

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERDELGA CÁPSULAS 84 mg

1. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO**1.1 Nombre del producto farmacéutico****1.1.1 Nombre comercial**

Cerdelga

1.1.2 Nombre genérico

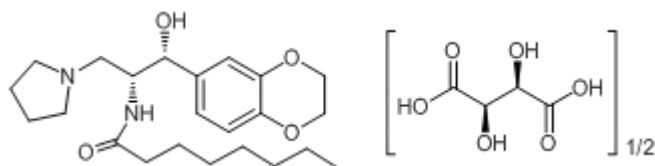
Denominación común internacional (International Nonproprietary Name, INN):
eliglustat

1.1.3 Nombre químico

Nombre químico IUPAC N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)octanamida (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato

Nombre y número CAS Octanamida, N-[(1R,2R)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-1-(1-pirrolidinilmetil)etil]-, (2R,3R)-2,3-dihidroxiбутanodioato (2:1)

Número de registro CAS: 928659-70-5

1.2 Fórmula estructural

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERDELGA CÁPSULAS 84 mg

1.3 Clase terapéutica farmacológica

Grupo farmacoterapéutico: Variados productos para el tracto alimentario y el metabolismo

Código ATC: A16AX10

1.4 Composición**1.4.1 Ingrediente activo**

El ingrediente activo de Cerdelga es eliglustat.

1.4.2 Excipientes

Cada cápsula de Cerdelga contiene Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

Posología**1.4.3 Tipo**

Cerdelga se suministra en cápsulas duras de 84 mg. La cápsula de 84 mg tiene una tapa opaca de color azul-verde perlado y cuerpo opaco color blanco perlado con "GZ02" impreso en negro. Cada cápsula de Cerdelga (eliglustat) de 84 mg es equivalente a 100 mg de tartrato de eliglustat (sal de hemitartrato).

1.4.4 Vía de administración

Oral

1.4.5 Declaración de esterilidad

No estéril

1.5 Otra información química o física importante

No corresponde

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg****2. INFORMACIÓN CLÍNICA****2.1 Indicación terapéutica**

Cerdelga (eliglustat) está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (GD1) que son metabolizadores lentos (PMs), metabolizadores intermedios (IMs) o metabolizadores rápidos (EMs) de CYP2D6.

2.2 Posología y método de administración

La terapia con Cerdelga debe ser iniciada y supervisada por un médico que tenga conocimiento del manejo de enfermedad de Gaucher.

La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día en IMs y EMs de CYP2D6.

La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en PMs de CYP2D6.

Cerdelga se debe tomar vía oral, con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar enteras, preferentemente con agua, y no se deben triturar, disolver ni abrir. Si se omite una dosis de Cerdelga, se debe tomar la dosis prescrita en el siguiente horario estipulado; la próxima dosis no debe ser duplicada.

3. SEGURIDAD**3.1 Contraindicaciones**

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son IMs o EMs de CYP2D6 que toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son PMs de CYP2D6 que toman un inhibidor fuerte de CYP3A. El uso de Cerdelga en estas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat (ver Sección 3.2.1, Advertencias y Precauciones).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg****3.2 Advertencias y Precauciones de Uso****3.2.1 General*****Interacciones fármaco-fármaco***

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son IMs o RMs de CYP2D6 que toman un inhibidor fuerte (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) de CYP3A, y en pacientes que son PMs de CYP2D6 que toman un inhibidor fuerte de CYP3A. En estas condiciones, ambas vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat se alteran, con concentraciones plasmáticas pronosticadas sustancialmente elevadas de eliglustat (ver Sección 3.3, Interacciones). Aunque no se observaron aumentos significativos en el QTc en un estudio exhaustivo QT/QTc (TQT) en voluntarios sanos (ver Sección 7.1 Farmacodinámica, Evaluación Electrocardiográfica), basado en el modelo de PK/PD, se pronostican concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces la $C_{m\acute{a}x}$ humana prevista para causar aumentos leves en los intervalos PR, QRS y QTc.

Para el uso de Cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 o CYP3A, ver Sección 3.3, Interacciones.

El uso de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) disminuye sustancialmente la exposición a eliglustat, lo cual puede reducir la efectividad terapéutica de Cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante (ver Sección 3.3, Interacciones).

Pacientes con Condiciones Cardíacas Pre-existentes

Durante los estudios clínicos no se estudió el uso de Cerdelga en pacientes con condiciones cardíacas pre-existentes. Dado que se prevé que Cerdelga cause aumentos leves en los intervalos en el ECG con concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat, se debe evitar el uso de Cerdelga en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg**

pacientes con enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio reciente, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmia ventricular), síndrome de QT largo, y en combinación con medicamentos anti-arrítmicos Clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) y Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).

3.2.2 Pruebas de Laboratorio Útiles para el Monitoreo de los Pacientes

Ninguna

3.2.3 Efectos en la Capacidad para Conducir y Utilizar Maquinaria Pesada

Aunque no se han realizado estudios específicos, basado en la experiencia en estudios clínicos, Cerdelga no tiene influencia o es mínima en la capacidad para conducir y usar máquinas.

3.3 Interacciones**3.3.1 Fármaco/Fármaco****3.3.1.1 Potencial de Otros Fármacos para Afectar Cerdelga**

Cerdelga se metaboliza principalmente por CYP2D6 y, en menor extensión por CYP3A4. Cerdelga también es un sustrato del transportador de salida P-glicoproteína (P-gp).

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son IMs o EMs de CYP2D6 que toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son PMs de CYP2D6 que toman un inhibidor fuerte de CYP3A (ver Sección 3.1, Contraindicaciones). El uso de Cerdelga en estas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERDELGA CÁPSULAS 84 mg

Inhibidores de CYP2D6*En IMs y EMs:*

Después de dosis repetidas de Cerdelga 84 mg, dos veces al día en no-PMs, la administración concomitante con paroxetina, un inhibidor fuerte de CYP2D6, provocó un aumento de 7,3 y 8,9 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-12} de eliglustat, respectivamente. Se debe considerar una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día cuando se usa un inhibidor fuerte de CYP2D6 (p. ej., fluoxetina, quinidina) en forma concomitante en IMs y EMs.

Con dosis de Cerdelga de 84 mg dos veces al día en no-PMs, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP2D6 (p. ej., duloxetina, terbinafina) aumentaría la exposición a eliglustat hasta 4 veces aproximadamente. Se debe tener precaución con los inhibidores moderados de CYP2D6 en IMs y EMs.

Inhibidores de CYP3A*En IMs y EMs:*

Después de dosis repetidas de Cerdelga 84 mg, dos veces al día en no-PMs, la administración concomitante con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A y P-gp, provocó aumentos de 3,8 y 4,3 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-12} de eliglustat, respectivamente; se esperarían efectos similares para otros inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., claritromicina, itraconazol). Se prevé que los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., eritromicina, fluconazol) aumentarían hasta 3 veces aproximadamente la exposición a eliglustat. Se debe tener precaución con los inhibidores fuertes y moderados de CYP3A en IMs y EMs.

En PMs:

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en PMs, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A aumentaría la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-24} de eliglustat 4,3 y 6,2 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte de CYP3A con Cerdelga está contraindicado en PMs.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg**

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en PMs, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A aumentaría la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-24} de eliglustat 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado de CYP3A con Cerdelga en PMs.

Se debe tener precaución con los inhibidores débiles de CYP3A (p. ej., amlodipina, cilostazol, fluvoxamina, goldenseal, isoniazida, ranitidina, ranolazina) en PMs.

Inhibidores de CYP2D6 utilizados simultáneamente con inhibidores de CYP3A

En IMs y EMs:

Con una dosis de eliglustat de 84 mg dos veces al día en no-PMs, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP2D6 e inhibidores fuertes o moderados de CYP3A aumentaría la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-12} hasta 17 y 25 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A está contraindicado en IMs y EMs.

En todos los pacientes:

Los productos de pomelo contienen uno o más componentes que inhiben CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. Se debe evitar el consumo de pomelo o su jugo.

Inductores fuertes de CYP3A

La administración concomitante de dosis repetidas de rifampicina (un inductor fuerte de CYP3A, así como del transportador de salida P-gp) y Cerdelga provocó una disminución de aproximadamente 85 % en la exposición a eliglustat en no-PMs y una disminución de aproximadamente 95 % en PMs.

No se recomienda la administración concomitante de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) en PMs, IMs y EMs.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CERDELGA CÁPSULAS 84 mg

3.3.1.2 POTENCIAL DE CERDELGA PARA AFECTAR OTROS FÁRMACOS

Cerdelga es un inhibidor de P-gp y CYP2D6 *in vitro*.

Sustratos de P-gp

La administración concomitante con digoxina, un sustrato de P-gp, produjo un aumento de 1,7 y 1,5 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{\acute{u}lt}$ de digoxina, respectivamente. Se pueden requerir dosis más bajas de fármacos que son sustratos de P-gp (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina).

Sustratos de CYP2D6

La administración concomitante con metoprolol, un sustrato de CYP2D6, produjo un aumento de 1,5 y 2,1 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de metoprolol, respectivamente. Se pueden requerir dosis más bajas de fármacos que sean sustratos de CYP2D6. Estos incluyen ciertos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, p. ej., nortriptilina, amitriptilina e imipramina) y fenotiazinas.

3.3.2 Fármaco/Alimento

Cerdelga se puede administrar con o sin alimentos. Se debe evitar el consumo de pomelo o su jugo.

3.3.3 Incompatibilidades farmacéuticas

Se desconocen.

3.3.4 Fármaco/Pruebas de laboratorio

Se desconocen.

3.4 Embarazo y Lactancia

3.4.1 Embarazo

No se han realizado estudios clínicos sobre el uso de Cerdelga en mujeres embarazadas. Se observó transferencia placentaria de cantidades trazas de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CERDELGA CÁPSULAS 84 mg

eliglustat y sus metabolitos en ratas (ver Sección 8.2.4, Toxicología). Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. Como una medida preventiva, se recomienda evitar el uso de Cerdelga durante el embarazo.

3.4.2 Trabajo de parto y Parto

No se dispone de información sobre el uso durante el trabajo de parto y el parto.

3.4.3 Lactancia

Se desconoce si eliglustat se excreta en la leche humana. En ratas, se observó excreción de cantidades trazas de eliglustat y/o sus materiales relacionados en la leche. Se debe tomar una decisión si se discontinúa el amamantamiento o se discontinúa/abstiene la terapia con Cerdelga, teniendo en cuenta el beneficio del amamantamiento para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

3.5 Uso en Poblaciones Específicas

3.5.1 Uso Geriátrico

Un número limitado de pacientes mayores de 65 años de edad se reclutaron en los estudios clínicos. No se encontraron diferencias significativas en los perfiles de eficacia y seguridad de los pacientes mayores y los más jóvenes.

3.5.2 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Cerdelga en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

3.5.3 Uso en Pacientes con Alteración Hepática

Cerdelga no se ha estudiado en pacientes con alteración hepática.

3.5.4 Uso en Pacientes con Alteración Renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal leve. Cerdelga no se ha estudiado en pacientes con deterioro renal moderado a severo o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg**

enfermedad renal en etapa terminal. No se recomienda el uso de Cerdelga en estos pacientes.

3.5.5 Uso en Metabolizadores Ultra-rápidos (URM) e Indeterminados

Cerdelga 84 mg no se debe utilizar en pacientes que son metabolizadores ultra-rápidos (URM) o indeterminados de CYP2D6. Los pacientes que son URMs pueden no alcanzar concentraciones adecuadas para obtener un efecto terapéutico. Para URMs no se pueden entregar recomendaciones de dosis.

3.5.6 Uso en Metabolizadores Lentos (PM)

No se ha estudiado la dosis de Cerdelga 84 mg una vez al día en PMs; sin embargo, las exposiciones sistémicas previstas en estos pacientes se encuentran dentro del rango de las observadas en estudios clínicos.

4. EVENTOS ADVERSOS**Resumen del perfil de seguridad**

La mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias. La reacción adversa reportada más comúnmente con Cerdelga es diarrea, en aproximadamente 6 % de los pacientes. Menos del 2 % de los pacientes que recibieron Cerdelga discontinuaron el tratamiento en forma permanente debido a cualquier reacción adversa.

Lista tabulada de reacciones adversas

El perfil general de reacciones adversas de Cerdelga se basa en los resultados agrupados de los períodos de análisis primario de dos estudios pivotaes fase 3 (ENGAGE y ENCORE) y un estudio fase 2 de 4 años (Estudio 304), con un total de 152 pacientes que recibieron eliglustat durante una mediana de tratamiento de 51,9 semanas (rango 0,1 a 210,9 semanas) y entre las edades de 16 a 69 años.

Las reacciones adversas se clasifican por sistema órgano clase y la frecuencia ([muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$)]). Todas las reacciones adversas reportadas en > 2 % de los pacientes se presentan en la Tabla 1. Dentro de cada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg**

grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Tabla 1: Reacciones Adversas que ocurren con Cerdelga en > 2 % de los pacientes en los períodos de análisis primario de los estudios pivotaes (ENGAGE y ENCORE) y el período de 4 años del estudio 304

Trastornos del sistema nervioso		
	Común	Cefalea*
Trastornos gastrointestinales		
	Común	Náuseas, Diarrea*, Dolor abdominal*, Flatulencia
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		
	Común	Artralgia
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración		
	Común	Fatiga

*La incidencia de la reacción adversa fue la misma o mayor con placebo que con Cerdelga en el estudio pivotal controlado con placebo ENGAGE.

5. SOBREDOSIS

La concentración plasmática más alta de eliglustat presentada a la fecha ocurrió en un estudio fase 1 de escalamiento de dosis única en sujetos sanos, en un sujeto que recibió una dosis equivalente a aproximadamente 21 veces la dosis recomendada para pacientes con GD1. Al momento de la concentración plasmática más alta (59 veces más alta que las condiciones terapéuticas normales), el sujeto presentó vértigo marcado por desequilibrio, hipotensión, bradicardia, náuseas y vómitos.

En el evento de una sobredosis aguda, el paciente debe ser observado cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático y atención de apoyo.

6. ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

Cerdelga no se ha asociado con dependencia y es improbable que tenga potencial para abuso del fármaco.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg****7. FARMACOLOGÍA CLÍNICA****7.1 Farmacodinámica**

La enfermedad de Gaucher es causada por una deficiencia de la enzima lisosomal, β -glucosidasa ácida, que produce la acumulación de su principal sustrato natural, la glucosilceramida (GL-1), en las células de Gaucher, especialmente en el hígado, bazo y médula ósea. Cerdelga es un inhibidor potente y específico de la glucosilceramida sintasa y actúa como una terapia de reducción de sustrato (SRT) para GD1. El objetivo de este enfoque es reducir la tasa de síntesis de GL-1 para equiparar su tasa deteriorada de catabolismo en pacientes con GD1, previniendo así la acumulación de GL-1 y aliviando las manifestaciones clínicas.

En estudios clínicos en pacientes con GD1 naïve a tratamiento, los niveles plasmáticos de GL-1 estaban elevados en la mayoría de estos pacientes y disminuyeron con el tratamiento con Cerdelga. Adicionalmente, en un estudio clínico en pacientes con GD1 estabilizados con terapia de reemplazo enzimático (ERT) (es decir, habiendo alcanzado ya los objetivos terapéuticos con ERT previo al inicio de tratamiento con Cerdelga), los niveles plasmáticos de GL-1 estaban normales en la mayoría de los pacientes y disminuyeron con el tratamiento con Cerdelga.

Evaluación electrocardiográfica

No se observó un efecto clínicamente significativo de prolongación del QTc por Cerdelga para dosis únicas de hasta 675 mg.

El intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca utilizando la corrección de Fridericia (QTcF) se evaluó en un estudio aleatorizado, cruzado placebo y fármaco activo (moxifloxacino 400 mg) controlado, de dosis única, en 47 sujetos sanos. En este estudio con capacidad demostrada para detectar efectos pequeños, el límite superior del intervalo de confianza de un lado, de 95 % para el QTcF más amplio,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg**

ajustado con placebo y corregido para el estado basal, estuvo bajo 10 mseg, el umbral de preocupación regulatoria.

Si bien no hubo efectos aparentes en la frecuencia cardíaca, se observaron aumentos relacionados con la concentración para el cambio corregido para placebo desde el estado basal en los intervalos PR, QRS y QTc. Basado en el modelo PK/PD, se espera que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces la $C_{m\acute{a}x}$ humana prevista causen aumentos medios (límite superior del intervalo de confianza de 95 %) en los intervalos PR, QRS y QTcF de 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) y 12,3 (14,2) mseg, respectivamente.

7.2 Farmacocinética**7.2.1 Características Generales de la Sustancia Activa****Absorción**

La mediana de tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ocurre entre 1,5 y 3 horas después de la administración de la dosis, con baja biodisponibilidad oral (< 5 %) debido a un significativo metabolismo de primer paso. Eliglustat es un sustrato del transportador de salida P-gp. Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de eliglustat. Después de dosis repetidas de Cerdelga 84 mg dos veces al día, la concentración plasmática en estado estable se alcanzó a los 4 días, con una razón de acumulación de 3 veces o menos.

Distribución

Eliglustat se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas (76 a 83 %) sin partición significativa de la célula sanguínea. El volumen de distribución fue de 816 L después de la administración intravenosa (IV) de una dosis única de 42 mg, lo que sugiere una amplia distribución a los tejidos. Estudios no clínicos demostraron una amplia distribución de eliglustat a los tejidos. Estudios no-clínicos demostraron una amplia distribución de eliglustat a los tejidos, incluyendo la médula ósea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CERDELGA CÁPSULAS 84 mg

Metabolismo

Eliglustat se metaboliza extensamente con una alta depuración, principalmente por CYP2D6 y, en menor extensión por CYP3A4. Las vías metabólicas primarias de eliglustat implican una oxidación secuencial de la porción octanoilo, seguida de la oxidación de la porción 2,3-dihidro-1,4-benzodioxano, o una combinación de las dos vías, produciendo múltiples metabolitos oxidativos. No se espera que algún metabolito contribuya a la actividad farmacológica de CERDELGA.

Eliminación

Después de la administración oral, la mayor parte de la dosis administrada se excreta en la orina (41,8 %) y las heces (51,4 %), principalmente como metabolitos, con menos del 1 % del fármaco sin cambios. Después de la administración IV de una dosis única de 42 mg, la depuración corporal total de eliglustat fue de 86 L/h. Después de dosis orales repetidas de Cerdelga 84 mg dos veces al día, la vida media de eliminación de eliglustat es aproximadamente 4 - 7 horas en no-PMs y 9 horas en PMs.

7.2.2 Características en Pacientes

El análisis farmacocinético de población muestra que el fenotipo predicho CYP2D6 basado en el genotipo es el factor más importante que afecta la variabilidad farmacocinética. Los individuos con un fenotipo predicho de metabolizador CYP2D6 lento (aproximadamente 5 a 10 % de la población) exhiben concentraciones más altas de eliglustat que los metabolizadores CYP2D6 intermedios o rápidos.

Basado en el análisis farmacocinético de población, el género, peso corporal, edad y raza tenían un impacto limitado o nulo en la farmacocinética de eliglustat.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg****8. NO CLÍNICA****8.1 Farmacología No Clínica**

Cerdelga inhibe la glucosilceramida sintasa con una CI_{50} *in vitro* de aproximadamente 10 ng/mL en tanto los microsomas como las células humanas intactas. *In vivo*, Cerdelga disminuyó significativamente los niveles de GL-1 en tejidos periféricos de ratas y perros normales, y en modelos de ratones de GD1 luego de dosis orales bien toleradas.

8.2 Seguridad No Clínica**8.2.1 Carcinogenicidad**

Cerdelga no fue carcinogénico en bioensayos de carcinogenicidad de vida estándares en ratones o ratas en las dosis más altas evaluadas. Las exposiciones a estas dosis eran aproximadamente 4 veces y 3 veces, respectivamente, más altas que la exposición media a eliglustat prevista en seres humanos.

8.2.2 Mutagenicidad

Cerdelga no fue mutagénico en una batería estándar de pruebas de genotoxicidad.

8.2.3 Alteración de la Fertilidad

En ratas macho maduras, no se observaron efectos en los parámetros espermáticos en dosis bien toleradas. Se observó inhibición reversible de la espermatogénesis con una dosis sistémicamente tóxica en la rata. No se observaron efectos similares sobre la espermatogénesis en un estudio de investigación en el mono, con concentraciones plasmáticas iguales o superiores a las medidas en estudios clínicos en pacientes con GD1.

8.2.4 Toxicología

Los principales órganos objetivo para Cerdelga en los estudios de toxicología son el tracto GI, órganos linfoides, hígado (sólo en rata) y sistema reproductivo (sólo en rata macho). Los efectos de eliglustat en los estudios de toxicología eran

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg**

reversibles y no exhibieron evidencia de toxicidad retardada o recurrente. Los márgenes de seguridad para los estudios crónicos en rata y perro variaron entre 8 veces y 15 veces.

Eliglustat no tuvo efectos sobre el SNC o en las funciones respiratorias. Se observaron efectos cardíacos concentración dependientes en estudios no clínicos: inhibición de los canales iónicos cardíacos humanos, incluyendo potasio, sodio y calcio, a concentraciones ≥ 7 veces la $C_{m\acute{a}x}$ prevista en seres humanos; efectos mediados por los canales iónicos de sodio en un estudio de electrofisiología ex vivo en fibras de Purkinje de perro (7 veces la $C_{m\acute{a}x}$ prevista en seres humanos); y aumentos en los intervalos QRS y PR en estudios de telemetría en perros y de conducción cardíaca en perros anestesiados, con efectos observados a concentraciones 14 veces la $C_{m\acute{a}x}$ prevista en seres humanos.

Se mostró transferencia placentaria de cantidades trazas de eliglustat y sus metabolitos en la rata. A las 2 y 24 horas post-dosis, se detectó 0,034 % y 0,013 % de la dosis etiquetada en tejido fetal, respectivamente.

En dosis tóxicas maternas en ratas, los fetos mostraron una mayor incidencia de ventrículos cerebrales dilatados, número anormal de costillas o vértebras lumbares, y muchos huesos mostraban pobre osificación. El desarrollo embrionario en ratas y conejos no se afectó hasta exposición clínicamente relevante (basado en AUC).

9. ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de Cerdelga se evaluó en tres estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Estudio Fase 3 de Cerdelga en Pacientes con GD1 Naïve a Tratamiento:**Estudio 1 (ENGAGE)**

El estudio 1 era un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de Cerdelga en 40 pacientes con GD1 naïve a tratamiento, de 16 años de edad o mayores (mediana de edad: 30,4 años) con esplenomegalia y anomalías hematológicas preexistentes. Se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg**

requería que los pacientes no hubieron recibido tratamiento con SRT dentro de los 6 meses o ERT dentro de los 9 meses previos a la aleatorización; ninguno de los pacientes del estudio, excepto 5, tenían terapia previa. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al volumen esplénico del estado basal [≤ 20 o > 20 múltiplos del valor normal (MN)] y aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir Cerdelga o placebo para la duración del período de análisis primario ciego de 9 meses. Los pacientes aleatorizados al tratamiento con Cerdelga recibieron una dosis inicial de 42 mg dos veces por día, con un aumento de dosis a 84 mg dos veces por día posible en la semana 4 basado en la concentración plasmática mínima en la semana 2.

El objetivo primario era el porcentaje de cambio en el volumen esplénico (en MN) desde el estado basal a los 9 meses, en comparación con placebo. Los objetivos secundarios eran el cambio absoluto en el nivel de hemoglobina, porcentaje de cambio en el volumen hepático (en MN) y porcentaje de cambio en el recuento de plaquetas desde el estado basal a los 9 meses, comparado con placebo.

En el estado basal, la media de los volúmenes esplénicos eran 12,5 y 13,9 MN en los grupos placebo y Cerdelga, respectivamente, y la media de los volúmenes hepáticos medios eran 1,4 MN para ambos grupos. La media de los niveles de hemoglobina eran 12,8 y 12,1 g/dL, y los recuentos de plaquetas eran 78,5 y 75,1 x 10⁹/L, respectivamente.

Durante el período de análisis primario de 9 meses, Cerdelga demostró mejorías estadísticamente significativas en todos los objetivos primarios y secundarios comparados con placebo, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Cambio desde el Estado Basal al Mes 9 en Pacientes con GD1 Naïve a Tratamiento que Recibieron Tratamiento con Cerdelga en el Estudio 1

	Placebo (n = 20)	Cerdelga (n = 20)	Diferencia (Cerdelga – Placebo) [IC 95 %]	Valor p*
Porcentaje de Cambio en el Volumen Esplénico MN (%)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	<0,0001
Cambio Absoluto en el Nivel de Hemoglobina	-0,54	0,69	1,22	0,0006

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg**

(g/dL)			[0,57; 1,88]	
Porcentaje de Cambio en el Volumen Hepático MN (%)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Porcentaje de Cambio en el Recuento de Plaquetas (%)	-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	<0,0001

MN = múltiplos del valor normal, IC = intervalo de confianza

*Los estimados y el valor p se basan en el modelo ANCOVA que incluye el grupo de tratamiento, el grupo de severidad basal del bazo (≤ 20 MN, > 20 MN) y el valor del parámetro basal.

Durante un período de extensión abierto, los pacientes que continuaron recibiendo Cerdelga (n = 18) mostraron mejorías mayores (cambio desde el estado basal) en el nivel de hemoglobina (1,02 g/dL), recuento de plaquetas (58,16 %), y volúmenes esplénicos y hepáticos (-44,61 % y -11,18 %, respectivamente) después de 18 meses de tratamiento. Todos los pacientes tuvieron una reducción de ≥ 20 % en el volumen esplénico después de 18 meses y la gran mayoría (16/18) de los pacientes alcanzó una reducción de > 30 % en el volumen esplénico.

Después de 9 meses de tratamiento, la infiltración de médula ósea por células de Gaucher, según lo determinado con el puntaje de Carga de Médula Ósea (Bone Marrow Burden [BMB]) (evaluado por RM de columna lumbar y fémur), disminuyó en una media de 1,1 puntos en los pacientes tratados con eliglustat (n = 19), comparado con ningún cambio en los pacientes aleatorizados a placebo (p = 0,0021). Cinco pacientes tratados con eliglustat (26 %) alcanzaron una reducción de al menos 2 puntos en el puntaje BMB después de 9 meses comparado con ninguno en los pacientes tratados con placebo. Después de 18 meses de tratamiento, el puntaje BMB había disminuido en una media de 2,15 puntos (n = 18) y el porcentaje de pacientes tratados con Cerdelga con una reducción significativa de al menos 2 puntos en el puntaje BMB total aumentó a 44 % (n = 8).

Para Densidad Mineral Ósea (BMD) en el Estado Basal, la media (DE) del puntaje T de columna lumbar era -1,07 (0,82) en el grupo eliglustat (n = 17) y -1,12 (1,19) en el grupo placebo (n = 18), ambos en el rango osteopénico. Después de 9

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg**

meses de tratamiento, la media del puntaje T de columna lumbar era -1,03 (0,83) en el grupo eliglustat y -1,22 (1,15) en el grupo placebo ($p = 0,1413$). Después de 18 meses, la media (DE) del puntaje T de BMD de columna lumbar en pacientes tratados con Cerdelga aumentó aún más a -0,91 (0,88) ($n = 15$). En el Estado Basal, la media del puntaje Z de columna lumbar era -1,15 (0,94) y -1,17 (1,18) en los grupos eliglustat ($n = 19$) y placebo ($n = 20$), respectivamente. Después de 9 meses de tratamiento, la media del puntaje Z de columna lumbar era -1,08 (0,92) en el grupo eliglustat y -1,27 (1,15) en el grupo placebo ($p = 0,0604$).

Resultados Clínicos a Largo Plazo en Pacientes Naïve a Tratamiento: Estudio 2 (Estudio 304)

El estudio 2 era un estudio fase 2, multicéntrico, abierto, de brazo único de Cerdelga en pacientes adultos con GD1 naïve a tratamiento. Los pacientes requerían no haber recibido ningún tratamiento con SRT, ERT o corticoesteroides para GD1 dentro de los 12 meses, o bifosfonatos dentro de 3 meses previos al reclutamiento. Se reclutaron veintiséis pacientes, de los cuales 77 % ($p < 0,0001$) cumplieron el objetivo primario a los 12 meses, definido como una respuesta en al menos 2 de 3 parámetros (hemoglobina, plaquetas y bazo) que eran anormales al ingreso en el estudio: un aumento de $\geq 0,5$ g/dL en hemoglobina; un aumento de ≥ 15 % en plaquetas; y/o una reducción de ≥ 15 % en el volumen esplénico total (basado en RM o TC espiral). En la Tabla 3 se muestran los datos a largo plazo de los objetivos viscerales y hematológicos para hasta 19 pacientes que completaron 4 años de tratamiento.

Tabla 3: Cambio desde el estado basal al año 4 en pacientes con GD1 naïve a tratamiento, que recibieron tratamiento con Cerdelga en el Estudio 2

	N	Valor estado basal (media)	Cambio desde el estado basal (media)	Intervalo de confianza 95 %	Valor p
Volumen esplénico	18	17,32 MN	-62,5 %	(-68,3; -56,7)	<0,0001
Nivel de hemoglobina	19	11,30 g/dL	2,27 g/dL	(1,57; 2,97)	<0,0001
Volumen hepático	18	1,70 MN	-28,0 %	(-34,9; -21,2)	<0,0001
Recuento de plaquetas	19	68,68x10 ⁹ /L	95,0 %	(50,7; 139,4)	0,0003

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg**

MN = múltiplos del valor normal

Se observaron mejorías en la infiltración de médula ósea del fémur (evaluado por RM) en la mayoría de los pacientes después de 4 años de tratamiento con eliglustat (n = 19), y la media de la densidad mineral ósea (BMD) de la columna lumbar total había aumentado en 9,9 % g/cm² (n = 15, p = 0,0176). Para la BMD en el estado basal (n = 15), la media (DE) del puntaje T de la columna lumbar estaba en el rango osteopénico, -1,63 (1,07), y alcanzó el rango normal después de 4 años de tratamiento, -0,88 (1,26) (p = 0,0139). En el estado basal, la media (DE) del puntaje Z medio (DE) de la columna lumbar era -1,17 (0,92) y después de 4 años de tratamiento era -0,48 (1,07) (p = 0,0044). La BMD de fémur estaba en el rango normal en el estado basal y mostró poco cambio.

Estudio Fase 3 en Pacientes que Cambian desde Terapia de Reemplazo Enzimático a Cerdelga: Estudio 3 (ENCORE)

El estudio 3 fue un estudio clínico multicéntrico, aleatorio, abierto y controlado con fármaco activo de no inferioridad, que evaluó la seguridad y eficacia de Cerdelga comparado con Cerezyme en 159 pacientes con GD1 tratados (mediana de edad 37,4 años) que habían sido tratados anteriormente con terapia de reemplazo enzimático (≥ 3 años de terapia de reemplazo enzimático, en dosis de 30-130 U/kg/mes en al menos 6 de los 9 meses previos) y que cumplieron con los objetivos terapéuticos pre-especificados en el estado basal. Los pacientes se randomizaron en proporción 2:1 para recibir Cerdelga o Cerezyme por la duración del período de análisis primario de 12 meses. Los pacientes aleatorizados a tratamiento con Cerdelga recibieron unas dosis iniciales de 42 mg BID, con aumentos de dosis a 84 mg BID y 127 mg BID posibles en las semanas 4 y 8 basado en las concentraciones plasmáticas mínimas de Cerdelga en las semanas 2 y 6, respectivamente.

En el estado basal, la media de los volúmenes esplénicos eran 2,6 y 3,2 MN en los grupos de Cerezyme y Cerdelga, respectivamente, y los volúmenes hepáticos eran 0,9 MN en ambos grupos. La media de los niveles de hemoglobina eran 13,8 y 13,6 g/dL, y los recuentos de plaquetas eran 192 y 207 x 10⁹/L, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg**

El objetivo primario compuesto requirió estabilidad en todos los dominios de los cuatro componentes (nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas, volumen hepático y volumen esplénico) basado en los cambios entre el estado basal y los 12 meses. La estabilidad se definió por los siguientes umbrales de cambio pre-especificados: nivel de hemoglobina con disminución $< 1,5$ g/dL, recuento de plaquetas con disminución < 25 %, volumen hepático con aumento < 20 % y volumen esplénico con aumento < 25 %. Los porcentajes de pacientes que cumplieron con los criterios para estabilidad en los componentes individuales del objetivo compuesto se evaluaron como objetivos de eficacia secundarios.

Cerdelga cumplió con los criterios para ser declarado no inferior a Cerezyme en el mantenimiento de la estabilidad del paciente. Después de 12 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes que cumplieron con el objetivo primario compuesto fue 84,8 % para el grupo Cerdelga comparado con 93,6 % para el grupo Cerezyme. El límite más bajo del IC 95 % de la diferencia de 8,8 %, -17,6%, estuvo dentro del margen de no inferioridad de -25 % pre-especificado. En el mes 12, los porcentajes de pacientes con Cerdelga y Cerezyme, respectivamente, que cumplieron con los criterios de estabilidad para los componentes individuales del objetivo compuesto fueron: 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 que no cumplieron con los criterios de estabilidad para los componentes individuales, 12 de 15 pacientes Cerdelga y 3 de 3 pacientes Cerezyme permanecieron dentro de los objetivos terapéuticos para GD1.

La media de cambios desde el estado basal en los parámetros hematológicos y viscerales hasta los 12 meses de tratamiento se muestra en la Tabla 4. No hubo diferencias clínicamente significativas entre los grupos para ninguno de los cuatro parámetros.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CERDELGA CÁPSULAS 84 mg****Tabla 4: Cambios Medios desde el Estado Basal al Mes 12 en Pacientes con GD1 que Cambiaron a Cerdelga en el Estudio 3**

	Cerezyme (N = 47) Media [IC 95 %]	Cerdelga (N = 99) Media [IC 95 %]
Porcentaje de Cambio en el Volumen Esplénico MN (%)*	-3,01 [-7,47; 1,06]	-6,17 [-9,17; -2,93]
Cambio Absoluto en el Nivel de Hemoglobina (g/dL)	0,038 [-0,14; 0,25]	-0,21 [-0,36; -0,08]
Porcentaje de Cambio en el Volumen Hepático MN (%)	3,57 [0,43; 5,83]	1,78 [0,13; 3,86]
Porcentaje de Cambio en el Recuento de Plaquetas (%)	2,93 [-2,25; 7,52]	3,79 [0,55; 7,31]

MN = múltiplos del valor normal, IC = intervalo de confianza

*Excluye pacientes con una esplenectomía total.

Durante un período de extensión abierto, el porcentaje de pacientes que cumplieron con el objetivo de estabilidad compuesto se mantuvo en 87,4 % después de 24 meses de tratamiento con Cerdelga. Los parámetros de volumen esplénico, volumen hepático, niveles de hemoglobina y recuento de plaquetas de enfermedad individual se mantuvieron estables durante los 24 meses.

En el estado basal, la BMD media de columna lumbar y fémur estaban en el rango normal y los puntajes medios de BMB estaban en el rango moderadamente afectado para ambos grupos de tratamiento. Después de 12 meses de tratamiento, los cambios medios en los puntajes de BMD y BMB fueron similares tanto para el grupo de tratamiento de Cerdelga como de Cerezyme, y no fueron significativamente diferentes del estado basal.

10. PRESENTACIÓN**10.1 Concentraciones disponibles**

84 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CERDELGA CÁPSULAS 84 mg

10.2 Naturaleza y contenido del envase

Cápsulas duras suministradas en un envase tipo blister.

10.3 Precauciones de almacenamiento

Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.

10.4 Vida útil

36 meses

10.5 Condiciones especiales de manipulación

Ninguna

Fabricado por:

Genzyme Ireland, Ltd.
IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road
Waterford, Irlanda

Importado por:

Laboratorio Genzyme Chile Ltda.
Av. Presidente Riesco 5435, piso 2, of. 202
Las Condes
Santiago, Chile