

**CERDELGA 84 mg**

Eliglustat

**Cápsulas de gelatina dura****Descripción****Forma farmacéutica**

Cerdelga se suministra en cápsulas duras de 84 mg. Cada cápsula de Cerdelga (eliglustat) de 84 mg equivale a 100 mg de tartrato de eliglustat (sal de hemitartrato).

**Vía de administración**

Oral

**Declaración de esterilidad**

No estéril

**INDICACIÓN TERAPÉUTICA**

Cerdelga (eliglustat) está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6.

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN****General**

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

La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día en MI y MR de CYP2D6. La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML de CYP2D6.

Cerdelga debe tomarse por vía oral, con o sin alimentos. Las cápsulas se deben consumir enteras, preferentemente con agua, y no se deben triturar, disolver ni abrir. Si se omite una dosis de Cerdelga, debe tomarse la dosis recetada en el siguiente horario estipulado y no debe duplicarse la próxima dosis.

**Uso en poblaciones especiales*****Uso geriátrico***

En los ensayos clínicos, se inscribió a un número limitado de pacientes mayores de 65 años de edad. No se hallaron diferencias significativas en los perfiles de eficacia y seguridad de los pacientes mayores y los más jóvenes.

***Uso pediátrico***

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

**Uso en pacientes con deterioro de la función hepática**

Cerdelga está contraindicado en pacientes MI o ML de CYP2D6 con algún grado de deterioro de la función hepática y en MR con deterioro de la función hepática moderada (Child Pugh Clase B) o severa (Child–Pugh Clase C). (Consulte las Secciones *Interacciones y farmacocinética*).

En MR de CYP2D6 con deterioro leve de la función hepática (Child–Pugh Clase A), no se requiere de ajuste de dosis y la dosis recomendada es 84mg dos veces al día (Consulte la Sección *Farmacocinética*).

Cerdelga está contraindicado en MR de CYP2D6 con deterioro leve de la función hepática que toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6. En pacientes MR de CYP2D6 con deterioro leve de la función hepática que toman un inhibidor débil de CYP2D6 o un inhibidor fuerte, moderado o débil de CYP3A, debe considerarse una dosis de 84mg una vez al día. (Consulte las Secciones *Contraindicaciones y Farmacocinética*).

**Uso en pacientes con deterioro de la función renal**

En MR de CYP2D6 con deterioro leve, moderado o severo de la función renal no se requiere ajuste de dosis y la dosis recomendada de eliglustat es 84mg dos veces al día (Consulte la Sección *Farmacocinética*)

Cerdelga no es recomendado en pacientes MR de CYP2D6 con ESRD (Consulte las Secciones *Advertencias y Farmacocinética*)

Cerdelga no es recomendado en pacientes MI o ML con deterioro leve, moderado o severo de la función renal o ESRD (Consulte las Secciones *Advertencias y Farmacocinética*)

**Uso en metabolizadores ultrarrápidos (MUR) e indeterminados**

Cerdelga 84 mg no debe utilizarse en pacientes que sean MUR o indeterminados de CYP2D6. Los pacientes que sean MUR podrían no lograr concentraciones adecuadas para obtener un efecto terapéutico. No pueden realizarse recomendaciones de dosis para MUR.

**Uso en metabolizadores lentos (ML)**

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

**CONTRAINDICACIONES**

CERDELGA está contraindicado en pacientes (todos los tipos de metabolizadores del CYP2D6) con:

- Hipersensibilidad a este medicamento o a cualquier ingrediente de la fórmula o componente del envase.
- Problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

CERDELGA está contraindicado en los siguientes pacientes según su estado de metabolizador del CYP2D6 debido al riesgo de un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de eliglustat, lo que puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas por la prolongación de los intervalos cardíacos PR, QTc y/o QRS”.

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte

de CYP3A. El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat (consulte la Sección *Advertencias*).

Se dispone de datos limitados o nulos para MI o ML con algún grado de deterioro de la función hepática; el uso de Cerdelga en estos pacientes está contraindicado debido a que es la vía metabólica de eliminación predominante. (Consulte las secciones *Posología y administración*, y *Farmacocinética*).

Debido al incremento significativo de las concentraciones plasmáticas, Cerdelga está contraindicado en MR de CYP2D6 con un deterioro moderado o severo de la función hepática y en MR con un deterioro leve de la función hepática que toma un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 (Consulte las secciones *Posología y administración*, y *Farmacocinética*).

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

### Interacciones farmacológicas

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y 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 ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. En esas condiciones se ven afectadas las dos vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat y se prevén concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat (consulte la Sección *Interacciones*). Aunque no se vieron aumentos significativos en el intervalo QT/QTc en un estudio exhaustivo (Thorough QT, TQT) en voluntarios sanos (consulte la Sección *Farmacodinámica, Evaluación electrocardiográfica*), de acuerdo con el modelado de farmacocinética/farmacodinámica (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD), se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la C<sub>máx</sub> humana prevista causarán aumentos leves de los intervalos PR, QRS y QTc.

Para obtener información sobre el uso de Cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 o CYP3A, consulte la Sección *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 eficacia terapéutica de Cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante (consulte la Sección *Interacciones*).

### Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes

Durante los ensayos clínicos no se estudió el uso de Cerdelga en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes. Dado que se prevé que Cerdelga cause aumentos leves de los intervalos en el ECG con concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat, debe evitarse el uso de Cerdelga en pacientes con enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio reciente, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmia ventricular), síndrome de QT largo, y su uso en combinación con medicamentos antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) y la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).

### Pacientes con deterioro de la función hepática y renal

El uso concomitante de Cerdelga con inhibidores del CYP2D6 o CYP3A4 en pacientes MR de CYP2D6 con leve deterioro de la función hepática pueden resultar en una elevación de las concentraciones plasmáticas de eliglustat, la magnitud del efecto depende de la enzima inhibida y la potencia del inhibidor. En MR de CYP2D6 con leve deterioro de la función hepática que toman un inhibidor débil de CYP2D6 o un inhibidor fuerte, moderado o débil

de CYP3A, una dosis de eliglustat de 84mg una vez al día debería ser considerado. (Consulte las secciones *Posología y administración*, y *Farmacocinética*).

Se dispone de datos limitados o nulos en MR, MI o ML de CYP2D6 con enfermedad renal en etapa terminal (end-stage renal disease, ESRD) y en MI o ML de CYP2D6 con deterioro leve, moderado o severo de la función renal; el uso de Cerdelga en esos pacientes no es recomendado (Consulte las secciones *Posología y administración*, y *Farmacocinética*).

#### Monitorización de la respuesta clínica

Algunos pacientes sin tratamiento previo mostraron una reducción menor del 20% del volumen del bazo (resultados sub-óptimos) después de 9 meses de tratamiento (ver sección 5.1). Estos pacientes deben ser evaluados para sucesivas mejoras o considerarse otra modalidad alternativa de tratamiento.

Para aquellos pacientes con enfermedad estabilizada que cambien a tratamiento con eliglustat desde la terapia de reemplazo enzimático, se debe evaluar la progresión de la enfermedad (por ejemplo, después de 6 meses y de forma regular posteriormente), para todos los aspectos de la enfermedad para evaluar su estabilización. En los pacientes individuales con una respuesta subóptima, se debe considerar la reinstauración de la terapia de reemplazo enzimático o una modalidad alternativa de tratamiento.

#### Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## INTERACCIONES

### **Posibles efectos de otros fármacos en Cerdelga**

Cerdelga es metabolizado principalmente por CYP2D6 y, en menor medida, por CYP3A4. Cerdelga también es un sustrato del transportador de salida glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp).

Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A (consulte la Sección *Contraindicaciones*). El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

### ***Inhibidores de CYP2D6***

*En MI y MR:*

Después de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con paroxetina, un inhibidor fuerte de CYP2D6, provocó un aumento 7,3 y 8,9 veces superior en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{0-12}$  de eliglustat, respectivamente. Debe considerarse 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 MI y MR.

Con dosis de Cerdelga de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP2D6 (p. ej., duloxetina, terbinafina) aumentará la exposición a eliglustat hasta 4 veces aproximadamente. Se debe proceder con cautela con los inhibidores moderados de CYP2D6 en MI y MR.

En MR con deterioro leve de la función hepática: Consulte la sección *Posología y administración*

En MR con deterioro moderado o severo de la función hepática: Consulte la sección *Contraindicaciones*

### ***Inhibidores de CYP3A***

*En MI y MR:*

Luego de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A y P-gp, provocó aumentos de 3,8 y 4,3 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{0-12}$  de eliglustat, respectivamente; se esperarían efectos similares con 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 proceder con cautela con los inhibidores fuertes y moderados de CYP3A en MI y MR.

En MR con deterioro leve de la función hepática: Consulte la sección *Posología y administración*

En MR con deterioro moderado o severo de la función hepática: Consulte la sección *Contraindicaciones*

*En ML:*

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A aumentará 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 ML.

Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A aumentará 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 ML.

Se debe proceder con cautela con los inhibidores débiles de CYP3A (p. ej., amlopidina, cilostazol, fluvoxamina, goldenseal, isoniazid, ranitidina, ranolazina) en ML.

### ***Inhibidores de CYP2D6 utilizados simultáneamente con inhibidores de CYP3A***

*En MI y MR:*

Con una dosis de eliglustat de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP2D6 e inhibidores fuertes o moderados de CYP3A aumentará 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 MI y MR.

*En todos los pacientes:*

Los productos con toronja (pomelo) contienen uno o más componentes que inhiben CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

### ***Sustancias que pueden disminuir la exposición a eliglustat***

#### ***Inductores potentes de CYP3A***

Tras dosis repetidas de 127mg de eliglustat dos veces al día en no ML (metabolizadores lentos), la administración concomitante una vez al día de dosis repetidas de 600mg rifampicina (un inductor fuerte de CYP3A, así como del transportador de eflujo P-gp) dio lugar a una disminución de cerca del 85 % en la exposición a eliglustat. Tras dosis repetidas

de eliglustat 84mg dos veces al día en pacientes ML, la administración concomitante de dosis repetidas de rifampicina 600mg una vez al día resultó en una reducción aproximada del 95 % a la exposición con eliglustat. No se recomienda la administración concomitante de Cerdelga con inductores potentes de CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) en ML, MI y MR.

### **Posibles efectos de Cerdelga en 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, derivó en aumentos de 1,7 y 1,5 veces de la  $C_{máx}$  y el  $AUC_{últ}$  de digoxina, respectivamente. Pueden requerirse 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, derivó en aumentos de 1,5 y 2,1 veces de la  $C_{máx}$  y el AUC de metoprolol, respectivamente. Es posible que se requieran dosis más bajas de fármacos que sean sustratos de CYP2D6. Estos incluyen determinados antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, p. ej., nortriptilina, amitriptilina e imipramina) y fenotiazinas.

### **Interacción entre el fármaco y los alimentos**

Cerdelga puede administrarse con o sin alimentos. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

## **EMBARAZO**

No se han realizado estudios clínicos sobre el uso de Cerdelga en mujeres embarazadas. Se observó transferencia placentaria de cantidades en traza de eliglustat y sus metabolitos en ratas (consulte la Sección *Toxicología*). Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. Como medida preventiva, se recomienda evitar el uso de Cerdelga durante el embarazo.

### **Trabajo de parto y parto**

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

## **LACTANCIA**

Se desconoce si eliglustat se excreta en la leche humana. En ratas, se observó excreción de cantidades en trazas de eliglustat o sus materiales relacionados en la leche. Habrá que decidir si se interrumpe el amamantamiento o se suspende/descarta la terapia con Cerdelga, teniendo en cuenta el beneficio del amamantamiento para el hijo y el beneficio de la terapia para la mujer.

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR UN VEHÍCULO O REALIZAR OTRAS TAREAS PELIGROSAS**

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

## **EVENTOS ADVERSOS**

Internal	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
----------	---------------------------------

## Ensayos clínicos

### Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias. La reacción adversa informada más habitualmente con Cerdelga es dispepsia, en aproximadamente el 6 % de los pacientes. Alrededor del 2 % de los pacientes que recibieron Cerdelga en los estudios clínicos interrumpieron el tratamiento en forma permanente debido a una reacción adversa.

### Lista tabulada de reacciones adversas

El perfil general de reacciones adversas de Cerdelga se basa en la exposición al tratamiento de 1400 pacientes por año y los resultados combinados de los períodos de análisis primario y períodos de extensión de dos estudios fundamentales de fase 3 (ENGAGE y ENCORE), un estudio de 8 años de fase 2 (Estudio 304), y soportado en un estudio fase 3b (EDGE).

En estos cuatro estudios, un total de 393 pacientes entre las edades de 16 y 75 años, recibieron eliglustat durante una mediana de 3,5 años de tratamiento (hasta 9,3 años).

Las reacciones adversas se clasifican según la clase de órgano o sistema y la frecuencia [muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ )]. Todas las reacciones adversas informadas en  $> 2$  % de los pacientes se presentan en el Cuadro 1. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Cuadro 1: Reacciones adversas que se produjeron con Cerdelga en  $> 2$  % de los pacientes en los estudios fundamentales (ENGAGE y ENCORE), en el estudio fase 2 (estudio 304) y en el estudio de soporte fase 3b (EDGE)**

	Habitual
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Dolor de cabeza*, Mareo*
<b>Trastornos cardiacos</b>	Palpitaciones
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Irritación de garganta, tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dispepsia, Dolor abdominal superior*, diarrea*, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, gastritis, disfagia, vómitos*, boca seca, flatulencia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Piel seca, urticaria*
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia, dolor en las extremidades*, dolor de espalda
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b>	Fatiga

\*La incidencia de la reacción adversa fue igual o más alta con placebo que con Cerdelga en el estudio fundamental controlado con placebo ENGAGE.

## Postcomercialización

Se informó la siguiente reacción adversa adicional durante el uso posterior a la aprobación de Cerdelga. La reacción adversa se deriva de informes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es “desconocida” (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

- Tos

## **SOBREDOSIS**

### **Signos y síntomas**

La concentración plasmática más alta de eliglustat experimentada hasta la fecha ocurrió en un estudio de fase 1 de dosis únicas, con aumento escalonado de dosis, en sujetos sanos, en un sujeto que recibió una dosis equivalente a aproximadamente 21 veces la dosis recomendada para pacientes con EG1. Al momento de la concentración plasmática más alta (59 veces más alta que las condiciones terapéuticas normales), el sujeto experimentó mareo marcado por falta de equilibrio, hipotensión, bradicardia, náuseas y vómitos.

### **Manejo de una sobredosis**

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

## **INTERFERENCIA CON LAS PRUEBAS DE LABORATORIO Y DE DIAGNOSTICO**

Se desconocen

## **ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO**

Cerdelga no se ha asociado con dependencia y es improbable que se produzca abuso farmacológico.

## **FARMACODINAMIA**

La enfermedad de Gaucher es provocada por una deficiencia de la enzima lisosómica,  $\beta$ -glucosidasa ácida, que produce una acumulación de su sustrato natural principal, la glucosilceramida (GL-1), en las células de Gaucher, especialmente en el hígado, el bazo y la médula ósea. Cerdelga es un inhibidor potente y específico de la sintasa de glucosilceramida y actúa como terapia de reducción de sustratos (TRS) para la EG1. El objetivo de este abordaje es reducir la tasa de síntesis de la GL-1 para equiparar a su tasa deteriorada de catabolismo en pacientes con EG1, evitando así la acumulación de GL-1 y aliviando las manifestaciones clínicas.

En ensayos clínicos en pacientes con EG1 sin tratamiento previo, los niveles plasmáticos de GL-1 fueron elevados en la mayoría de estos pacientes y disminuyeron con el tratamiento con Cerdelga. Asimismo, en un ensayo clínico en pacientes con EG1 estabilizados con terapia de reemplazo enzimático (TRE) (es decir, ya han logrado objetivos terapéuticos con TRE antes de iniciar el tratamiento con Cerdelga), los niveles plasmáticos de GL-1 fueron 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 con dosis únicas de hasta 675 mg.

El intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca con la corrección de Fridericia (QTcF) se evaluó en un estudio aleatorizado, de dosis únicas, con cruzamiento controlado con placebo y fármaco activo (moxifloxacina 400 mg) en 47 sujetos sanos. En este ensayo con capacidad demostrada para detectar efectos pequeños, el límite superior del intervalo de confianza unilateral de 95 % para el QTcF más grande, ajustado con placebo y corregido para el valor inicial, estuvo por debajo de 10 ms, el umbral de interés regulador.

Si bien no hubo efectos aparentes en la frecuencia cardíaca, se observaron aumentos relacionados con la concentración en el cambio con respecto al inicio, corregido para

Internal	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
----------	---------------------------------

placebo, de los intervalos PR, QRS y QTc. De acuerdo con el modelado de PK/PD, se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la  $C_{máx}$  humana prevista causarán aumentos medios (límite superior del intervalo de confianza del 95 %) en los intervalos PR, QRS y QTcF de 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) y 12,3 (14,2) ms, respectivamente.

### **Eficacia clínica/ ensayos clínicos**

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

#### **Estudio de fase 3 de Cerdelga en pacientes con EG1 sin tratamiento previo:**

##### **Ensayo 1 (ENGAGE)**

El Ensayo 1 fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de Cerdelga en 40 pacientes con EG1 sin tratamiento previo, de 16 años de edad o más (mediana: 30,4 años) con esplenomegalia y alteraciones hematológicas preexistentes. Los pacientes no debían haber recibido tratamiento con una TRS en los últimos 6 meses ni TRE en los últimos 9 meses previos a la aleatorización; ninguno de los pacientes del estudio, excepto 5, había recibido terapia previa. Los pacientes fueron estratificados según el volumen esplénico inicial [ $\leq 20$  o  $> 20$  múltiplos del valor normal (múltiples of normal, MN)] y aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir Cerdelga o placebo durante el período de análisis primario a 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 la dosis a 84 mg dos veces por día posible en la semana 4 según la concentración plasmática mínima en la semana 2.

El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual en el volumen esplénico (en MN) desde el inicio hasta 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 hasta los 9 meses, en comparación con el placebo.

En el inicio, los volúmenes esplénicos medios eran de 12,5 y 13,9 MN en los grupos de placebo y Cerdelga, respectivamente, y los volúmenes hepáticos medios eran de 1,4 MN en ambos grupos. Los niveles medios de hemoglobina eran de 12,8 y 12,1 g/dl, y los recuentos de plaquetas eran de 78,5 y 75,1  $\times 10^9/L$ , respectivamente.

Durante el período de análisis primario de 9 meses, Cerdelga demostró mejoras estadísticamente significativas en todos los criterios de valoración principales y secundarios en comparación con el placebo, como se muestra en el Cuadro 2.

**Cuadro 2: Cambio desde el inicio hasta el mes 9 en pacientes con EG1 sin tratamiento previo, que recibieron tratamiento con Cerdelga en el Ensayo 1**

	Placebo** (n = 20)	Cerdelga (n = 20)	Diferencia (Cerdelga - Placebo) [IC del 95 %]	Valor de p *
Cambio porcentual en el volumen esplénico MN (%)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	<0,0001
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
Cambio porcentual en el volumen hepático MN (%)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Cambio porcentual 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

\*Las estimaciones y el valor de p se basan en un modelo de ANCOVA que incluye el grupo de tratamiento, el

grupo inicial de gravedad del estado del bazo ( $\leq 20$  MN,  $> 20$  MN) y el valor del parámetro inicial.

\*\* Todos los pacientes recibieron el tratamiento de Cerdelga después del mes 9

Durante un periodo de tratamiento abierto a largo plazo con Cerdelga (Fase de extensión), todos los pacientes con datos completos que continuaron recibiendo Cerdelga demostraron más mejoras a través de la fase de extensión. Los resultados (cambios desde el inicio) después de 18 meses, 30 meses y 4.5 años de exposición de Cerdelga en los siguientes puntos finales fueron: incremento medio del nivel de hemoglobina (1,1 g/dL [n=39], 1,4 g/dL [n=35], y 1,4 g/dL [n=12]), incremento medio del recuento de plaquetas [mm<sup>3</sup>] (58,5% [n=39], 74,6% [n=35], y 86,8% [n=12]), disminución media del volumen esplénico [MN] (46,5% [n=38], 54,2% [n=32], y 65,6% [n=13]) y disminución media del volumen hepático [MN] (13,7% [n=38], 18,5% [n=32], y 23,4 [n=13])

Después de 9 meses de tratamiento, la infiltración de médula ósea por parte de células de Gaucher, según la determinación con el puntaje de carga total de médula ósea (Bone Marrow Surden, BMB) (evaluado por RM de columna lumbar y fémur), disminuyó en una media de 1,1 puntos en pacientes tratados con Cerdelga (n=19), en comparación con la ausencia de cambios en pacientes aleatorizados a placebo (p=0,0021) (n=20). Cinco pacientes tratados con Cerdelga (26 %) alcanzaron una reducción de al menos 2 puntos en el puntaje de BMB después de 9 meses en comparación con ninguno en los pacientes tratados con placebo. Después de 18 y 30 meses de tratamiento, el puntaje de BMB había disminuido en una media de 2,2 puntos (n=18) y 2,7 puntos (n=15) respectivamente para los pacientes inicialmente asignados al azar con Cerdelga, comparado con una disminución media de 1 punto (n=20) y 0,8 (n=16) en aquellos inicialmente asignados al azar con el placebo.

En cuanto a la densidad mineral ósea (Bone Mineral Density, BMD) al inicio, el puntaje T medio (DE) de columna lumbar era de -1,07 (0,82) en el grupo de Cerdelga (n=17) y de -1,12 (1,19) en el grupo de placebo (n=18), ambos en el rango osteopénico. Después de 9 meses de tratamiento, el puntaje T medio de columna lumbar fue de -1,03 (0,83) en el grupo de Cerdelga y de -1,22 (1,15) en el grupo de placebo (p=0,1413). Después de 18 meses de tratamiento con Cerdelga en una fase abierta de extensión, el puntaje T medio (DE) de BMD de columna lumbar incremento desde -1,14 (1,0118) al inicio (n=34) a -0,918 (1,1601) (n=33) en el rango normal. Después de 30 meses y 4,5 años de tratamiento el puntaje T aumento aún más a -0,722 (1,1250) (n=27) y -0,533 (0,8031) (n=9), respectivamente. Al inicio, el puntaje Z medio de columna lumbar era de -1,15 (0,94) y -1,17 (1,18) en los grupos de Cerdelga (n=19) y de placebo (n=20), respectivamente. Después de 9 meses de tratamiento, el puntaje Z medio de columna lumbar fue de -1,08 (0,92) en el grupo de Cerdelga y de -1,27 (1,15) en el grupo de placebo (p = 0,0604). Después de 18 y 30 meses de tratamiento con Cerdelga en fase abierta de extensión, el puntaje Z medio en todos los pacientes incremento de -1,208 (1,0546) en el inicio (n=38) a -0,949 (1,1447) (n=31). Después de 30 meses y 4,5 años, el puntaje Z incremento aún más a -0,761 (1,0760) (n=31) y -0,478 (0,7870) (n=9), respectivamente.

### **Resultados clínicos a largo plazo en pacientes sin tratamiento previo: Ensayo 2 (Estudio 304)**

El Ensayo 2 fue un estudio de fase 2, multicéntrico, abierto y brazo único sobre el uso de Cerdelga en pacientes adultos con EG1 sin tratamiento previo. Los pacientes no debían haber recibido ningún tratamiento con TRS, TRE ni corticoesteroides para la EG1 en los 12 meses previos a la inscripción, ni con bisfosfonatos en los 3 meses previos a la inscripción. Se inscribieron veintiséis pacientes, de los cuales el 77 % (p < 0,0001) cumplió con el criterio de valoración principal a los 12 meses, definido como una respuesta en al menos 2 de 3 parámetros (hemoglobina, plaquetas y bazo) que eran anormales al momento del ingreso en el estudio: un aumento  $\geq 0,5$  g/dl en la hemoglobina; un aumento  $\geq 15$  % en

Internal	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
----------	---------------------------------

las plaquetas; y/o una reducción  $\geq 15\%$  en el volumen esplénico total (basado en RM o TC helicoidal). En el cuadro 3 se muestran los datos a largo plazo sobre criterios de valoración viscerales y hematológicos para hasta 19 pacientes que tuvieron una evaluación final de eficacia en el año 4, y en el cuadro 4 se muestran hasta 16 pacientes que tuvieron una evaluación final de eficacia en el año 8.

**Cuadro 3: Cambio desde el inicio hasta el año 4 en pacientes con EG1 sin tratamiento previo, que recibieron tratamiento con Cerdelga en el Ensayo 2**

	N	Valor inicial (media)	Cambio con respecto al inicio (media)	Desviación estándar	Intervalo de confianza del 95%	Valor de p
Volumen esplénico	18	17,32 MN	-62,5 %	11.63	(-68,3;-56,7)	<0,0001
Nivel de hemoglobina	19	11,30 g/dl	2,27 g/dl	1.45	(1,57; 2,97)	<0,0001
Volumen hepático	18	1,70 MN	-28,0 %	13.80	(-34,9; -21,2)	<0,0001
Recuento de plaquetas	19	68,68x10 <sup>9</sup> /L	95,1%	89.41	(50,7; 139,4)	0,0003

MN = múltiplos del valor normal

**Cuadro 4: Cambio desde el inicio hasta el año 8 en pacientes con EG1 sin tratamiento previo, que recibieron tratamiento con Cerdelga en el Ensayo 2**

	N	Valor inicial (media)	Cambio con respecto al inicio (media)	Desviación estándar
Volumen esplénico	15	17,34 MN	-67,9 %	17.11
Nivel de hemoglobina	16	11,33 g/dl	2,08 g/dL	1.75
Volumen hepático	15	1,60 MN	-31,0 %	13.51
Recuento de plaquetas	16	67,53x10 <sup>9</sup> /L	109,8%	114.73

MN = múltiplos del valor normal

Se observaron mejoras en la infiltración de médula ósea del fémur (evaluado por RM) en la mayoría de los pacientes después de 4 y 8 años de tratamiento con eliglustat. La BMD media de la columna lumbar total aumentó en un 9,9 % g/cm<sup>2</sup> (n=15, p=0,0176) después de 4 años de tratamiento, y en 12,6% (DE 16.56) después de 8 años. Al inicio del estudio el puntaje T medio (DE) de columna lumbar (n=15) 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). Después de 8 años de tratamiento, el puntaje T medio (DE) de columna lumbar incremento a 0,59 (1,294). El puntaje Z medio (DE) de columna lumbar al inicio era de -1,21 (0,948) y después de 4 años de tratamiento fue de -0,48 (1,073) (p = 0,0044). El puntaje Z medio (DE) de columna lumbar fue de -0,29 (1,088) después de 8 años de tratamiento. La BMD de fémur estaba en el rango normal al inicio y mostró poco cambio.

***Estudio de fase 3 en pacientes que pasan de la terapia de reemplazo enzimático a Cerdelga: Ensayo 3 (ENCORE)***

El Ensayo 3 fue un estudio clínico de no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con fármaco activo que evaluó la seguridad y eficacia de Cerdelga comparado con Cerezyme en 159 pacientes con EG1 (mediana de edad: 37,4 años) que habían sido tratados anteriormente con terapia de reemplazo enzimático ( $\geq 3$  años de terapia de reemplazo enzimático, administrada en dosis de 30 a 130 U/kg/mes en al menos 6 de los 9 meses previos) y que cumplieron con los objetivos terapéuticos preespecificados al inicio. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 2:1 a recibir Cerdelga o Cerezyme durante todo el período de análisis primario de 12 meses. Los pacientes aleatorizados al tratamiento con Cerdelga recibieron una dosis inicial de 42 mg dos veces por día, con aumentos de dosis a 84 mg dos veces por día y 127 mg dos veces por día posibles en las semanas 4 y 8 según las concentraciones plasmáticas mínimas de Cerdelga en las semanas 2 y 6, respectivamente.

En el inicio, los volúmenes esplénicos medios eran de 2,6 y 3,2 MN en los grupos de Cerezyme y Cerdelga, respectivamente, y los volúmenes hepáticos eran de 0,9 MN en ambos grupos. Los niveles medios de hemoglobina eran de 13,8 y 13,6 g/dl, y los recuentos de plaquetas eran de 192 y 207 x 10<sup>9</sup>/l, respectivamente.

El criterio de valoración principal compuesto requirió estabilidad en todos los dominios de los cuatro componentes (nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas, volumen hepático y volumen esplénico) según los cambios entre el inicio y los 12 meses. La estabilidad se definió por los siguientes umbrales preespecificados de cambio: 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 de estabilidad en los componentes individuales del criterio de valoración compuesto se evaluaron como criterios de valoración secundarios de eficacia.

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 criterio de valoración principal compuesto fue del 84,8 % para el grupo de Cerdelga en comparación con el 93,6 % para el grupo de Cerezyme. El límite inferior del IC del 95 % de la diferencia de 8,8 %, -17,6%, estuvo dentro del margen preespecificado de no inferioridad de -25 %. En el mes 12, los porcentajes de pacientes que recibían Cerdelga y Cerezyme, respectivamente, que cumplieron con los criterios de estabilidad para los componentes individuales del criterio de valoración 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 en los componentes individuales, 12 de 15 pacientes de Cerdelga y 3 de 3 pacientes de Cerezyme permanecieron dentro de los objetivos terapéuticos para EG1.

Los cambios medios en los parámetros hematológicos y viscerales desde el inicio hasta los 12 meses de tratamiento se presentan en el Cuadro 5. No hubo diferencias importantes a nivel clínico entre los grupos para ninguno de los cuatro parámetros.

Internal	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
----------	---------------------------------

**Cuadro 5: Cambios medios desde el inicio hasta el mes 12 en pacientes con EG1 que pasaron a Cerdelga en el Ensayo 3**

	Cambio medio de Cerezyme (N = 47) ** [IC del 95 %]	Cambio medio de Cerdelga (N = 99) [IC del 95 %]
Cambio porcentual 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]
Cambio porcentual en el volumen hepático MN (%)	3,57 [0,43; 5,83]	1,78 [0,13; 3,86]
Cambio porcentual 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 esplenectomía total.

\*\* Todos los pacientes recibieron el tratamiento de Cerdelga después del mes 12

Durante un periodo de tratamiento abierto a largo plazo con Cerdelga (Fase de extensión), el porcentaje de pacientes con datos completos que cumplieron con el criterio de valoración de estabilidad compuesto se mantuvo en 84,6% (n=136) después de 2 años, 84,4% (n=109) después de 3 años y 91,1% (n=45) después de 4 años. La mayoría de interrupciones en el periodo de extensión fueron debido a la transición comercial del producto desde el año 3 en adelante. Los parámetros individuales de volumen esplénico, volumen hepático, niveles de hemoglobina y recuento de plaquetas de la enfermedad se mantuvieron estables durante los 4 años.

Al inicio, la BMD media de columna lumbar y fémur en el rango normal y los puntajes medios de BMB se encontraban 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 para los grupos de tratamiento con Cerdelga y Cerezyme, y no fueron significativamente diferentes con respecto al inicio. Los puntajes Z y T de la BMD de columna lumbar y fémur se mantuvieron dentro de los rangos normales en pacientes tratados con Cerdelga durante los 4 años.

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción

El tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima se produce en un plazo de 1,5 a 3 horas después de la administración de la dosis, con una biodisponibilidad oral baja (<5%) debido a un significativo metabolismo de primera pasada. Eliglustat es un sustrato del transportador de salida P-gp. Los alimentos no presentan un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de eliglustat. Después de dosis repetidas de Cerdelga 84 mg dos veces al día, la concentración plasmática en estado de equilibrio 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 las células sanguíneas. El volumen de distribución fue de 816L 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, incluida la médula ósea.

**Metabolismo**

Eliglustat es metabolizado ampliamente con una alta depuración, principalmente por CYP2D6 y, en menor medida, 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, lo que deriva en múltiples metabolitos oxidativos. No se prevé que ningún 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 84 mg de Cerdelga dos veces al día, la semivida de eliminación de eliglustat es de 4 a 7 horas aproximadamente en pacientes que no son ML y de 9 horas en ML.

**Poblaciones especiales**

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

De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, el sexo, el peso corporal, la edad y la raza tuvieron un impacto limitado o nulo en la farmacocinética de eliglustat.

***Pacientes con deterioro de la función hepática***

Los efectos del deterioro leve o moderado de la función hepática fueron evaluados en un estudio fase 1 de dosis única. Después de una dosis única de 84mg, la  $C_{max}$  y el AUC de eliglustat fueron 1,22- y 1,15- veces más alto en MR de CYP2D6 con deterioro leve de la función hepática, y de 2,81- y 5,16- veces más alto en MR de CYP2D6 con deterioro moderado de la función hepática en comparación con MR de CYP2D6 sanos. Después de dosis repetidas de 84mg de Cerdelga dos veces al día, se espera que la  $C_{max}$  y el AUC<sub>0-12</sub> sean 2,38- y 2,85- veces más alto en MR de CYP2D6 con deterioro leve de la función hepática y 6,41- y 8,86- veces más alto en MR de CYP2D6 con deterioro moderado de la función hepática en comparación con MR sanos.

El estado estacionario de PK no pudo predecirse en MI y ML de CYP2D6 con deterioro leve o moderado de la función hepática debido a que los datos de una sola dosis son limitados o nulos. El efecto del deterioro severo de la función hepática no fue estudiado en sujetos con ninguno de los fenotipos de CYP2D6. (Consulte las Secciones *Contraindicaciones*, *Advertencias* y, *Posología y administración*)

***Pacientes con deterioro de la función renal***

El efecto del deterioro severo de la función renal fue evaluado en un estudio fase 1 de dosis única. Después de una dosis única de 84mg, la  $C_{max}$  y el AUC de eliglustat fueron similares en MR de CYP2D6 con deterioro severo de la función renal y MR de CYP2D6 sanos.

Para los pacientes con ESRD y aquellos MI o ML con deterioro severo de la función renal los datos disponibles son limitados o nulos. (Consulte las Secciones *Advertencias* y, *Posología y administración*)

**DATOS DE SEGURIDAD NO CLÍNICA**

Cerdelga inhibe la sintasa de glucosilceramida con una  $CI_{50}$  *in vitro* de aproximadamente 10 ng/ml en microsomas y 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 EG1 luego de dosis orales bien toleradas.

**Toxicología**

Los principales órganos diana para Cerdelga en los estudios de toxicología son el tracto GI, los órganos linfoides, el hígado (únicamente en la rata) y el sistema reproductivo (únicamente en la rata macho). Los efectos de eliglustat observados en los estudios de toxicología fueron reversibles y no demostraron evidencia de toxicidad tardía o recurrente. Los márgenes de seguridad para los estudios de administración crónica en rata y perro fueron de 8 veces a 15 veces.

Eliglustat no tuvo efectos en la función del SNC ni en la función respiratoria. Se observaron efectos cardíacos dependientes de la concentración en estudios no clínicos: inhibición de los canales iónicos cardíacos humanos, incluidos potasio, sodio y calcio, a concentraciones 2: 7 veces la  $C_{máx}$  prevista en seres humanos; efectos mediados por los canales iónicos de sodio en un estudio ex-vivo de electrofisiología en fibras de Purkinje de perro (7 veces la  $C_{máx}$  prevista en seres humanos); y aumentos de 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 más altas que la  $C_{máx}$  prevista en seres humanos.

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

En dosis tóxicas maternas en ratas, los fetos demostraron una mayor incidencia de ventrículos cerebrales dilatados, número anormal de costillas o vértebras lumbares, y muchos huesos presentaban osificación deficiente. El desarrollo embrionario en ratas y conejos no se vio afectado hasta la exposición clínicamente relevante (en función del AUC).

**Carcinogenicidad**

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

**Mutagenicidad**

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

**Deterioro de la fertilidad**

En ratas macho maduras, no se observaron efectos en los parámetros espermáticos con dosis bien toleradas. Se observó una 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 monos, con concentraciones plasmáticas iguales o superiores a las medidas en ensayos clínicos con pacientes con EG1.

**INCOMPATIBILIDADES FARMACÉUTICAS**

Se desconocen

Internal

## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

### CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL

Las condiciones de almacenamiento y vida útil se indican en el empaque.

**Medicamento sujeto a prescripción médica.**

**Manténgase fuera del alcance de los niños**

### REFERENCIA:

CERDELGA CCDS V9 LRC 9-Marzo-2023

Unión Europea  
Agencia Europea de Medicamentos – EMA  
Eliglustat: EMEA/H/C/003724  
Fecha de revisión: 16/05/2025

Health Canada  
Cerdelga  
Fecha de revisión: 17/04/2024

### REVISIÓN LOCAL:

18/Noviembre/2025