

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cerdelga 84 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 84,4 mg de eliglustat (como tartrato).

### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 106 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula con tapa opaca de color azul verdoso nacarado y cuerpo opaco de color blanco nacarado. En el cuerpo de la cápsula se ha impreso la inscripción “GZ02” en negro. La cápsula es de tamaño 2 (dimensiones 18,0 x 6,4 mm).

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Cerdelga debe ser iniciado y supervisado por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

#### Posología

La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día en metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6. La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en metabolizadores lentos del CYP2D6.

#### *Dosis olvidada*

Si se omite una dosis, se debe tomar la dosis prescrita en la siguiente toma programada; no se debe duplicar la dosis siguiente.

#### Poblaciones especiales

#### *Metabolizadores ultrarrápidos (MUR) y metabolizadores indeterminados del CYP2D6*

Eliglustat no debe utilizarse en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos (MUR) o

indeterminados del CYP2D6 (ver sección 4.4).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Eliglustat está contraindicado en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) (ver las secciones 4.3 y 5.2).

No se recomienda eliglustat en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

En metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), no es necesario ajustar la dosis y la dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día.

No se recomienda eliglustat en metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con cualquier grado de insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Cerdelga está contraindicado en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve o moderada que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 (ver las secciones 4.3 y 5.2).

En metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve que toman un inhibidor débil del CYP2D6 o un inhibidor potente, moderado o débil del CYP3A, se debe considerar una dosis de 84 mg de eliglustat una vez al día (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia renal leve, moderada o grave, no se requiere ajuste de la dosis y la dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día (ver las secciones 4.4 y 5.2).

No se recomienda eliglustat en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

No se recomienda eliglustat en metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con insuficiencia renal leve, moderada o grave o ERET (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### *Pacientes de edad avanzada*

La experiencia en el tratamiento de pacientes de edad avanzada con eliglustat es limitada. Los datos indican que no se considera necesario un ajuste de la dosis (ver las secciones 5.1 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cerdelga en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Cerdelga se debe tomar por vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras, preferentemente con agua, sin triturar, disolver ni abrir.

Las cápsulas se pueden tomar con o sin comida. Se debe evitar el consumo de pomelo o de zumo de pomelo (ver sección 4.5).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes que sean metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del

CYP2D6 y que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 de manera concomitante con un inhibidor potente o moderado del CYP3A y pacientes que sean metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 y que toman un inhibidor potente del CYP3A. El uso de Cerdelga en estas condiciones da lugar a importantes elevaciones de las concentraciones plasmáticas de eliglustat (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Debido al aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de eliglustat, Cerdelga está contraindicado en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática grave y en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve o moderada que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Inicio del tratamiento: genotipado del CYP2D6

Antes del inicio del tratamiento con Cerdelga, se debe genotipar el CYP2D6 de los pacientes para determinar sus características de metabolización del CYP2D6 (ver sección 4.2. Poblaciones especiales).

##### Interacciones farmacológicas

Cerdelga está contraindicado en los pacientes que sean metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 y que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 de manera concomitante con un inhibidor potente o moderado del CYP3A, y en pacientes que sean metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 y que toman un inhibidor potente del CYP3A (ver sección 4.3).

Para el uso de eliglustat con un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 o del CYP3A, ver sección 4.5.

El uso de eliglustat con inductores potentes del CYP3A reduce de manera sustancial la exposición a eliglustat, lo que puede disminuir la eficacia terapéutica de este; por tanto, no se recomienda su administración concomitante (ver sección 4.5).

##### Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes

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

##### Pacientes con insuficiencia hepática

Se dispone de datos limitados en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada. No se recomienda el uso de eliglustat en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

No se dispone de datos o estos son limitados en metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con cualquier grado de insuficiencia hepática. No se recomienda el uso de eliglustat en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

El uso concomitante de eliglustat con inhibidores del CYP2D6 o CYP3A4 en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve puede desembocar en una elevación adicional de las concentraciones plasmáticas de eliglustat, cuya magnitud del efecto dependerá

de la enzima inhibida y la potencia del inhibidor. En los metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve que toman un inhibidor débil del CYP2D6 o un inhibidor potente, moderado o débil del CYP3A, se debe considerar una dosis de 84 mg de eliglustat una vez al día (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Pacientes con insuficiencia renal

No se dispone de datos o estos son limitados en metabolizadores rápidos (MR), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con ERET y en metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con insuficiencia renal leve, moderada o grave; no se recomienda el uso de eliglustat en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Control 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 enzimática, debe evaluarse 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 sub-óptima, debe considerarse la reinstauración de un tratamiento de sustitución enzimática.

#### 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.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Eliglustat se metaboliza principalmente a través del CYP2D6 y, en menor grado, a través del CYP3A4. La administración concomitante de sustancias que afecten a la actividad del CYP2D6 o del CYP3A4 puede alterar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. Eliglustat es un inhibidor de la gp-P y del CYP2D6 *in vitro*; la administración concomitante de eliglustat con sustancias sustrato de la gp-P o del CYP2D6 puede elevar la concentración de estas sustancias.

El listado de sustancias en la sección 4.5 no es completo y se aconseja al prescriptor que consulte la ficha técnica de todos los medicamentos que le sean prescritos al paciente para evaluar potenciales interacciones de eliglustat con otros medicamentos.

#### Medicamentos que pueden aumentar la exposición a eliglustat

Cerdelga está contraindicado en los pacientes que sean metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 y que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 de manera concomitante con un inhibidor potente o moderado del CYP3A, y en pacientes que sean metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 y que toman un inhibidor potente del CYP3A (ver sección 4.3). El uso de Cerdelga en estas condiciones da lugar a concentraciones plasmáticas de eliglustat sustancialmente elevadas.

### *Inhibidores del CYP2D6*

#### *En metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores rápidos (MR):*

Tras dosis repetidas de 84 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, la administración concomitante con dosis repetidas una vez al día de 30 mg de paroxetina, un potente inhibidor del CYP2D6, dio lugar a que la  $C_{\text{máx}}$  y el  $\text{AUC}_{0-12}$  de eliglustat aumentaran 7,3 y 8,9 veces, respectivamente. Se debe considerar una dosis de eliglustat 84 mg una vez al día cuando se utilice de forma concomitante un inhibidor potente de CYP2D6 en MI y MR.

Con la administración de 84 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP2D6 (p. ej., duloxetina, terbinafina, moclobemida, mirabegrón, cinacalcet, dronedarona) aumente la exposición a eliglustat hasta en 4 veces aproximadamente. Los inhibidores moderados del CYP2D6 deben utilizarse con precaución en MI y MR.

*En metabolizadores rápidos (MR) con insuficiencia hepática leve o moderada:* ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4.

*En metabolizadores rápidos (MR) con insuficiencia hepática grave:* ver las secciones 4.2 y 4.3.

### *Inhibidores del CYP3A*

#### *En metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores rápidos (MR)*

Tras dosis repetidas de 84 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, la administración concomitante de dosis repetidas una vez al día de 400 mg de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A, dio lugar a que la  $C_{\text{máx}}$  y el  $\text{AUC}_{0-12}$  de eliglustat aumentaran 3,8 y 4,3 veces, respectivamente; son de esperar efectos semejantes en otros inhibidores potentes del CYP3A (p. ej., claritromicina, ketoconazol, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, teleprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromicina, conivaptán, boceprevir). Los inhibidores potentes del CYP3A deben utilizarse con precaución en MI y MR.

Con la administración de 84 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A (p. ej., eritromicina, ciprofloxacino, fluconazol, diltiazem, verapamilo, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina) incremente hasta unas 3 veces la exposición a eliglustat. Los inhibidores moderados del CYP3A deben utilizarse con precaución en MI y MR.

*En metabolizadores rápidos (MR) con insuficiencia hepática leve:* ver las secciones 4.2 y 4.4.

*En metabolizadores rápidos (MR) con insuficiencia hepática moderada o grave:* ver las secciones 4.2 y 4.3.

#### *En metabolizadores lentos (ML):*

Con la administración de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A (ejemplo: ketoconazol, claritromicina, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromicina, conivaptan, boceprevir) incremente la  $C_{\text{max}}$  y la  $\text{ABC}_{0-24}$  de eliglustat entre 4,3 y 6,2 veces. Está contraindicado el uso de inhibidores potentes del CYP3A en ML.

Con la administración de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de un inhibidor moderado del CYP3A (ejemplo: eritromicina, ciprofloxacino, fluconazol, diltiazem, verapamilo, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina) incremente la  $C_{\text{max}}$  y el  $\text{ABC}_{0-24}$  de eliglustat entre 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado del CYP3A con eliglustat en ML.

Los inhibidores débiles del CYP3A (ej. amlodipino, cilostazol, fluvoxamina, goldenseal, isoniazida, ranitidina y ranolazina) se deben usar con cautela en ML.

*Inhibidores del CYP2D6 usados simultáneamente con inhibidores del CYP3A*  
En metabolizadores intermedios (MI) y en metabolizadores rápidos (MR):

Con la administración de 84 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, se prevé que el uso concomitante de un inhibidor potente o moderado de CYP2D6 y un inhibidor potente o moderado de CYP3A incremente la  $C_{\max}$  y el  $ABC_{0-12}$  hasta 17 a 25 veces, respectivamente. Está contraindicado el uso de un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 concomitantemente con un inhibidor potente o moderado de CYP3A en MI y MR.

Los productos derivados del pomelo contienen uno o varios componentes que inhiben el CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. Se debe evitar el consumo de pomelo o de zumo de pomelo.

Medicamentos que pueden reducir la exposición a eliglustat

*Inductores potentes del CYP3A*

Tras dosis repetidas de 127 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, la administración concomitante una vez al día de dosis repetidas de 600 mg de rifampicina (un inhibidor potente del CYP3A, así como de la gp-P transportadora de eflujo) dio lugar a un descenso de cerca del 85 % en la exposición a eliglustat. Tras dosis repetidas de eliglustat 84 mg dos veces al día en ML, la administración concomitante de dosis repetidas de rifampicina 600 mg una vez al día resultó en una reducción aproximada del 95% a la exposición con eliglustat. No se recomienda el uso de un inductor potente del CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina y hierba de San Juan) con eliglustat en MI, MR y ML.

Medicamentos cuya exposición puede aumentar con eliglustat

*Sustratos de la gp-P*

Tras una dosis única de 0,25 mg de digoxina, un sustrato de la gp-P, la administración concomitante de dosis de 127 mg de eliglustat dos veces al día dio lugar a que la  $C_{\max}$  y el  $AUC_{\text{últ.}}$  de digoxina aumentaran 1,7 y 1,5 veces, respectivamente. Pueden ser necesarias dosis inferiores de las sustancias que son sustratos de la gp-P (p. ej. digoxina, colquicina, dabigatrán, fenitoína, pravastatina).

*Sustratos del CYP2D6*

Tras una dosis única de 50 mg de metoprolol, un sustrato del CYP2D6, la administración concomitante de dosis repetidas de 127 mg de eliglustat dos veces al día dio lugar a que la  $C_{\max}$  y el AUC del metoprolol aumentaran 1,5 y 2,1 veces, respectivamente. Pueden ser necesarias dosis inferiores de los medicamentos que son sustratos del CYP2D6. Estos incluyen algunos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, p. ej., nortriptilina, amitriptilina, imipramina y desipramina), fenotiazinas, dextrometorfano y atomoxetina.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

No hay datos o estos son limitados sobre el uso de eliglustat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cerdelga durante el embarazo.

## Lactancia

Se desconoce si eliglustat o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que eliglustat se excreta en la leche (ver sección 5.3). No puede excluirse el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

## Fertilidad

Se han observado efectos en los testículos y una inhibición reversible de la espermatogenia en ratas (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia de estos resultados para los humanos.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Cerdelga sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de las reacciones adversas de Cerdelga se basa en 1.400 pacientes-año con exposición al tratamiento y en los resultados agrupados de los periodos de análisis principales y de los periodos de extensión de dos estudios pivotaes en Fase 3 (ENGAGE y ENCORE), un estudio a largo plazo en Fase 2 (Estudio 304) de 8 años de duración y un estudio de soporte en Fase 3b (EDGE). En estos cuatro estudios, un total de 393 pacientes de edades entre 16-75 años recibieron eliglustat durante una mediana de duración de 3,5 años (hasta 9,3 años).

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia con Cerdelga es la dispepsia, en aproximadamente el 6 % de los pacientes en el ensayo clínico.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se ordenan según el sistema de clasificación de órganos 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 ( $< 1/10.000$ )]. En la tabla 1 se muestran las reacciones adversas de los datos del ensayo clínico a largo plazo notificadas en al menos 4 pacientes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1: Tabla de reacciones adversas**

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*, mareo*, disgeusia
Trastornos cardiacos	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, dolor abdominal superior*, diarrea*, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, distensión abdominal*, gastritis, disfagia, vómitos*, boca seca, flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Piel seca, urticaria*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor en las extremidades*, dolor de espalda*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga

\*La incidencia de la reacción adversa fue igual o superior con placebo que con Cerdelga en el estudio pivotal controlado con placebo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano:  
<https://www.notificaram.es>.

### **4.9 Sobredosis**

La concentración plasmática de eliglustat más alta observada hasta la fecha se dio en un estudio en fase I de escalada de dosis, de una dosis única, en voluntarios sanos. Un participante de este estudio recibió una dosis equivalente a aproximadamente 21 veces la dosis recomendada para los pacientes con EG1. En el momento de la concentración plasmática máxima (59 veces superior a las condiciones terapéuticas normales), el participante experimentó mareo con falta de equilibrio, hipotensión, bradicardia, náuseas y vómitos.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros productos del aparato digestivo y del metabolismo, distintos productos del aparato digestivo y del metabolismo, código ATC: A16AX10.

#### Mecanismo de acción

Eliglustat es un potente inhibidor específico de la glucosilceramida sintasa que actúa como tratamiento reductor de sustrato (TRS) para la EG1. El objetivo del TRS es reducir la velocidad de síntesis del principal sustrato glucosilceramida (GL-1) para adecuarlo a la velocidad alterada del catabolismo en los pacientes con EG1 y prevenir así la acumulación de glucosilceramida y aliviar las manifestaciones clínicas.

#### Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos en pacientes con EG1 que no habían recibido tratamiento previo, los niveles de GL-1 en plasma eran elevados en la mayoría de los pacientes y descendieron con el tratamiento con Cerdelga. Además, en un ensayo clínico en pacientes con EG1 estabilizados con terapia de sustitución enzimática (TSE) (es decir, que ya habían alcanzado los objetivos terapéuticos con la TSE antes de iniciar el tratamiento con Cerdelga), los valores de GL-1 en plasma eran normales en la mayoría de los pacientes y descendieron con el tratamiento con Cerdelga.

#### Eficacia clínica y seguridad

Las pautas posológicas recomendadas (ver sección 4.2) están basadas en el modelado FC/FD de los datos procedentes de las pautas de ajuste de la dosis aplicadas en los estudios clínicos para MI y MR o en datos FC basados en la fisiología para ML.

*Ensayo pivotal con Cerdelga en pacientes con EG1 que no habían recibido tratamiento previo: estudio 02507 (ENGAGE)*

El estudio 02507 fue un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en 40 pacientes con EG1. En el grupo con Cerdelga, 3 (15 %) pacientes recibieron una dosis inicial de 42 mg de eliglustat dos veces al día durante los 9 meses del período del análisis principal y 17 (85 %) pacientes recibieron una escalada de la dosis hasta 84 mg dos veces al día en función de la concentración mínima en plasma.

**Tabla 2: Cambio desde el inicio del estudio hasta el mes 9 (período del análisis principal) en pacientes con EG1 sin tratamiento previo que recibieron Cerdelga en el estudio 02507**

	Placebo* (n = 20) <sup>a</sup>	Cerdelga (n = 20) <sup>a</sup>	Diferencia (Cerdelga – Placebo) [IC del 95 %]	Valor de p <sup>b</sup>
Cambio porcentual en el volumen del bazo MN (%) (criterio de valoración principal)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	< 0,0001
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl) (criterio de valoración secundario)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
Cambio porcentual en el volumen del hígado MN (%) (criterio de valoración secundario)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (%) (criterio de valoración secundario)	-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	< 0,0001

MN = múltiplos de lo normal, IC = intervalo de confianza

<sup>a</sup> Al inicio del estudio, los volúmenes medios del bazo eran 12,5 y 13,9 MN en los grupos con placebo y Cerdelga, respectivamente, y los volúmenes medios del hígado eran 1,4 MN en ambos grupos. Los niveles medios de hemoglobina eran 12,8 y 12,1 g/dl y los recuentos de plaquetas eran 78,5 y 75,1 x 10<sup>9</sup>/l, respectivamente.

<sup>b</sup> Las estimaciones y los valores de p se basan en un modelo ANCOVA.

\* Todos los pacientes pasaron al tratamiento con Cerdelga después del Mes 9.

Durante el período abierto de tratamiento a largo plazo con Cerdelga (fase de extensión), todos los pacientes con datos completos que continuaron recibiendo Cerdelga mostraron nuevas mejoras a lo largo de la fase de extensión. Los resultados (cambio respecto al inicio del estudio) después de 18 meses, 30 meses y 4,5 años de exposición a Cerdelga en las siguientes variables fueron: cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl) 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35], y 1,4 (1,31) [n=12]; el incremento medio en el recuento de plaquetas (mm<sup>3</sup>) 58,5% (40,57%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35], y 86,8% (54,20%) [n=12]; la media de reducción en el volumen del bazo (MN) 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32], y 65,6% (7,43%) [n=13]; y la media de reducción en el volumen del hígado (MN) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32], y 23,4% (10,59%) [n=13].

*Resultados clínicos a largo plazo en pacientes con EG1 sin tratamiento previo: estudio 304*

El estudio 304 fue un estudio multicéntrico y abierto con un solo grupo con Cerdelga en 26 pacientes. Diecinueve pacientes finalizaron 4 años de tratamiento. Quince (79 %) de estos pacientes recibieron un ajuste de dosis hasta 84 mg de eliglustat dos veces al día; 4 (21 %) pacientes siguieron recibiendo 42 mg dos veces al día.

Dieciocho pacientes completaron 8 años de tratamiento. Un paciente (6%) recibió un ajuste de dosis adicional a 127 mg dos veces al día. Catorce (78%) continuaron con 84 mg de Cerdelga dos veces al día. Tres pacientes (17%) continuaron recibiendo 42 mg dos veces al día. Dieciséis pacientes tuvieron una evaluación de la variable eficacia a los 8 años.

Se demostró que Cerdelga produjo mejoras prolongadas en el volumen de los órganos y en los parámetros hematológicos a lo largo de los 8 años del período de tratamiento (ver tabla 3).

**Tabla 3: Cambio desde el inicio del estudio hasta el año 8 en el estudio 304**

	N	Valor inicial (media)	Cambio respecto al inicio del estudio (media)	Desviación estándar
Volumen del bazo (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Nivel de hemoglobina (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Volumen del hígado (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Recuento de plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /l)	16	67,53	109,8%	114,73

MN = múltiplos de lo normal

*Estudio fundamental con Cerdelga en pacientes con EG1 que cambiaron de TSE: estudio 02607 (ENCORE)*

El estudio 02607 fue un estudio clínico aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico y de no inferioridad en 159 pacientes estabilizados previamente con TSE. En el grupo con Cerdelga, 34 (32 %) pacientes recibieron una escalada de la dosis hasta 84 mg de eliglustat dos veces al día y 51 (48 %) hasta 127 mg dos veces al día durante los 12 meses del período del análisis principal y 21 (20 %) pacientes siguieron recibiendo 42 mg dos veces al día.

Según los datos agrupados de todas las dosis probadas en este estudio, Cerdelga cumplió con los objetivos establecidos en este estudio para ser declarado no inferior a Cerezyme (imiglucerasa) para mantener estables a los pacientes. Tras 12 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes que cumplió el criterio de valoración compuesto principal (que constaba de los cuatro componentes mencionados en la tabla 4) fue del 84,8 % [95% intervalo de confianza 76,2% - 91,3%] en el grupo con Cerdelga, en comparación con el 93,6 % del grupo con Cerezyme. De los pacientes que no cumplieron los criterios de estabilidad en los componentes individuales, 12 de los 15 pacientes con Cerdelga y 3 de los 3 pacientes con Cerezyme siguieron dentro de los objetivos terapéuticos para la EG1.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguno de los cuatro parámetros individuales de la enfermedad (ver tabla 4).

**Tabla 4: Cambios desde el inicio del estudio hasta el mes 12 (período del análisis principal) en pacientes con EG1 que cambiaron a Cerdelga en el estudio 02607**

	Cerezyme (N = 47)** Media [IC 95 %]	Cerdelga (N = 99) Media [IC 95 %]
<b>Volumen del bazo</b>		
Porcentaje de pacientes con volumen del bazo estable* <sup>a</sup>	100 %	95,8 %
Cambio porcentual en el volumen del bazo MN (%)*	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
<b>Nivel de hemoglobina</b>		
Porcentaje de pacientes con nivel de hemoglobina estable <sup>a</sup>	100 %	94,9 %
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
<b>Volumen del hígado</b>		
Porcentaje de pacientes con volumen del hígado estable <sup>a</sup>	93,6 %	96,0 %
Cambio porcentual en el volumen del hígado MN (%)	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]

	Cerezyme (N = 47)** Media [IC 95 %]	Cerdelga (N = 99) Media [IC 95 %]
<b>Recuento de plaquetas</b>		
Porcentaje de pacientes con recuento de plaquetas estable <sup>a</sup>	100 %	92,9 %
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (%)	2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = múltiplos de lo normal, IC = intervalo de confianza

\* No incluye a los pacientes con esplenectomía total.

\*\* Todos los pacientes pasaron al tratamiento con Cerdelga después de 52 semanas

<sup>a</sup> Criterios de estabilidad basados en los cambios entre el inicio y los 12 meses: descenso  $\leq 1,5$  g/dl en el nivel de hemoglobina, descenso  $\leq 25$  % en el recuento de plaquetas, aumento  $\leq 20$  % en el volumen del hígado y aumento  $\leq 25$  % en el volumen del bazo.

Número total de pacientes (N)= Población Por Protocolo

Durante el período abierto de tratamiento a largo plazo con Cerdelga (fase de extensión), el porcentaje de pacientes con datos completos que cumplieron el criterio de valoración compuesto de la estabilidad se mantuvo en el 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 las interrupciones de la fase de extensión se debieron a la transición al producto comercial a partir de tercer año en adelante. Los parámetros patológicos individuales de volumen del bazo, volumen del hígado, niveles de hemoglobina y recuento de plaquetas permanecieron estables durante 4 años (ver Tabla 5).

**Tabla 5: Cambios desde el Mes 12 (periodo del análisis principal) al Mes 48 en pacientes con EG1 en el Período de Tratamiento a largo plazo con Cerdelga en el estudio 02607**

	<b>Año 2</b>		<b>Año 3</b>		<b>Año 4</b>	
	Cerezyme /Cerdelga <sup>a</sup> Media [IC del 95%]	Cerdelga <sup>b</sup> Media [IC del 95%]	Cerezyme /Cerdelga <sup>a</sup> Media [IC del 95%]	Cerdelga <sup>b</sup> Media [IC del 95%]	Cerezyme /Cerdelga <sup>a</sup> Media [IC del 95%]	Cerdelga <sup>b</sup> Media [IC del 95%]
Pacientes al comienzo del año (N)	51	101	46	98	42	96
Pacientes al final del año (N)	46	98	42	96	21	44
Pacientes con datos disponibles (N)	39	97	16	93	3	42
<b>Volumen del Bazo</b>						
Pacientes con volumen del bazo estable (%)*	31/33 (93,9) [0,798; 0,993]	69/72 (95,8) [0,883; 0,991]	12/12 (100,0) [0,735; 1,000]	65/68 (95,6) [0,876; 0,991]	2/2 (100,0) [0,158; 1,000]	28/30 (93,3) [0,779; 0,992]
Cambio en el Volumen del Bazo MN (%)*	-3,946[-8,80; 0,91]	-6,814[-10,61; -3,02]	-10,267[-20,12; -0,42]	-7,126[-11,70; -2,55]	-27,530[-89,28; 34,22]	-13,945[-20,61; -7,28]
<b>Nivel de Hemoglobina</b>						
Pacientes con nivel de hemoglobina estable (%)	38/39 (97,4) [0,865; 0,999]	95/97 (97,9) [0,927; 0,997]	16/16 (100,0) [0,794; 1,000]	90/93 (96,8) [0,909; 0,993]	3/3 (100,0) (0,292; 1,000)	42/42 (100,0) [0,916; 1,000]
Cambio desde el inicio en el Nivel de Hemoglobina (g/dl)	0,034[-0,31; 0,38]	-0,112[-0,26; 0,04]	0,363[-0,01; 0,74]	-0,103[-0,27; 0,07]	0,383[-1,62; 2,39]	0,290[0,06; 0,53]
<b>Volumen del Hígado</b>						

Pacientes con volumen del hígado estable (%)	38/39 (97,4) (0,865; 0,999)	94/97 (96,9) (0,912; 0,994)	15/16 (93,8) [0,698; 0,998]	87/93 (93,5) (0,865; 0,976)	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	40/42 (95,2) [0,838; 0,994]
Cambio desde el inicio en el Volumen del Hígado MN (%)	0,080[-3,02; 3,18]	2,486[0,050; 4,47]	-4,908[-11,53; 1,71]	3,018[0,52; 5,52]	-14,410[-61,25; 32,43]	-1,503[-5,27; 2,26]
<b>Recuento de Plaquetas</b>						
Pacientes con recuento de plaquetas estable (%)	33/39 (84,6) [0,695; 0,941]	92/97 (94,8) [0,884; 0,983]	13/16 (81,3) [0,544; 0,960]	87/93 (93,5) [0,865; 0,976]	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	40/42 (95,2) [0,838; 0,994]
Cambio en el Recuento de Plaquetas (%)	-0,363[-6,60; 5,88]	2,216[-1,31; 5,74]	0,719[-8,20; 9,63]	5,403[1,28; 9,52]	-0,163[-35,97; 35,64]	7,501[1,01; 13,99]
<b>Criterio de Valoración Compuesto de la Estabilidad</b>						
Pacientes que son Estables en Cerdelga (%)	30/39 (76,9) [0,607; 0,889]	85/97 (87,6) [0,794; 0,934]	12/16 (75,0) [0,476; 0,927]	80/93 (86,0) [0,773; 0,923]	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	38/42 (90,5) [0,774; 0,973]

MN = Múltiplos de lo normal, IC = intervalo de confianza

\* No incluye a los pacientes con esplenectomía total.

<sup>a</sup> Cerezyme/Cerdelga – Inicialmente Aleatorizados a Cerezyme

<sup>b</sup> Cerdelga - Inicialmente Aleatorizados a Cerdelga

### La experiencia clínica en metabolizadores lentos (ML) y metabolizadores ultra rápidos (MUR) del CYP2D6.

Hay experiencia limitada con el tratamiento de Cerdelga en pacientes ML y MUR. En los periodos de análisis primarios de los tres ensayos clínicos, un total de 5 ML y 5 MUR fueron tratados con Cerdelga. Todos los ML recibieron 42 mg de eliglustat dos veces al día, y cuatro de estos (80%) tuvieron una respuesta clínica adecuada. La mayoría de los MUR (80%) recibieron un ajuste de dosis hasta 127 mg de eliglustat dos veces al día, teniendo todos una respuesta clínica adecuada. El paciente MUR que recibió 84 mg de eliglustat dos veces al día no tuvo una respuesta adecuada.

En pacientes ML, la exposición a una dosis de 84 mg de eliglustat una vez al día se prevé que sea similar a la exposición observada con 84 mg de eliglustat dos veces al día en metabolizadores intermedios del CYP2D6. Los pacientes MUR puede que no consigan concentraciones adecuadas para obtener efecto terapéutico. No se pueden hacer recomendaciones de dosis para MUR.

### Efectos en la patología ósea

Después de 9 meses de tratamiento, en el estudio 02507, la infiltración medular por células de Gaucher, determinada por la puntuación en la carga medular (CM) total (evaluada mediante RM en la columna lumbar y el fémur) descendió en una media de 1,1 puntos en pacientes tratados con Cerdelga (n = 19) comparado con ningún cambio en los pacientes que recibieron placebo (n = 20). Cinco pacientes tratados con Cerdelga (26%) lograron una reducción de al menos 2 puntos en la puntuación en la CM.

Tras 18 y 30 meses de tratamiento, la puntuación en la CM había disminuido en una media de 2,2 puntos (n = 18) y 2,7 (n = 15), de forma respectiva para los pacientes aleatorizados a Cerdelga, comparado con una disminución media de 1 punto (n = 20) y 0,8 (n = 16) en aquellos aleatorizados inicialmente a placebo.

Después de 18 meses de tratamiento con Cerdelga en la fase de extensión abierta, la media (DE) en puntuación T en la Densidad Mineral Ósea de la columna lumbar aumentó de -1,14 (1,0118) al Inicio del estudio (n = 34) a -0,918 (1,1601) (n = 33) en el rango normal. Después de 30

meses y 4,5 años de tratamiento, la puntuación T aumentó más a -0,722 (1,1250) (n = 27) y -0,533 (0,8031) (n = 9), respectivamente.

Los resultados del estudio 304 muestran que las mejorías esqueléticas se mantienen o continúan mejorando al menos durante 8 años de tratamiento con Cerdelga.

En el estudio 02607, las puntuaciones T y Z de la DMO de la columna lumbar y el fémur se mantuvieron dentro del rango normal en los pacientes tratados con Cerdelga hasta 4 años.

#### Evaluación electrocardiográfica

No se observaron efectos prolongadores del QTc clínicamente significativos de eliglustat en dosis únicas de hasta 675 mg.

El intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca según el método de Fridericia (QTcF) se evaluó en un estudio aleatorizado, controlado con placebo y control activo (400 mg de moxifloxacino), con grupos cruzados y dosis única en 47 sujetos sanos. En este ensayo, que demostró tener capacidad para detectar efectos pequeños, el límite superior del intervalo de confianza unilateral al 95 % para el QTcF más grande ajustado para el placebo y corregido según el inicio del estudio se situó por debajo de 10 ms, el umbral de preocupación para las autoridades regulatorias. Si bien no hubo efectos evidentes en la frecuencia cardíaca, se observaron incrementos relacionados con la dosis en el cambio desde el inicio del estudio corregido para el placebo en los intervalos PR, QRS y QTc. Según los modelos FC/FD, se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la  $C_{\text{máx}}$  prevista en humanos causen incrementos medios (límite superior del intervalo de confianza al 95 %) en los intervalos PR, QRS y QTcF de 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) y 12,3 (14,2) ms respectivamente.

#### Pacientes de edad avanzada

Un número limitado de pacientes de 65 años (n=10) y más años participó en los ensayos clínicos. No se detectaron diferencias significativas en los perfiles de eficacia y seguridad en los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Cerdelga en todos los subconjuntos de pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher de tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Cerdelga en uno o más grupos de la población pediátrica con edades comprendidas entre 24 meses y menos de 18 años de edad con enfermedad de Gaucher de tipo 1 y tipo 3 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La mediana del tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas en plasma se sitúa entre 1,5 y 6 horas después de la administración, con una biodisponibilidad oral baja (< 5 %) debido al importante metabolismo de primer paso. Eliglustat es un sustrato de la gp-P transportadora de eflujo. El alimento no produce efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de eliglustat. Tras la administración repetida de 84 mg de eliglustat dos veces al día en no ML y una vez al día en ML, el equilibrio dinámico se alcanzó en 4 días, con una tasa de acumulación de 3 veces o menos.

## Distribución

Eliglustat se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas (del 76 al 83 %) y se distribuye principalmente en el plasma. Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución fue de 816 l, lo que permite suponer una distribución generalizada en los tejidos en humanos. Los estudios preclínicos demostraron una distribución generalizada de eliglustat en los tejidos, incluida la médula ósea.

## Biotransformación

Eliglustat se metaboliza extensamente con una eliminación elevada, sobre todo a través del CYP2D6 y, en menor medida, del CYP3A4. Las principales vías metabólicas de eliglustat incluyen la oxidación secuencial del grupo octanoil seguida de la oxidación del grupo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxano, o una combinación de las dos vías, lo que da lugar a múltiples metabolitos oxidativos.

## Eliminación

Tras la administración oral, la mayoría de la dosis administrada se excreta en la orina (41,8 %) y en las heces (51,4 %), sobre todo en forma de metabolitos. Tras la administración intravenosa, la eliminación corporal total de eliglustat fue de 86 l/h. Tras dosis repetidas de 84 mg de eliglustat dos veces al día, la semivida de eliminación de eliglustat es de 4-7 horas aproximadamente en no ML y de 9 horas en ML.

## Características en grupos específicos

### *Fenotipo del CYP2D6*

El análisis farmacocinético poblacional revela que el fenotipo previsto del CYP2D6 según el genotipo constituye el factor más importante que afecta a la variabilidad farmacocinética. Los individuos con un fenotipo previsto de metabolizador lento del CYP2D6 (aproximadamente entre el 5 y el 10 % de la población) muestran concentraciones más altas de eliglustat que los metabolizadores intermedios o los metabolizadores rápidos del CYP2D6.

### *Sexo, peso corporal, edad y raza*

Según 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.

### *Insuficiencia hepática*

Se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática leve y moderada en un estudio de dosis única en fase 1. Tras una dosis única de 84 mg, la  $C_{max}$  y el AUC de eliglustat fueron 1,2 y 1,2 veces superiores en los metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve, y 2,8 y 5,2 veces superiores en los metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada en comparación con los metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 sanos.

Tras dosis repetidas de 84 mg dos veces al día de Cerdelga, se predice que la  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-12}$  son 2,4 y 2,9 veces superiores en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve y 6,4 y 8,9 veces superiores en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada en comparación con metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 sanos.

Tras dosis repetidas de 84 mg una vez al día de Cerdelga, se predice que la  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-24}$  son 3,1 y 3,2 veces superiores en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada en comparación con metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 sanos que reciben Cerdelga 84 mg dos veces al día (ver las secciones 4.2 y 4.4).

La exposición PK en el estado estacionario no se puede predecir en los metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada y leve debido a que los datos a dosis única son limitados o no existen. El efecto de la insuficiencia hepática grave no se estudió en sujetos con cualquier fenotipo del CYP2D6 (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

#### *Insuficiencia renal*

Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal grave en un estudio de dosis única en fase 1. Tras una dosis única de 84 mg, la  $C_{max}$  y el AUC de eliglustat fueron similares en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia renal grave y en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 sanos.

No se dispone de datos o estos son limitados en pacientes con ERET y en metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los principales órganos diana de eliglustat en los estudios toxicológicos son el aparato digestivo, los órganos linfáticos, el hígado en las ratas solamente y, en las ratas macho solamente, el sistema reproductivo. Los efectos de eliglustat en los estudios toxicológicos fueron reversibles y no mostraron indicios de toxicidad tardía o recurrente. Los márgenes de seguridad para los estudios crónicos en ratas y perros se situaron entre 8 y 15 veces utilizando la exposición plasmática total y entre 1 y 2 veces utilizando la exposición plasmática no ligada (fracción libre).

Eliglustat no produjo efectos en el SNC ni en la función respiratoria. En los estudios preclínicos se observaron efectos cardíacos dependientes de la dosis: inhibición de los canales iónicos cardíacos humanos, incluidos el potasio, el sodio y el calcio, a concentraciones  $\geq 7$  veces la  $C_{m\acute{a}x}$  humana prevista; efectos mediados por los canales de iones de sodio en un estudio electrofisiológico *ex vivo* en fibras de Purkinje de perros (2 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática no ligada humana prevista); y aumentos en los intervalos QRS y PR en estudios de la conducción cardíaca y de telemetría en perros anestesiados, con efectos observados a concentraciones 14 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática total humana prevista o 2 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática no ligada humana prevista.

Eliglustat no fue mutágeno en una batería estándar de pruebas de genotoxicidad y no mostró potencial cancerígeno en bioanálisis para toda la vida estándar en ratones y ratas. Las exposiciones en los estudios de carcinogenicidad fueron aproximadamente 4 y 3 veces mayores en ratones y ratas, respectivamente, que la exposición plasmática total al eliglustat humana prevista, o inferior a 1 vez utilizando la exposición plasmática no ligada.

En ratas macho maduras, no se observaron efectos en los parámetros del espermatozoides a dosis no tóxicas sistémicamente. Se observó inhibición reversible de la espermatogénesis en la rata a exposiciones 10 veces mayores que la exposición humana prevista según el AUC, una dosis tóxica sistémicamente. En estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas, se detectó degeneración epitelial seminífera e hipoplasia segmentaria de los testículos a exposiciones 10 veces mayores que la exposición humana prevista según el AUC.

Se halló transferencia placentaria de eliglustat y sus metabolitos en la rata. Dos y 24 horas después de la dosis, se detectó el 0,034 % y el 0,013 % de la dosis marcada respectivamente en el tejido fetal.

A dosis tóxicas para la madre en ratas, los fetos mostraron una mayor incidencia de ventrículos cerebrales dilatados, número anómalo de costillas o vértebras lumbares y osificación deficiente en numerosos huesos. El desarrollo embrionario de ratas y conejos no se vio afectado a exposiciones clínicamente relevantes (según el AUC).

Un estudio de lactancia en ratas puso de manifiesto que el 0,23 % de la dosis marcada se transfirió a las crías en las 24 horas posteriores a la dosis, lo que indica que eliglustat o los materiales relacionados con este se excretan en la leche.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina  
Lactosa monohidrato  
Hipromelosa  
Dibehenato de glicerol

#### Cubierta de la cápsula

Gelatina  
Silicato de potasio y aluminio (E555)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Indigotina (E132)

#### Tinta de impresión

Shellac  
Óxido de hierro negro (E172)  
Propilenglicol  
Solución concentrada de amonio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de aluminio PETG/COC.PETG/PCTFE

Cada blíster contiene 14 cápsulas duras.  
Cada caja contiene 14, 56 o 196 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Ámsterdam, Países Bajos

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/974/001 56 cápsulas  
EU/1/14/974/002 196 cápsulas  
EU/1/14/974/003 14 cápsulas

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 19 enero 2015  
Fecha de la última renovación: 16 diciembre 2019

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.