

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 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 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_{max} y la 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_{max} y el 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 aumentarían 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 aumentarían 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

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) ^a	Cerdelga (n = 20) ^a	Diferencia (Cerdelga – Placebo) [IC del 95 %]	Valor de p ^b
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

^a 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 10⁹/l, respectivamente.

^b 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 (mm³) 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 ⁹ /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 %]
Volumen del bazo		
Porcentaje de pacientes con volumen del bazo estable* ^a	100 %	95,8 %
Cambio porcentual en el volumen del bazo MN (%)*	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Nivel de hemoglobina		
Porcentaje de pacientes con nivel de hemoglobina estable ^a	100 %	94,9 %
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
Volumen del hígado		
Porcentaje de pacientes con volumen del hígado estable ^a	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 %]
Recuento de plaquetas		
Porcentaje de pacientes con recuento de plaquetas estable ^a	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

^a 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 ≤ 25 % en el recuento de plaquetas, aumento ≤ 20 % en el volumen del hígado y aumento ≤ 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

	Año 2		Año 3		Año 4	
	Cerezyme /Cerdelga ^a Media [IC del 95%]	Cerdelga ^b Media [IC del 95%]	Cerezyme /Cerdelga ^a Media [IC del 95%]	Cerdelga ^b Media [IC del 95%]	Cerezyme /Cerdelga ^a Media [IC del 95%]	Cerdelga ^b 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
Volumen del Bazo						
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]
Nivel de Hemoglobina						
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]
Volumen del Hígado						

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[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]
Recuento de Plaquetas						
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]
Criterio de Valoración Compuesto de la Estabilidad						
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.

^a Cerezyme/Cerdelga – Inicialmente Aleatorizados a Cerezyme

^b 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 ≥ 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 esperma 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 embriofetal 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

Genzyme Europe 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

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver anexo I: Resumen de las características del producto, ver sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de reducción de riesgos**

Antes del lanzamiento de Cerdelga en cada Estado Miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe ponerse de acuerdo con la autoridad nacional competente sobre el contenido y formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y otros aspectos del programa.

El TAC debe asegurarse de que se haya proporcionado la guía del prescriptor a todos los profesionales sanitarios que vayan a prescribir el medicamento en cada Estado miembro en el que se comercializa.

La guía del prescriptor debe contener los siguientes elementos clave:

- Cerdelga está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1).
- Antes de iniciar el tratamiento con Cerdelga, los pacientes deben someterse a una genotipificación del CYP2D6 y determinar así el estado metabolizador del CYP2D6. Cerdelga está indicado en pacientes que son metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6.
- La dosis recomendada de eliglustat es de 84 mg dos veces al día en el caso de los metabolizadores intermedios (MI) y de los metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6. La dosis recomendada de eliglustat es de 84 mg una vez al día en el caso de los metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6.
- Se debe informar a los pacientes de que deben evitar el consumo de pomelo o zumo de pomelo.
- Eliglustat está contraindicado en los pacientes que son metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 y que están tomando un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 junto con un inhibidor potente o moderado del CYP3A. Eliglustat también está contraindicado en los pacientes que son metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 y que toman un inhibidor potente del CYP3A. El uso de eliglustat en esas condiciones da como resultado unas concentraciones plasmáticas elevadas de eliglustat, lo que puede provocar un leve aumento en los intervalos PR, QRS y QTc.
- El uso de eliglustat con inductores potentes del CYP3A reduce de manera considerable la exposición a eliglustat, lo que puede disminuir la efectividad terapéutica; por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado del CYP3A con eliglustat en ML.
- Se debe considerar una dosis de eliglustat 84 mg una vez al día cuando se tome de forma concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6 en metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores rápidos (MR).
- Se debe tener precaución con los inhibidores moderados del CYP2D6 en metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores rápidos (MR). Se debe tener precaución con los inhibidores potentes o moderados del CYP3A en metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores rápidos (MR). Se debe tener precaución con los inhibidores débiles del CYP3A en metabolizadores lentos (ML).
- En metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática grave, Cerdelga está contraindicado. En metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve o moderada que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6, Cerdelga está contraindicado.
- 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.
- No se recomienda Cerdelga en metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con cualquier grado de insuficiencia hepática.

El TAC debe asegurarse de que se haya proporcionado la tarjeta de alerta del paciente a todos los pacientes a los que se ha prescrito Cerdelga en cada Estado Miembro en el que se comercializa el medicamento. La tarjeta de alerta del paciente debe contener los siguientes elementos clave:

Información para profesionales sanitarios:

- Este paciente está usando eliglustat (Cerdelga) para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1.
- Eliglustat no debe usarse de forma concomitante con medicamentos que puedan tener un impacto sobre las enzimas hepáticas que desempeñan una función en el

metabolismo de eliglustat. Además, el estado hepático o renal del paciente puede tener un impacto en el metabolismo de eliglustat.

- El uso de eliglustat junto con dichos productos o en pacientes con insuficiencia hepática o renal puede reducir la efectividad de eliglustat o aumentar los niveles de eliglustat en la sangre del paciente.

Información para el paciente:

- Consulte siempre al médico que le ha prescrito eliglustat antes de empezar a utilizar otros medicamentos.
 - No consuma productos que contengan pomelo.
- **Obligación de llevar a cabo medidas tras la autorización**

El TAC deberá cumplir, dentro de los plazos establecidos, con la siguiente obligación:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de investigar la seguridad a largo plazo de eliglustat en pacientes a los que se ha prescrito dicho medicamento, el titular de la autorización de comercialización debe crear un subregistro en el Registro para la Enfermedad de Gaucher del Grupo de Colaboración Internacional para la Enfermedad de Gaucher (International Collaborative Gaucher Group, ICGG) para recopilar datos de seguridad de acuerdo con el protocolo acordado.	Los informes del subregistro se deben presentar junto con cada informe periódico de seguridad (IPS).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cerdelga 84 mg cápsulas duras
eliglustat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 84 mg de eliglustat (como tartrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 cápsulas duras
56 cápsulas duras
196 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

12. 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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cerdelga

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE INTERMEDIO PARA LA FUNDA DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cerdelga 84 mg cápsulas duras
eliglustat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 84 mg de eliglustat (como tartrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

Presione hacia abajo en 1 y al mismo tiempo tire en 2.



6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

12. 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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cerdelga

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cerdelga 84 mg cápsulas duras
eliglustat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Cerdelga 84 mg cápsulas duras eliglustat

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cerdelga y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cerdelga
3. Cómo tomar Cerdelga
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cerdelga
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cerdelga y para qué se utiliza

Cerdelga contiene el principio activo eliglustat y se utiliza para el tratamiento prolongado de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher de tipo 1.

La enfermedad de Gaucher de tipo 1 es un trastorno raro hereditario en el cual el cuerpo no descompone correctamente una sustancia llamada glucosilceramida. En consecuencia, la glucosilceramida se acumula en el bazo, el hígado y los huesos. Esta acumulación impide el correcto funcionamiento de estos órganos. Cerdelga contiene el principio activo eliglustat, que reduce la producción de glucosilceramida e impide así su acumulación. A su vez, esto ayuda a los órganos afectados a funcionar mejor.

Hay diferencias entre las personas en la velocidad en que el cuerpo descompone este medicamento. Por tanto, la cantidad de medicamento en la sangre puede diferir de un paciente a otro, lo que puede afectar en cómo un paciente responde al tratamiento. Cerdelga está pensado para usarse en pacientes que descomponen el medicamento a una velocidad normal (lo que se conoce como metabolizadores intermedios y metabolizadores rápidos) o a velocidad baja (lo que se conoce como metabolizadores lentos). Su médico determinará si Cerdelga es adecuado para usted antes de que empiece a tomarlo mediante un sencillo análisis de laboratorio.

La enfermedad de Gaucher de tipo 1 es una afección que dura toda la vida, por lo que deberá seguir tomando este medicamento según las instrucciones de su médico para obtener el máximo beneficio del tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cerdelga

No tome Cerdelga

- Si es alérgico al eliglustat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si es un metabolizador intermedio o rápido y usa medicamentos llamados inhibidores potentes o moderados del CYP2D6 (como por ejemplo la quinidina y la terbinafina) usados en combinación con inhibidores potentes o moderados del CYP3A (como por ejemplo la eritromicina y el itraconazol). La combinación de estos medicamentos interferirá en la capacidad de su organismo para descomponer Cerdelga y puede producir niveles más altos del principio activo en la sangre (ver sección “Otros medicamentos y Cerdelga” para obtener una lista ampliada de medicamentos).
- Si es un metabolizador lento y usa medicamentos conocidos como inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo: itraconazol). Los medicamentos de este tipo interferirán con la habilidad de su cuerpo para metabolizar Cerdelga y esto puede resultar en mayores niveles de sustancia activa en su sangre (ver la sección “Otros medicamentos y Cerdelga” para una lista ampliada de medicamentos).
- Si es un metabolizador rápido y tiene la función del hígado disminuida gravemente.
- Si es un metabolizador rápido y tiene la función del hígado disminuida leve o moderadamente mientras toma un inhibidor potente o moderado del CYP2D6.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Cerdelga si:

- está recibiendo tratamiento en estos momentos con alguno de los medicamentos que aparecen en la sección “*Otros medicamentos y Cerdelga*” o está a punto de hacerlo.
- ha sufrido un infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca.
- tiene una frecuencia cardíaca baja.
- tiene un ritmo cardíaco irregular o anómalo, incluida una afección cardíaca llamada síndrome del intervalo QT largo.
- tiene otros problemas del corazón.
- está tomando un medicamento antiarrítmico (que se utiliza para tratar un ritmo cardíaco irregular) como la quinidina, la amiodarona o el sotalol.
- es un metabolizador rápido y tiene la función del hígado disminuida moderadamente.
- es un metabolizador intermedio o lento y tiene la función del hígado disminuida a cualquier nivel.
- es un metabolizador intermedio o lento y tiene la función del riñón disminuida.
- es un paciente con enfermedad renal en etapa terminal (ERET).

Niños y adolescentes

Cerdelga no se ha probado en niños ni adolescentes menores de 18 años. No dé este medicamento a niños ni adolescentes.

Otros medicamentos y Cerdelga

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Medicamentos que no deben tomarse combinados entre sí y con Cerdelga

Cerdelga no debe utilizarse con determinado tipo de medicamentos. Estos medicamentos pueden interferir en la capacidad del organismo para descomponer Cerdelga, lo que puede dar lugar a niveles más altos de Cerdelga en la sangre. Estos medicamentos se conocen como inhibidores potentes o moderados del CYP2D6 e inhibidores potentes o moderados del CYP3A. Hay muchos medicamentos en estas categorías y dependiendo de cómo su cuerpo metabolice Cerdelga, los efectos pueden variar de una persona a otra. Consulte a su médico acerca de estos medicamentos antes de empezar a tomar Cerdelga. Su médico determinará qué medicamentos puede utilizar en base a lo rápido que su cuerpo metabolice eliglustat.

Medicamentos que pueden aumentar el nivel de Cerdelga en la sangre:

- paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, duloxetina, bupropión, moclobemida - **antidepresivos** (usados para tratar la depresión)
- dronedarona, quinidina, verapamilo - **antiarrítmicos** (usados para tratar el latido cardíaco irregular)
- ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, telitromicina - **antibióticos** (usados para tratar las infecciones)
- terbinafina, itraconazol, fluconazol, posaconazol, voriconazol - **antimicóticos** (usados para tratar las infecciones por hongos)
- mirabegrón - usado para tratar la vejiga hiperactiva
- cinacalcet - **calcimimético** (usado en algunos pacientes con diálisis y en determinados cánceres)
- atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir - **antirretrovirales** (usados para tratar la infección por el VIH)
- cobicistat - utilizado para mejorar los efectos de los antirretrovirales (utilizados para tratar VIH)
- aprepitant - **antiemético** (usado para reducir los vómitos)
- diltiazem - **antihipertensor** (usado para aumentar el flujo sanguíneo y reducir la frecuencia cardíaca)
- conivaptán - **diurético** (usado para elevar los niveles bajos de sodio en la sangre)
- boceprevir, telaprevir – **antivirales** (usados para tratar Hepatitis C)
- imatinib – **anticancerígeno** (usado para tratar cáncer)
- amlodipino, ranolazina – usados para tratar la angina de pecho
- cilostazol – usado para tratar dolores tipo calambres en las piernas al caminar, causado por insuficiente suministro sanguíneo en las piernas
- isoniazida – usado para tratar tuberculosis
- cimetidina, ranitidina – **antiácidos** (usados para tratar la indigestión)
- goldenseal – (también conocido como *Hydrastis canadensis*), un medicamento a base de plantas obtenido sin receta médica, utilizado para facilitar la digestión.

Medicamentos que pueden reducir el nivel de Cerdelga en la sangre:

- rifampicina, rifabutina - **antibióticos** (usados para tratar las infecciones)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína - **antiepilépticos** (usados para tratar la epilepsia y las convulsiones)
- Hierba de San Juan (también llamada *Hypericum perforatum*) - un medicamento a base de plantas adquirido sin receta médica que se usa para tratar la **depresión** y otros trastornos.

Cerdelga puede aumentar el nivel de los tipos siguientes de medicamentos en la sangre:

- dabigatrán - **anticoagulante** (usado para diluir la sangre)
- fenitoína - **antiepiléptico** (usado para tratar la epilepsia y las convulsiones)
- nortriptilina, amitriptilina, imipramina, desipramina - **antidepresivos** (usados para tratar la depresión)
- fenotiazinas - **antipsicóticos** (usados para tratar la esquizofrenia y la psicosis)
- digoxina - usado para tratar la **insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular**
- colchicina - usado para tratar la **gota**
- metoprolol - usado para **reducir la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca**
- dextrometorfano - **antitusivo**
- atomoxetina - usado para tratar el **trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)**
- pravastatina - usado para **reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardíaca.**

Toma de Cerdelga con alimentos y bebidas

Evite el consumo de pomelo o zumo de pomelo, porque puede aumentar el nivel de Cerdelga en la sangre.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, que le dirá si puede tomar este medicamento durante el embarazo.

Se ha demostrado que el principio activo de este medicamento pasa a la leche materna en cantidades muy pequeñas en animales. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con este medicamento. Informe a su médico si está dando el pecho.

No hay efectos conocidos en la fertilidad a dosis normales.

Conducción y uso de máquinas

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

Cerdelga contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Cerdelga

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si es usted metabolizador intermedio o metabolizador rápido:

Trague una cápsula de 84 mg entera dos veces al día con agua. Puede tomarse con o sin comida. Tome una cápsula por la mañana y otra por la noche.

Si es usted metabolizador lento:

Trague una cápsula de 84 mg entera una vez al día con agua. Puede tomarse con o sin comida. Tome una cápsula al mismo tiempo cada día.

No abra, machaque, disuelva ni mastique la cápsula antes de tragarla. Si no puede tragar la cápsula entera, informe a su médico.

Siga tomando Cerdelga todos los días mientras el médico no le indique lo contrario.

Cómo sacar el blíster de la funda

Presionando con el pulgar y el índice juntos en un extremo de la funda (1), tire suavemente del blíster para abrir la funda (2).



Si toma más Cerdelga del que debe

Si toma más cápsulas de las que le indicaron, consulte inmediatamente a su médico. Puede sufrir mareos con pérdida del equilibrio, frecuencia cardíaca baja, náuseas, vómitos y aturdimiento.

Si olvidó tomar Cerdelga

Tome la cápsula siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Cerdelga

No interrumpa el tratamiento con Cerdelga sin informar a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Mareo
- Cambio en el gusto (disgeusia)
- Palpitaciones
- Irritación de la garganta
- Ardor de estómago (dispepsia)
- Náuseas
- Diarrea
- Estreñimiento
- Dolor abdominal
- Dolor de estómago (dolor abdominal superior)
- Enfermedad por reflujo ácido (enfermedad por reflujo gastroesofágico)
- Hinchazón (distensión abdominal)
- Inflamación del estómago (gastritis)
- Dificultad para tragar (disfagia)
- Vómitos
- Boca seca
- Gases (flatulencia)
- Piel seca
- Ronchas (urticaria)
- Dolor de las articulaciones (artralgia)
- Dolor en brazos, piernas o espalda
- Cansancio (fatiga)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cerdelga

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, la funda y el blíster después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cerdelga

- El principio activo es eliglustat (como tartrato). Cada cápsula contiene 84 mg de eliglustat.
- Los demás componentes son:
 - En la cápsula: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato (ver sección 2 “Cerdelga contiene lactosa”), hipromelosa y dibehenato de glicerol.
 - En la cubierta de la cápsula: gelatina, silicato de potasio y aluminio (E555), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) e indigotina (E132).
 - En la tinta de impresión: shellac, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol y solución concentrada de amonio .

Aspecto de Cerdelga y contenido del envase

Las cápsulas de Cerdelga tienen una tapa opaca azul verdosa nacarada y un cuerpo opaco blanco nacarado con la inscripción “GZ02” impresa en negro en la cápsula.

Tamaños de los envases de 14 cápsulas duras en 1 blíster, 56 cápsulas duras en 4 blísters de 14 cápsulas cada uno o 196 cápsulas duras en 14 blísters de 14 cápsulas cada uno.

Puede que en su país solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.