CERDELGA o amamantar. No debe hacer ambas cosas.

Informe al médico acerca de todos los medicamentos que usa, incluidos los medicamentos recetados y de venta sin receta, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre CERDELGA?”

¿Cómo debo tomar CERDELGA?

- Tome CERDELGA exactamente como le indique el médico.
- El médico podría cambiar su dosis si es necesario.
- Tome las cápsulas de CERDELGA enteras, preferentemente con agua. No abra, triture o disuelva las cápsulas antes de tragarlas.
- CERDELGA se puede tomar con o sin alimentos.
- Si omite una dosis de CERDELGA, tome la dosis siguiente a la hora usual. No tome dos dosis de CERDELGA al mismo tiempo.
- Si toma demasiado CERDELGA, llame a su médico o diríjase inmediatamente a la sala de emergencias del hospital más cercano.

¿Qué debo evitar mientras tomo CERDELGA?

Evite comer o beber productos de toronjas mientras está en tratamiento con CERDELGA. Los productos de toronja pueden aumentar la cantidad de CERDELGA en el cuerpo.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de CERDELGA?

Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre CERDELGA?"

- CERDELGA, usado con algunos otros medicamentos, podría causar cambios en la actividad eléctrica del corazón (cambios en el electrocardiograma [ECG]) y latidos irregulares (arritmias). Informe a su médico si experimenta síntomas nuevos, como palpitaciones, desmayo o mareo.

Los efectos secundarios más frecuentes de CERDELGA incluyen:

cansancio, dolor de cabeza, náusea, diarrea y dolor en los brazos, piernas, espalda o vientre (abdomen).

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le resulta molesto o no desaparece. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de CERDELGA.

Llame a su médico para obtener consejo médico sobre los efectos secundarios.

Puede informar sobre efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo guardar CERDELGA?

- Guarde CERDELGA a temperatura ambiental de 68-77 °F/20-25 °C).
- Mantenga CERDELGA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de CERDELGA

A veces, los medicamentos se recetan para propósitos distintos a los que se mencionan en la Guía del medicamento. No use CERDELGA contra padecimientos para los cuales no se le recetó. No administre CERDELGA a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Podría perjudicarlos.

Hable con su médico si desea obtener más información. Puede pedir información sobre CERDELGA para profesionales de la salud a su médico o farmacéutico.

Consulte más información en www.cerdelga.com o llame al 1-800-745-4447.

¿Cuáles son los ingredientes de CERDELGA?

Principio activo: eliglustat

Ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, hipromelosa, behenato de glicerilo, gelatina, candurina fina de plata, óxido de hierro amarillo y azul ácido 74

Genzyme Corporation, 450 Water Street, Cambridge, MA 02141

A SANOFI COMPANY

CERDELGA es una marca comercial de Genzyme Corporation. ©2024 Genzyme Corporation. Todos los derechos reservados.

Esta guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. Emitido: Enero de 2024

ELI-FPLR-SL-JAN24

Rx Only

MAT-US-2107945-v3.0-02/2024