



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6008

BUENOS AIRES, 02 JUN. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-000968-16-9 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial CERDELGA, ingrediente farmacéutico activo ELIGLUSTAT tartrato, a los fines de su importación a la República Argentina, indicada para el tratamiento de pacientes adultos con en fermedad de Gaucher Tipo I (EGI).

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente Ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

6008

en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

Que el artículo 2º de la citada Ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor."

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6008

solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 1336/1355 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología) y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos y, el Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Que las áreas técnicas informan que los estudios fármaco- dinámicos y fármaco-toxicológicos así como los estudios de farmacología clínica presentados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por el área técnica interviniente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6008

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas que la Food and Drug Administration (FDA según sus siglas en inglés) de EEUU aprobó el producto en diciembre de 2007, y que la EMA (European Medicine Agency) hizo lo propio en enero de 2015.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Coordinación de la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 1359/1360 en el cual, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT N° 4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad, la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática y por el particular mecanismo de acción, sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal CERDELGA/ELIGLUSTAT.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto N° 1490/92, las prescripciones de la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6008

Ley 16.463 y Disposición ANMAT Nº 4622/12, las características especiales del IFA ELIGLUSTAT y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA) y por la EMA, corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales al producto CERDELGA, de acuerdo a lo previsto por la Disposición Nº 4622/12.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información pertinente para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) que se encuentra aprobado de acuerdo a la documentación agregada a fs. 1250 a 1261 y de fs. 1294 a 1302.

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo en los pacientes del país, el patrocinante deberá presentar para la re inscripción los resultados del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, debiendo contener: Información actualizada sobre eficacia y efectividad terapéutica según resultados de pacientes en el país y en el mundo, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento CERDELGA/ELIGLUSTAT la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **6008**

guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto Nº 1490/92, 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial CERDELGA y nombre genérico ELIGLUSTAT, la que será importada a la República Argentina por GENZYME DE ARGENTINA S.A., con los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

6008

datos identificatorios característicos que obran en el Anexo I, que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos del Proyecto de Rótulo del envase primario, Proyecto de Rótulo del envase secundario, Proyecto de Prospecto para Profesionales e información para pacientes y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, que figuran como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un (1) año, contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

ARTICULO 6º - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES),



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **6008**

tratados con CERDELGA/ELIGLUSTAT, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8º de la Ley 16.463.

ARTICULO 8º - Establécese que la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado según la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente.

ARTICULO 9º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10º - Incorpórese el producto CERDELGA/ELIGLUSTAT de GENZYME DE ARGENTINA S.A. al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11º - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **6008**

la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-000968-16-9

DISPOSICIÓN Nº: **6008**



Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº

6008

Nombre comercial: CERDELGA.

Nombre/s genérico/s: ELIGLUSTAT.

Nombre o razón social: GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: GENZYME IRELAND, LTD, IDA INDUSTRIAL PARK OLD KILMEADEN ROAD. WATERFORD, IRLANDA (a Granel); GENZYME DE ARGENTINA S.A.: AV. FONDO DE LA LEGUA 145, BULOGNE, BUENOS AIRES (Acondicionamiento Primario y Secundario).

País de Origen: IRLANDA

País de procedencia: IRLANDA/PAISES BAJOS.

País de consumo: FRANCIA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: CERDELGA

Clasificación ATC: A16AX10



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

6008

Indicación/es autorizada/s: Pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o Metabolizadores rápidos (MR) del Citocromo P450 2D6 (CYP2D6).

Concentración/es: ELIGLUSTAT 100 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: ELIGLUSTAT 100 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 45 mg, lactosa monohidrato 111.5 mg, hipromelosa 10.8 mg, behenato de glicerilo/dibehenato de Glicerol 2.7 mg.

Origen del Producto: SINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blíster compuesto por una laca de horno altamente resistente al calor sobre una base de poliéster, papel de aluminio y un recubrimiento termosellado sobre una base de poliéster y acrilato de olefina. El material de formación está compuesto por una construcción de tereftalato de polietileno glicolado (glycollated polyethylene teraphthalate, petg) con una película de policlorotrifluoroetileno (pctfe).

Presentación: Envases de cartón con 5 blíster por 12 cápsulas cada uno.

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 60 cápsulas duras.

Período de vida útil: 36 meses.

Forma de conservación: conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

600 8

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores lentos (ML) metabolizadores intermedios (MI) o Metabolizadores rápidos (MR) del Citorcromo P450 2D6 (CYP2D6), aprobado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

EXPEDIENTE N° 1-47-968-16-9

DISPOSICIÓN N°:

600 8

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

6008

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

Proyecto de etiquetado: fs. 1172.

Proyecto de estuche: fs. 1175.

Proyecto de Prospecto para Profesionales: fs. 1178-1194

Información para pacientes: 1229-1235

Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad: fs. 1250-1261/1294-1302

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III
CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-968-16-1

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición **600,8** de acuerdo a lo solicitado en el tipo de trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por GENZYME DE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CERDELGA.

Nombre/s genérico/s: ELIGLUSTAT.

Nombre o razón social: GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: GENZYME IRELAND, LTD, IDA INDUSTRIAL PARK OLD KILMEADEN ROAD. WATERFORD, IRLANDA (a Granel); GENZYME DE ARGENTINA S.A.: AV. FONDO DE LA LEGUA 145, BULOGNE, BUENOS AIRES (Acondicionamiento Primario y Secundario).

País de Origen: IRLANDA

País de procedencia: IRLANDA/PAISES BAJOS.

País de consumo: FRANCIA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: CERDELGA

Clasificación ATC: A16AX10

Indicación/es autorizada/s: Pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o Metabolizadores rápidos (MR) del Citocromo P450 2D6 (CYP2D6).

Concentración/es: 100 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: ELIGLUSTAT 100 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 45 mg, lactosa monohidrato 111.5 mg, hipromelosa 10.8 mg, behenato de glicerilo/dibehenato de Glicerol 2.7 mg.

Origen del Producto: SINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blister compuesto por una laca de horno altamente resistente al calor sobre una base de poliéster, papel de aluminio y un recubrimiento termosellado sobre una base de poliéster y acrilato de olefina. El material de formación está compuesto por una construcción de tereftalato de polietileno glicolado (glycollated polyethylene teraphthalate, petg) con una película de policlorotrifluoroetileno (pctfe).

Presentación: Envase de cartón con 5 blister con 12 cápsulas cada uno.

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 60 cápsulas duras.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Período de vida útil: 36 meses.

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

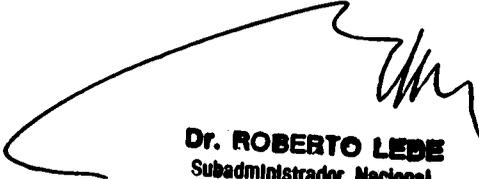
Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Se extiende a GENZYME DE ARGENTINA S.A., el Certificado N° 58379,
en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de _____
de _____, siendo su vigencia por un (1) año a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6008



Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 11 de noviembre de 2016.-

**ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA
COMISIÓN DE PRODUCTOS ESPECIALES
SU DESPACHO**

REF.: Expte. N° 1-47-000968-16-9

Cerdelga: Registro bajo Condiciones Especiales

GENZYME DE ARGENTINA S.A., N° de Legajo 7357, con domicilio en Fondo de la Legua 161 (B1609JEB), Boulogne, Pcia. de Buenos Aires, que funciona bajo la Dirección Técnica de Liliana Otero, se dirigen a esa Administración a fin de cumplir con lo solicitado para la gestión del expediente de la referencia según corte de plazo recibido con fecha 04 de noviembre de 2016.

A tal efecto se justifica o modifica lo originalmente presentado de manera de satisfacer cada observación según lo indicado en el corte de plazo realizado por dicha Administración:

Genotipificación

Dado que como especificado en las Indicaciones, 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 citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y que su dosificación/posología depende del tipo de metabolizador que sea el paciente, a los efectos de la selección de la dosis, se realizará un análisis genético con el Test Luminex xTAG® CYP2D6 Kit.

Este test genético del CY2D6 identifica las variantes nucleótidas, incluyendo deleciones y duplicaciones para identificar individuos con polimorfismos CYP2D6. El test incorpora la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) multiplex y Allele Specific Primer Extension (ASPE, por sus siglas en inglés) multiplex con el sistema de clasificación Universal Tag de Luminex en la plataforma xMAP® Luminex® 100/200™. El test determina automáticamente el diplotipo de cada muestra

Dicho Test se realizará en el laboratorio Progenika Ink, Medford, MA, EE.UU., laboratorio acreditado internacionalmente para dar servicio de laboratorio clínico de alta complejidad, por CLIA (Clinical Laboratory Amendments, 1988, que establece a nivel de regulación federal los estándares que rigen para los laboratorios de análisis clínicos en EE.UU.) y tiene la acreditación CAP (del College of American Pathologists, de EE.UU., que asegura que los laboratorios clínicos cumplan los requerimientos regulatorios).

Los profesionales podrán remitir las muestras directamente o a través del Laboratorio de Neuroquímica Dr. Nestor A. Chamoles, CABA, Argentina.

Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

6008



REGISTRO DE TRATAMIENTO DE PACIENTES

A continuación se presenta el nuevo Registro de Tratamiento de Pacientes, incluyendo las variables indicadas por la Dirección de Farmacovigilancia, a saber: dosificación, indicación y efectos adversos, además se aclara el ID de reporte al sistema nacional de farmacovigilancia.

REGISTRO DE PACIENTES

Iniciales/Código:	Fecha de nacimiento/edad:	Sexo <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
Diagnóstico de Gaucher	Análisis previos al inicio del tratamiento	Co-morbilidades y medicación concomitante
Fecha de diagnóstico: Tipo de Gaucher: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> III Paciente genotipificado: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> MI <input type="checkbox"/> ML <input type="checkbox"/> No brinda información	Presencia de hepatomegalia: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Fecha: Presencia de esplenomegalia: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Fecha: Nivel de hemoglobina: Fecha: Recuento plaquetas: Fecha:	
Uso de Cerdelga	Indicación: Fecha de inicio de Tratamiento: Dosificación:	
Fecha de firma de Consentimiento Informado: __/__/____		

Médico tratante:

Teléfono/ correo electrónico:

Institución:

Eventos Adversos					
Fecha	Trastornos del sistema nervioso	Trastornos gastrointestinales	Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Otros eventos	Case ID #

Fecha de fin de tratamiento: __/__/____

Motivo: _____

Nota: El monitoreo de eventos adversos completa identificando el evento y fecha de ocurrencia.

El Departamento de Farmacovigilancia de Genzyme identifica el evento con el número de identificación (ID) global generado para el reporte, el mismo número se utiliza para la presentación del SNFVG ante el ANMAT

Farm. Cynthia Testolin CYNTHIA TESTOLIN
 Co-Directora Técnica Apoderado Legal
 Genzyme de Argentina S.A. Genzyme de Argentina S.A.



6008

ACTIVIDAD DE FARMACOVIGILANCIA ADICIONAL:

REGISTRO ICGG

El International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry es la base de datos internacional longitudinal más grande que sigue los datos demográficos y clínicos de los pacientes con enfermedad de Gaucher.

El Registro está abierto a todos los pacientes en todo el mundo, independientemente del estado del tratamiento. La Dirección Científica es proporcionada al Registro por un grupo independiente de médicos internacionales, los Coordinadores Regionales del ICGG. [1]

El Registro de Gaucher es un programa internacional continuo, multicéntrico y estrictamente observacional que realiza un seguimiento de los resultados clínicos de rutina para pacientes con enfermedad de Gaucher. No interviene experimentalmente. Los pacientes en el Registro se someten a evaluaciones clínicas y reciben atención según lo determinado por el médico tratante del paciente.

Los objetivos del Registro son:

Mejorar la comprensión de la variabilidad, la progresión y la historia natural de la enfermedad de Gaucher con el objetivo final de guiar y evaluar mejor las intervenciones terapéuticas;

Proporcionar a la comunidad médica de Gaucher recomendaciones para el seguimiento de los pacientes y proporcionar informes sobre los resultados de los pacientes para ayudar a optimizar el cuidado del paciente;

y

Evaluar la eficacia a largo plazo de la terapia.

Genera publicaciones sobre la demografía de los pacientes, las características de la enfermedad, los resultados, las directrices sobre el diagnóstico, la evaluación inicial y el seguimiento permanente. Los informes de casos de pacientes del Registro ofrecen una valiosa herramienta que permite a los médicos participantes monitorear la respuesta a la terapia y la progresión de la enfermedad. Los informes resumen gráficamente los cambios en los parámetros clínicos como la afectación ósea o el volumen del órgano en función del tiempo. Los informes de casos de pacientes pueden ayudar a motivar a los pacientes a cumplir con su plan de tratamiento y establecer una base para su cuidado a largo plazo.

Tal como indicado en el PMEES presentado, el seguimiento a través del ICGG es un seguimiento de los pacientes identificados que permite determinar la evolución de la enfermedad y la efectividad del tratamiento. No es un registro prospectivo de seguridad.

La participación argentina en este ICGG se realiza a través del accionar del Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (GADTEG) que promueve el entendimiento de la presentación, manejo y tratamiento de la enfermedad de Gaucher y fomenta la inclusión de pacientes argentinos al Registro. Genzyme toma conocimiento de los informes del GADTEG cuando este organismo los publica.

A los efectos del seguimiento de la seguridad del tratamiento con Cerdelga, a fojas 1070-1071 del expediente está incluido el Formulario de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas, indicando que el mismo sea enviado completo a farmacovigilanciaconosur@genzyme.com o por fax al 54 11 4708 6953.

El manejo de dicha información se realiza de acuerdo a la normativa vigente.

Dicho Formulario se vuelve a incluir continuación:

Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.



Formulario de notificación de sospechas de reacciones adversas

1) Reportante		Nombre			Teléfono / E-mail	
Dirección		País			Ocupación: <input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Otro profesional de la salud <input type="checkbox"/> Paciente y/o familiar	
2) Paciente		Iniciales	Sexo <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Fecha de nacimiento/ Edad		Altura(cm) Peso (kg)
Fenotipo CYP2D6: <input type="checkbox"/> Metabolizador rápido <input type="checkbox"/> Metabolizador intermedio <input type="checkbox"/> Metabolizador lento <input type="checkbox"/> Otro						
3) Medicación sospechada						
Nombre comercial / Nombre genérico		Indicación de uso	Dosis / Frecuencia	Vía de administración	Comienzo (día/mes/año)	Finalización (día/mes/año) N° lote
Cerdeiga® (eliglustal)				Vía Oral		
Acción tomada <input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Discontinuo <input type="checkbox"/> Cambio en la dosis. especifique		¿La suspensión o reducción de la dosis causó disminución o desaparición del evento adverso? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desc ¿La re exposición al medicamento generó el mismo o similar evento adverso? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desc				
Medicación concomitante						
4) Eventos adversos						

Evento adverso	Día de comienzo	Día de finalización	Evolución	Severidad	Tratamiento correctivo
A)			<input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> En recuperación <input type="checkbox"/> No Recuperado aun <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Fatal. especifique fecha y causa de muerte:	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
B)			<input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> En recuperación <input type="checkbox"/> No Recuperado aun <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Fatal. especifique fecha y causa de muerte:	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
C)			<input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> En recuperación <input type="checkbox"/> No Recuperado aun <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Fatal. especifique fecha y causa de muerte:	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

6008



Información adicional relevante asociada al/ los eventos (Descripción, signos y síntomas, causas posibles, evolución, tratamiento, enfermedad de base y condiciones médicas relevantes, exámenes complementarios)

Por favor marque si el evento ha derivado en alguno de los siguientes:

- Muerte Amenaza de vida Requiere o prolonga la hospitalización Anomalía congénita / Defecto al nacimiento
 Incapacidad persistente o significativa Sospecha de transmisión de agente infeccioso Requiere intervención médica para prevenir mayor (dispositivo)

Firma:

Fecha:

Estudio de uso de fármacos:

No se replicarán los estudios de uso de fármacos a nivel local.

Los estudios realizados o en curso sobre el uso de fármacos son los únicos previstos de realización.

Los estudios realizados y los en curso son válidos para la población argentina y sus resultados son aplicables a los pacientes de Gaucher en Argentina, pues este tipo de fármacos y sus correspondientes eventuales interacciones no se ven afectados por características étnicas o demográficas. Por lo tanto, los mismos aportan los datos del impacto en los pacientes en Argentina.

ESTUDIOS EN CURSO Y COMPLETADOS

Se adjunta a la presente las disposiciones autorizantes de los protocolos de los estudios clínicos completados en Argentina, a saber:

- Disposición Autorizante N° 1809 (21 Abril 2010) correspondiente al Estudio Clínico denominado: Estudio de fase 3, multicéntrico, multinacional, con asignación aleatoria y comparador activo para evaluar la seguridad y eficacia de Genz-112638 en pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 que han sido estabilizados con Cerezyme, cuyos resultados formaron parte del estudio clínico ENCORE incluido en la solicitud de autorización.
- Disposición Autorizante N° 2463 (04 Mayo 2006) correspondiente al Estudio Clínico Ensayo de Fase II, Abierto, Multicéntrico, que evalúa la Eficacia, Seguridad y Farmacocinética de Genz-112538 en Pacientes con Enfermedad De Gaucher Tipo I, Protocolo GZGD00304 del 31 de Agosto de 2005 Enmienda N°1, 27 de Octubre de 2005.

Se adjuntan el Informe Final del Estudio ENCORE correspondiente al período abril 2015 a abril 2016 y el Informe del Estudio Clínico versión 2 de fecha 20 de julio de 2016 presentados a la ANMAT con fecha 09 de noviembre de 2016.

El Informe Final correspondiente al Ensayo Clínico de fase II (Protocolo GZGD00304) se presentará a la brevedad.

Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Carácter de representación y documentación acreditante: _____

Yo, en mi carácter de médico tratante, confirmo que el paciente ha recibido información suficiente de conformidad con lo establecido en las regulaciones pertinentes.

Firma: _____ Aclaración: _____

Nº y tipo de documento: _____ N° de matrícula: _____

Lugar y Fecha: _____

¹ En este consentimiento informado cuando se menciona la información para paciente se actualizará cuando corresponda la versión del CCDS (Company Core Data Sheet del producto, Hoja de Datos Centrales), y la fecha de la última revisión.

RESUMEN DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Se presenta a continuación el resumen del Plan de Gestión de Riesgos de acuerdo al formato de tres columnas solicitado por dicha Dirección, para las especificaciones de seguridad, las actividades de farmacovigilancia y las actividades de minimización de riesgos.

Riesgos importantes identificados		
Especificaciones de seguridad	Actividades de Farmacovigilancia	Actividades de minimización de riesgos
Ninguno	Ninguna	Ninguno

Riesgos potenciales importantes		
Especificaciones de seguridad	Actividades de Farmacovigilancia	Actividades de minimización de riesgos
Interacciones fármaco-fármaco – Uso con inhibidores del CYP2D6 y/o del CYP 3A – Uso con inductores potentes del CYP3A – Uso con P glicoproteína (gp-P) o sustratos CYP2D6	Farmacovigilancia de rutina: Monitoreo del tratamiento concomitante de los pacientes en tratamiento en pacientes que presenten eventos adversos (EAs) y eventos adversos serios (EASs).	-Distribución de Guía para Prescriptores : incluye información sobre las interacciones fármaco-fármaco. - Tarjeta de Alerta para el Paciente : Herramienta para informar la importancia de estar alerta a potenciales interacciones farmacológicas con eliglustat - Información de Prescripción , en los apartados: - Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones - Interacciones, Interacciones farmacológicas
Uso de eliglustat en pacientes que son metabolizadores indeterminados del CYP2D6 y/o en pacientes no genotipificados	Farmacovigilancia de rutina: Monitorear y evaluar EAs y EASs en pacientes que son metabolizadores indeterminados y en pacientes no genotipificados.	-Distribución de Guía para Prescriptores en donde se indica la genotipificación previa al inicio del tratamiento. - Información de Prescripción , dentro los apartados: - Indicaciones; Advertencias y Precauciones, Uso en poblaciones específicas - Características farmacológicas/ Propiedades, Farmacocinética

Trastornos de conducción cardíaca y arritmias	Farmacovigilancia de rutina: Monitoreo y evaluación de EAs y EASs de trastornos de conducción cardíaca y arritmias en pacientes en tratamiento.	Información de Prescripción , en el apartado: - Advertencias y Precauciones
Síncope vasovagal	Farmacovigilancia de rutina: Monitoreo y evaluación de EAs y EASs de síncope vasovagal en pacientes en tratamiento.	Información de Prescripción , en el apartado: - Reacciones adversas
Riesgos potenciales importantes		
Especificaciones de seguridad	Actividades de Farmacovigilancia	Actividades de minimización de riesgos
Uso fuera de rótulo en Enfermedad de Gaucher tipo 2 y 3	Farmacovigilancia de rutina: Monitoreo del uso fuera de rótulo	-Distribución de Guía para Prescriptores en donde se menciona la indicación - Información de Prescripción , en el apartado: - Indicaciones
Neuropatía periférica	Farmacovigilancia de rutina: Monitoreo y evaluación de EAs y EASs de neuropatía periférica de los pacientes en tratamiento	Ninguna propuesta
Información faltante		
Especificaciones de seguridad	Actividades de Farmacovigilancia	Actividades de minimización de riesgos
Uso en pacientes con historial previo o actual de isquemia cardíaca o insuficiencia cardíaca, arritmias clínicamente significativas o hallazgos de conducción	Farmacovigilancia de rutina: Monitoreo y evaluación de la ocurrencia de EAs y EASs en pacientes tratados con eliglustat con isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca o arritmia clínicamente significativa o hallazgos de conducción	- Información de Prescripción , en el apartado: - Advertencias y Precauciones
Uso en pacientes con insuficiencia hepática	Farmacovigilancia de rutina: Monitorear y evaluar la ocurrencia de EAs y EASs en pacientes con insuficiencia hepática tratados con eliglustat.	- Información de Prescripción , en los apartados: - Advertencias y Precauciones - Uso en poblaciones específicas
Uso en niños	Farmacovigilancia de rutina: Recolección de información de seguridad sobre el uso de eliglustat en la población pediátrica en el escenario de post-comercialización.	- Información de Prescripción , en los apartados: - Advertencias y Precauciones - Uso en poblaciones específicas
Uso durante embarazo y lactancia	Farmacovigilancia de rutina: Recolección de información de pacientes expuestas a eliglustat durante la gestación, incluyendo resultados de embarazo y lactancia.	- Información de Prescripción , en los apartados: - Advertencias y Precauciones - Embarazo y lactancia
Seguridad en uso a largo plazo	Farmacovigilancia de rutina: Monitoreo de EAs y EASs en el uso del tratamiento a largo plazo.	Ninguna



Información faltante		
Especificaciones de seguridad	Actividades de Farmacovigilancia	Actividades de minimización de riesgos
Uso en pacientes que son metabolizadores ultra rápidos de CYP2D6	Farmacovigilancia de rutina: Monitoreo y evaluación de EAs y EASs en pacientes metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6.	Información para el prescriptor en los apartados: - Indicaciones - Posología y modo de administración - Advertencias y precauciones - Uso en poblaciones específicas
Uso en pacientes con insuficiencia renal	Farmacovigilancia de rutina: Monitoreo y evaluación de la ocurrencia de EAs y EASs en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con eliglustat.	Información para el prescriptor en los apartados: - Advertencias y precauciones - Uso en poblaciones específicas

PLAZOS DE INFORMES DE PGR

Tal como solicitado, los IPAS que se presentarán cada seis meses los primeros dos años post-comercialización, se acompañarán con los informes del PGR con los resultados de las actividades implementadas en Argentina según la Planilla de Seguimiento que incluirá los datos disponibles.

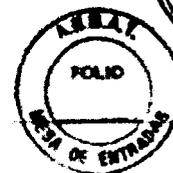
Esperando haber cumplimentado correctamente todo lo solicitado y dado que la información técnica, preclínica y clínica incluida en la solicitud de inscripción en el REM sustenta la seguridad y eficacia de Cerdelga en la indicación propuesta, solicitamos se acepte el PMEES así como el PGR presentado.

Sin otro particular, saludan atentamente

Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

600 &



10.3 PROYECTO DE ETIQUETADO

Cerdelga®

Eliglustat tartrato 100 mg

Cápsulas duras

Via oral

Autorizado bajo condiciones especiales

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Irlandesa

Ver prospecto para posología y administración.

Contenido: 12 cápsulas duras.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Manténgase fuera del alcance de los niños

Lote:

Venc.:


CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



6008



10.4 PROYECTO DE ESTUCHE

Cerdelga®

Eliglustat tartrato 100 mg

Cápsulas duras

Via oral

Autorizado bajo condiciones especiales

Venta Bajo Receta Archivada

Industria irlandesa

Cada cápsula de Cerdelga contiene 100 mg de eliglustat tartrato.

Excipientes: celulosa microcristalina 45 mg, lactosa monohidrato 111,5 mg, hipromelosa 10,8 mg y behenato de glicerilo/ dibehenato de glicerol 2,7 mg.

Ver prospecto para posología y administración.

Contenido: 60 cápsulas duras.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por: Genzyme Ireland, Ltd. Waterford, Irlanda

Importado y distribuido en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.

Av. Fondo de la Legua 161

Boulogne - Buenos Aires

Argentina

Esp. Med. Aut. M.S., Cert. N° XXXXXX

Dir. Téc: Farm. Liliana Otero

Lote:

Venc.:


CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

6008



10.5 PROYECTO DE PROSPECTO

10.5.1. INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Cerdelga®

Eliglustat tartrato 100 mg

Cápsulas duras

Vía oral

Autorizado bajo condiciones especiales

Venta Bajo Receta Archivada

Industria irlandesa

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Cerdelga contiene 100 mg de eliglustat tartrato (equivalente a 84,4 mg de eliglustat base).

Excipientes: celulosa microcristalina 45 mg, lactosa monohidrato 111,5 mg, hipromelosa 10,8 mg y behenato de glicerilo/ dibehenato de glicerol 2,7 mg.

FORMA FARMACÉUTICA

Cerdelga se suministra en cápsulas duras de 100 mg de eliglustat tartrato. La cápsula tiene una tapa opaca de color azul verdoso nacarado y cuerpo opaco de color blanco nacarado con la inscripción "GZ02" en negro.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Distintos productos del aparato digestivo y del metabolismo.

Código ATC: A16AX10

INDICACIONES

Cerdelga está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del Citocromo P450 2D6 (CYP2D6).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Acción farmacológica

La enfermedad de Gaucher es provocada por una deficiencia de la enzima lisosómica β -glucosidasa ácida que produce una acumulación de su sustrato natural principal, la glucosilceramida (GL-1), en las células de Gaucher, especialmente en el hígado, el bazo y la


Cynthia Testólin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.



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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología:

Dosis recomendada:

Metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6: 1 cápsula de Cerdelga dos veces al día.

Metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6: 1 cápsula de Cerdelga una vez al día.

Instrucciones de empleo:

Cerdelga debe tomarse por vía oral, con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras, preferentemente con agua, sin triturarse, disolverse ni abrirse. Si se omite una dosis de Cerdelga, debe tomarse la dosis prescrita en la siguiente toma programada; no debe duplicarse la siguiente dosis.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Cerdelga está contraindicado en pacientes:
 - metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 y que estén recibiendo un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 concomitantemente con un inhibidor potente o moderado del CYP3A, y
 - metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 y que estén recibiendo un inhibidor potente del CYP3A.

El uso de Cerdelga en estas condiciones da lugar a importantes aumentos de las concentraciones plasmáticas de eliglustat (consulte la sección Advertencias y precauciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Interacciones farmacológicas

Cerdelga está contraindicado en pacientes que sean metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 y que estén tomando un inhibidor potente (p. ej.,


Cynthia Testolin
Apoderada legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) del CYP2D6 de manera concomitante con un inhibidor potente (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) del CYP3A, y en pacientes que sean metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 y estén recibiendo un inhibidor potente del CYP3A. En estas condiciones, las dos vías principales del metabolismo de eliglustat están alteradas y se prevén elevaciones importantes de las concentraciones plasmáticas de eliglustat (consulte la sección Interacciones).

Si bien en un estudio exhaustivo del QT en voluntarios sanos no se observaron aumentos significativos del QTc, a partir de modelos de farmacocinética/ farmacodinámica (FC/FD) se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores que la C_{máx} en humanos causen ligeros aumentos en los intervalos PR, QRS y QTc (consulte la Sección Acción Farmacológica, Evaluación electrocardiográfica).

Para obtener mayor información sobre el uso de Cerdelga con un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 o CYP3A, consulte la Sección Interacciones.

El uso de Cerdelga con inductores potentes del CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) reduce de manera sustancial la exposición a eliglustat, lo que puede disminuir su eficacia terapéutica; por lo tanto, no se recomienda su administración concomitante (consulte la sección Interacciones).

Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes

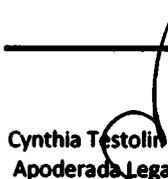
El uso de Cerdelga en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes no se ha estudiado en ensayos clínicos. Dado que se prevé que Cerdelga cause aumentos leves de los intervalos del ECG a concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas, debe evitarse el uso de Cerdelga en pacientes con enfermedad 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, procainamida) y de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).

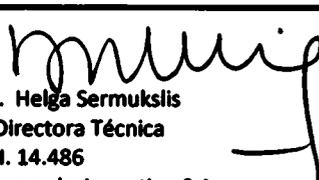
Efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria pesada

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

Interacciones

Interacciones farmacológicas


Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

Posibles efectos de otros fármacos en Cerdelga

Cerdelga se metaboliza principalmente a través del CYP2D6 y, en menor grado, a través del CYP3A4. Cerdelga también es un sustrato del transportador de eflujo gp-P.

Cerdelga está contraindicado en pacientes que sean metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 y que estén tomando 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 estén recibiendo un inhibidor potente del CYP3A (consulte la sección Contraindicaciones). 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 100 mg de Cerdelga dos veces al día en no ML, la administración concomitante de paroxetina, un potente inhibidor del CYP2D6, dio lugar a que la $C_{máx}$ y el ABC_{0-12} de eliglustat aumentaran 7,3 y 8,9 veces respectivamente. Se debe considerar una dosis de Cerdelga de 100 mg una vez al día cuando se utilice de forma concomitante un inhibidor potente del CYP2D6 (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina, bupropion) en MI y MR.

Con la administración de 100 mg de Cerdelga 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.

Inhibidores del CYP3A***En metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores rápidos (MR):***

Tras dosis repetidas de 100 mg de Cerdelga dos veces al día en no ML, la administración concomitante con ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A y de la gp-P, dio lugar a que la $C_{máx}$ y el ABC_{0-12} de eliglustat aumentaran 3,8 y 4,3 veces, respectivamente; son de esperar efectos semejantes con otros inhibidores potentes del CYP3A (p. ej., claritromicina, ketoconazol, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, teleprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromicina, conivaptán, boceprevir). Se prevé que el uso de inhibidores moderados del CYP3A (p. ej., eritromicina, ciprofloxacina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina) incremente



Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.



Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

600 &



hasta unas 3 veces la exposición a eliglustat. Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A deben utilizarse con precaución en MI y MR.

En metabolizadores lentos (ML):

Con la administración de 100 mg de Cerdelga una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A incremente la $C_{máx}$ y el ABC_{0-24} de eliglustat 4,3 y 6,2 veces, respectivamente. Está contraindicado el uso de un inhibidor potente del CYP3A con Cerdelga en ML.

Con la administración de 100 mg de Cerdelga una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de un inhibidor moderado del CYP3A incremente la $C_{máx}$ y el ABC_{0-24} de eliglustat 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado del CYP3A con Cerdelga en ML.

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

Inhibidores del CYP2D6 utilizados simultáneamente con inhibidores del CYP3A

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

Con la administración de 100 mg de Cerdelga dos veces al día en no ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP2D6 e inhibidores potentes o moderados del CYP3A incremente la $C_{máx}$ y el ABC_{0-12} hasta 17 y 25 veces respectivamente. Está contraindicado el uso de un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 concomitantemente con un inhibidor potente o moderado del CYP3A en MI y MR.

En todos los pacientes:

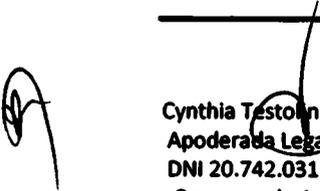
Los productos derivados del pomelo contienen uno o varios componentes que inhiben el CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. Se debe evitar el consumo de pomelo o de jugo de pomelo.

Inductores potentes del CYP3A

La administración concomitante de dosis repetidas de rifampicina (un inductor potente del CYP3A, así como del transportador de salida gp-P) y Cerdelga dio lugar a un descenso de cerca del 85 % en la exposición a eliglustat en no ML y una reducción aproximada del 95 % en ML. No se recomienda la administración concomitante de Cerdelga con inductores potentes del CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina y hierba de San Juan) en ML, MI y MR.

Posibles efectos de Cerdelga sobre otros fármacos

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


Cynthia Testón
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. Heiga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

600 8



Sustratos de la gp-P

La administración concomitante con digoxina, un sustrato de la gp-P, dio lugar a que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{\acute{u}lt}$ de digoxina aumentaran 1,7 y 1,5 veces, respectivamente. Es posible que se requieran dosis inferiores de fármacos que son sustratos de la gp-P (p. ej., colchicina, dabigatrán, digoxina, fenitoína, pravastatina).

Sustratos del CYP2D6

La administración concomitante con metoprolol, un sustrato del CYP2D6, dio lugar a que la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de metoprolol aumentaran 1,5 y 2,1 veces, respectivamente. Es posible que se requieran dosis inferiores de fármacos que son sustratos del CYP2D6. Estos incluyen determinados antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, p. ej., nortriptilina, amitriptilina, imipramina y desipramina, fenotiazinas, dextrometorfano y atomoxetina).

Interacción entre el fármaco y los alimentos

Cerdelga puede administrarse con o sin alimentos. Debe evitarse el consumo de pomelo o de jugo de pomelo.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

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

En ratas macho maduras, no se observaron efectos en los parámetros espermáticos con dosis bien toleradas. Se observó inhibición reversible de la espermatogénesis en la rata a una dosis tóxica sistémica. No se observaron efectos similares sobre la espermatogénesis en un estudio de investigación en monos, con concentraciones plasmáticas iguales o superiores a las determinadas en ensayos clínicos con pacientes con EG1.

Toxicología

Los principales órganos diana de Cerdelga en los estudios toxicológicos son el aparato digestivo, los órganos linfáticos, el hígado (únicamente en rata) y el sistema reproductivo (únicamente en rata macho). Los efectos de eliglustat observados en los estudios toxicológicos fueron reversibles y no mostraron indicios de toxicidad tardía o recurrente. Los márgenes de seguridad para los estudios de administración crónica en rata y perro fueron de 8 veces a 15 veces.


Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. Helga Sermuksilis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

600 8



Eliglustat no produjo efectos en la función del SNC ni en la función respiratoria. En 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 iónicos de sodio en un estudio electrofisiológico *ex vivo* en fibras de Purkinje de perro (7 veces la $C_{m\acute{a}x}$ humana prevista); y aumentos en los intervalos QRS y PR en estudios de 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.

Se demostró transferencia placentaria de cantidades en trazas de eliglustat y sus metabolitos en rata. A las 2 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 maternas en ratas, los fetos mostraron una mayor incidencia de ventrículos cerebrales dilatados, número anormal 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 ABC).

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos sobre el uso de Cerdelga en mujeres embarazadas. Se observó transferencia placentaria de cantidades en trazas de eliglustat y sus metabolitos en ratas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad reproductiva. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de Cerdelga durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si eliglustat se excreta en la leche humana. En ratas, se observó excreción de cantidades en trazas de eliglustat o sus materiales relacionados en la leche. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Cerdelga, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Uso en poblaciones específicas

Uso geriátrico

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


Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

600 8



Uso pediátrico

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

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Cerdelga no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función hepática.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro leve de la función renal. Cerdelga no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función renal de moderado a grave o enfermedad renal en etapa terminal (end-stage renal disease, ESRD). No se recomienda el uso de Cerdelga en estos pacientes.

Uso en metabolizadores ultrarrápidos (MUR) y metabolizadores indeterminados del CYP2D6

Cerdelga no debe utilizarse en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos (MUR) o indeterminados del CYP2D6. Los pacientes que sean MUR podrían no lograr concentraciones adecuadas para obtener un efecto terapéutico. No pueden realizarse recomendaciones de dosis para MUR.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia con Cerdelga es la diarrea, en aproximadamente el 6 % de los pacientes. Menos del 2 % de los pacientes que recibieron Cerdelga suspendieron en forma definitiva el tratamiento debido a una reacción adversa.

La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia en estudios clínicos fue el síncope (0,76%). Todos los acontecimientos se asociaron a factores de riesgo predisponentes y aparentaron ser de naturaleza vasovagal. Ninguno de ellos llevó al abandono del estudio.

Lista tabulada de reacciones adversas

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

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 todas

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.



las reacciones adversas notificadas en > 2 % de los pacientes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas que se produjeron con Cerdelga en > 2 % de los pacientes en los períodos de análisis principales de los estudios pivotaes (ENGAGE y ENCORE) y el estudio 304 de 4 años de duración.

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza*
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, diarrea*, dolor abdominal*, flatulencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga

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

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 al laboratorio a través del número de teléfono (11) 47086900 o a la ANMAT a través de la página web: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>.

SOBREDOSIS

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (11) 4962-

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

600



6666/2247 – Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (11) 4300-2115 – Hospital A. Posadas: (11) 4654-6648/4658-7777.

ENSAYOS CLÍNICOS

Farmacodinamia

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

Evaluación electrocardiográfica

No se observaron efectos prolongadores del QTc clínicamente significativos de Cerdelga 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 moxifloxacina), con grupos cruzados y dosis únicas 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 mayor QTcF ajustado por placebo y corregido según el valor basal 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 por 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_{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.

Farmacocinética

Absorción

La mediana de tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas en plasma se sitúa entre 1,5 y 3 horas después de la administración, con una biodisponibilidad oral baja (<5 %) debido a un significativo metabolismo de primer paso. Eliglustat es un sustrato del transportador de eflujo Glicoproteína P (gp-P). El alimento no produce efectos clínicamente relevantes en la


Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.



farmacocinética de eliglustat. Tras la administración repetida de 84 mg de Cerdelga dos veces al día, la concentración plasmática en estado de equilibrio 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 % a 83 %) sin partición significativa de las células sanguíneas. Tras la administración intravenosa de una dosis única de 42,2 mg (eliglustat) el volumen de distribución fue de 816 l, lo que permite suponer una distribución generalizada en los tejidos. Los estudios preclínicos demostraron una distribución generalizada de eliglustat en los tejidos, incluida la médula ósea.

Metabolismo

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. No se prevé que ningún metabolito contribuya a la actividad farmacológica de CERDELGA.

Eliminación

Tras la administración oral, la mayor parte de la dosis administrada se excreta en la orina (41,8 %) y en las heces (51,4 %), principalmente como metabolitos, con menos del 1 % del fármaco inalterado. Tras la administración intravenosa de una dosis única de 42,2 mg de eliglustat, la eliminación corporal total de eliglustat fue de 86 l/h. Tras dosis repetidas de 84 mg de Cerdelga dos veces al día por vía oral, la semivida de eliminación de eliglustat es de 4 a 7 horas aproximadamente en no ML y de 9 horas en ML.

Características en pacientes

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) exhiben concentraciones más altas de eliglustat que los metabolizadores intermedios o los metabolizadores rápidos del CYP2D6.

Según el análisis farmacocinético poblacional, el género, el peso corporal, la edad y la raza tuvieron un impacto limitado o nulo en la farmacocinética de eliglustat.


Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. Helga Sermuklis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.



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

Estudio de fase 3 de Cerdelga en pacientes con EG1 sin tratamiento previo: Estudio 1 (ENGAGE)

El Estudio 1 fue un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad de Cerdelga en 40 pacientes con EG1 sin tratamiento previo, de 16 años de edad o más (mediana: 30,4 años) con esplenomegalia y alteraciones hematológicas preexistentes. Los pacientes no debían haber recibido tratamiento con una TRS en los últimos 6 meses ni TRE en los últimos 9 meses previos a la aleatorización; ninguno de los pacientes del estudio, excepto 5, había recibido terapia previa. Los pacientes fueron estratificados según el volumen esplénico inicial [≤ 20 o > 20 múltiplos del valor normal (MN)] y aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir Cerdelga o placebo durante el período de análisis primario en ciego de 9 meses. Los pacientes aleatorizados al tratamiento con Cerdelga recibieron una dosis inicial de 42,2 mg de eliglustat (50 mg de eliglustat tartrato) dos veces por día, con un aumento de la dosis a 84,4 mg (100 mg de eliglustat tartrato) dos veces por día posible a partir de la semana 4 según la concentración plasmática mínima en la semana 2.

El punto final primario fue el cambio porcentual en el volumen esplénico (en MN) desde el inicio hasta los 9 meses, en comparación con el placebo. Los puntos finales secundarios fueron el cambio absoluto en el nivel de hemoglobina, el cambio porcentual en el volumen hepático (en MN) y el cambio porcentual en el recuento de plaquetas desde el inicio hasta los 9 meses, en comparación con el placebo.

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

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

Tabla 2: Cambio desde el inicio del estudio hasta el mes 9 en pacientes con EG1 sin tratamiento previo que recibieron tratamiento con Cerdelga en el Ensayo 1

	Placebo (n=20)	Cerdelga (n=20)	Diferencia (Cerdelga – Placebo) [IC 95 %]	Valor p*

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

Cambio porcentual en el volumen esplénico MN (%)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	<0,0001
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
Cambio porcentual en el volumen hepático MN (%)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (%)	-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	<0,0001

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

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

Durante el período de extensión abierto, los pacientes que continuaron recibiendo Cerdelga (n = 18) demostraron nuevas mejoras (cambio respecto al inicio del estudio) en el nivel de hemoglobina (1,02 g/dl), el recuento de plaquetas (58,16 %), y los volúmenes del bazo y el hígado (-44,61 % y -11,18 %, respectivamente) tras 18 meses de tratamiento. Todos los pacientes tuvieron una reducción de ≥ 20 % en el volumen esplénico después de 18 meses y la amplia mayoría (16/18) de los pacientes consiguieron una reducción del volumen esplénico >30 %.

Después de 9 meses de tratamiento, la infiltración de médula ósea por parte de células de Gaucher, según la determinación con el puntaje de carga medular (Bone Marrow Burden, BMB) (evaluada mediante RM en la columna lumbar y el fémur), descendió en una media de 1,1 puntos en pacientes tratados con eliglustat (n = 19), en comparación con la ausencia de cambios en pacientes aleatorizados a placebo (p = 0,0021). Cinco pacientes tratados con eliglustat (26 %) alcanzaron una reducción de al menos 2 puntos en el puntaje de BMB después de 9 meses en comparación con ninguno en los pacientes tratados con placebo. Después de 18 meses de tratamiento, el puntaje de BMB había disminuido en una media de 2,15 puntos (n = 18) y el porcentaje de pacientes tratados con Cerdelga con una reducción significativa de al menos 2 puntos en el puntaje de BMB total aumentó a un 44 % (n = 8).

En cuanto a la densidad mineral ósea (DMO) al inicio, la media (DE) de la puntuación T de la columna lumbar era de -1,07 (0,82) en el grupo de eliglustat (n = 17) y de -1,12 (1,19) en el grupo de placebo (n = 18), ambos en el rango osteopénico. Después de 9 meses de tratamiento, la media de la puntuación T de la columna lumbar fue de -1,03 (0,83) en el grupo de eliglustat y de -1,22 (1,15) en el grupo de placebo (p = 0,1413). Después de 18 meses, la media de la puntuación T en la DMO de la columna lumbar en pacientes tratados con Cerdelga

aumentó aún más a -0,91 (0,88) (n = 15). Al inicio, el puntaje Z medio de columna lumbar era de -1,15 (0,94) y -1,17 (1,18) en los grupos de eliglustat (n = 19) y de placebo (n = 20), respectivamente. Después de 9 meses de tratamiento, el puntaje Z medio de columna lumbar fue de -1,08 (0,92) en el grupo de eliglustat y de -1,27 (1,15) en el grupo de placebo (p = 0,0604).

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

El Estudio 2 fue un estudio de fase 2, multicéntrico, abierto y brazo único sobre el uso de Cerdelga en pacientes adultos con EG1 sin tratamiento previo. Los pacientes no debían haber recibido ningún tratamiento con TRS, TRE ni corticoesteroides para la EG1 en los 12 meses previos a la inscripción, ni con bisfosfonatos en los 3 meses previos a la inscripción. Se inscribieron veintiséis pacientes, de los cuales el 77 % (p < 0,0001) cumplió con el criterio de valoración principal a los 12 meses, definido como una respuesta en al menos 2 de 3 parámetros (hemoglobina, plaquetas y bazo) que eran anormales al momento del ingreso en el estudio: un aumento \geq 0,5 g/dl en la hemoglobina; un aumento \geq 15 % en las plaquetas; y/o una reducción \geq 15 % en el volumen esplénico total (basado en RM o TC helicoidal). En la Tabla 3 se muestran los datos a largo plazo sobre criterios de valoración viscerales y hematológicos para hasta 19 pacientes que completaron 4 años de tratamiento.

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

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

MN = múltiplos del valor normal

Se observaron mejoras en la infiltración de médula ósea del fémur (evaluado por RM) en la mayoría de los pacientes después de 4 años de tratamiento con eliglustat (n = 19), mientras que la DMO media de la columna lumbar total había aumentado en un 9,9 % g/cm² (n = 15, p = 0,0176). El puntaje T medio (DE) de la DMO de columna lumbar al inicio (n = 15) estaba en el rango osteopénico, -1,63 (1,07), y alcanzó el rango normal después de 4 años de tratamiento: -0,88 (1,26) (p = 0,0139). El puntaje Z medio (DE) de columna lumbar al inicio era de -1,17 (0,92)


Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.



y después de 4 años de tratamiento fue de -0,48 (1,07) ($p = 0,0044$). La DMO de fémur estaba en el rango normal al inicio y mostró poco cambio.

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

El Estudio 3 fue un estudio clínico de no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con fármaco activo que evaluó la seguridad y eficacia de Cerdelga comparado con Cerezyme en 159 pacientes con EG1 (mediana de edad: 37,4 años) que habían sido tratados anteriormente con terapia de reemplazo enzimático (≥ 3 años de terapia de reemplazo enzimático, administrada en dosis de 30 a 130 U/kg/mes en al menos 6 de los 9 meses previos) y que cumplieron con los objetivos terapéuticos pre especificados al inicio. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 2:1 para recibir Cerdelga o Cerezyme durante todo el período de análisis primario de 12 meses. Los pacientes aleatorizados al tratamiento con Cerdelga recibieron una dosis inicial de 42,2 mg de eliglustat (50 mg de eliglustat tartrato) dos veces por día, con aumentos de dosis a 84,4 mg de eliglustat (100 mg de eliglustat tartrato) dos veces por día y 127 mg dos veces por día posibles a partir de las semanas 4 y 8 según las concentraciones plasmáticas mínimas de Cerdelga en las semanas 2 y 6, respectivamente.

Al inicio, los volúmenes esplénicos medios eran de 2,6 y 3,2 MN en los grupos de Cerezyme y Cerdelga, respectivamente, y los volúmenes hepáticos eran de 0,9 MN en ambos grupos. Los niveles medios de hemoglobina eran de 13,8 y 13,6 g/dl, y los recuentos de plaquetas eran de 192 y 207 $\times 10^9/l$, respectivamente.

El criterio de valoración principal compuesto requirió estabilidad en todos los dominios de los cuatro componentes (nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas, volumen hepático y volumen esplénico) según los cambios entre el inicio y los 12 meses. La estabilidad se definió por los siguientes umbrales pre especificados de cambio: nivel de hemoglobina con disminución $< 1,5$ g/dl, recuento de plaquetas con disminución < 25 %, volumen hepático con aumento < 20 % y volumen esplénico con aumento < 25 %. Los porcentajes de pacientes que cumplieron con los criterios de estabilidad en los componentes individuales del criterio de valoración compuesto se evaluaron como puntos finales secundarios de eficacia.

Cerdelga cumplió con los objetivos establecidos en este estudio para ser declarado no inferior a Cerezyme en el mantenimiento de la estabilidad del paciente. Tras 12 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes que cumplió con el criterio de valoración compuesto principal fue del 84,8 % en el grupo de Cerdelga, en comparación con el 93,6 % del grupo con Cerezyme. El límite inferior del IC del 95 % de la diferencia de 8,8 %, -17,6%, estuvo dentro del margen pre


Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. Helga Sermuklis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

especificado de no inferioridad de -25 %. En el mes 12, los porcentajes de pacientes que recibían Cerdelga y Cerezyme, respectivamente, que cumplieron con los criterios de estabilidad para los componentes individuales del criterio de valoración compuesto fueron: nivel de hemoglobina, 94,9 % y 100 %; recuento de plaquetas, 92,9 % y 100 %; volumen esplénico, 95,8% y 100%; y volumen hepático, 96,0 % y 93,6 %. De los pacientes que no cumplieron con los criterios de estabilidad en los componentes individuales, 12 de los 15 pacientes con Cerdelga y 3 de los 3 pacientes con Cerezyme siguieron dentro de los objetivos terapéuticos para la EG1.

Los cambios medios en los parámetros hematológicos y viscerales desde el inicio hasta los 12 meses de tratamiento se presentan en la Tabla 4. No se observaron diferencias significativas a nivel clínico entre los grupos en ninguno de los cuatro parámetros.

Tabla 4: Cambios medios desde el inicio hasta el mes 12 en pacientes con EG1 que pasaron a Cerdelga en el Ensayo 3

	Cambio medio de Cerezyme (N = 47) [IC 95 %]	Cambio medio de Cerdelga (N = 99) [IC 95 %]
Cambio porcentual en el volumen esplénico MN (%)*	-3,01 [-7,47; 1,06]	-6,17 [-9,17; -2,93]
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl)	0,038 [-0,14; 0,25]	-0,21 [-0,36; -0,08]
Cambio porcentual en el volumen hepático MN (%)	3,57 [0,43; 5,83]	1,78 [0,13; 3,86]
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (%)	2,93 [-2,25; 7,52]	3,79 [0,55; 7,31]

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

*Excluye pacientes con esplenectomía total.

Al inicio, la DMO media de columna lumbar y fémur en el rango normal y los puntajes medios de BMB se encontraban en el rango moderadamente afectado para ambos grupos de tratamiento. Después de 12 meses de tratamiento, los cambios medios en los puntajes de BMD y BMB fueron similares para los grupos de tratamiento con Cerdelga y Cerezyme, y no fueron significativamente diferentes con respecto al inicio.

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

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.


Cynthia Testolin
Apoderada legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. Helga Germukalis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

6008



Naturaleza y contenido del envase

60 cápsulas duras suministradas en 5 fundas de cartulina conteniendo 1 blíster con 12 cápsulas cada uno, en un estuche de cartulina.

Manténgase fuera del alcance de los niños



Este Medicamento es Libre de Gluten

Especialidad medicinal autorizada bajo condiciones especiales por el Ministerio de Salud, Certificado N° XXXXX

Elaborado por:

Genzyme Ireland, Ltd.

Waterford, Irlanda

Importado y distribuido en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.

Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),

Boulogne, Buenos Aires - Argentina

Tel.: 011-4708-6900

e-mail: genzymear@genzyme.com

Dir. Téc.: Liliana Otero, Farmacéutica

Ref.: CCDS 13 Feb 2015

Fecha de la última revisión: Feb/2015

Cerdelga es una marca de Genzyme Corporation.

(Handwritten mark)

Cynthia Tesolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

(Handwritten signature)
Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.



10.5.2 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Cerdelga®
Eliglustat tartrato 100 mg
Cápsulas duras
Vía oral
Autorizado bajo condiciones especiales
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Irlandesa

CONSULTE A SU MÉDICO

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 es un medicamento que se utiliza para el tratamiento prolongado de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher de tipo 1.

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.



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 cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si metaboliza Cerdelga a una velocidad normal y si 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 interferirán en la capacidad de su organismo para descomponer Cerdelga y pueden producir niveles más altos del principio activo en la sangre (ver sección "Toma de Cerdelga con otros medicamentos" para obtener una lista ampliada de medicamentos).
- Si metaboliza Cerdelga a una velocidad lenta y si 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 "Otras medicinas y Cerdelga" para una lista ampliada de medicamentos).

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 "Toma de Cerdelga con otros medicamentos" o está a punto de hacerlo;

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Semulslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

9



- tiene alguna enfermedad cardiovascular:
 - o ha sufrido un infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca;
 - o tiene una frecuencia cardíaca baja;
 - o tiene un ritmo cardíaco irregular o anómalo, incluida una afección cardíaca llamada síndrome del intervalo QT largo;
 - o 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.

Niños y adolescentes

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

Toma de Cerdelga con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría 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)
- ciprofloxacina, 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

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

Handwritten signature

Handwritten mark



tratar VIH)

- aprepitant: antiemético (usado para reducir los vómitos)
- diltiazem: antihipertensivo (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)
- imitinib – antineoplásico (usado para tratar cáncer)
- amlodipino, ranolazina – usado 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** (usado para tratar la indigestión)
- goldenseal – (también conocido como Hydrastis canadensis, un medicamento a base de plantas adquirido 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 jugo de pomelo, porque puede aumentar el nivel de Cerdelga en la sangre.

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

6008



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.

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:

Tome una cápsula de 100 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:

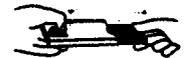
Tome una cápsula de 100 mg entera una vez al día con agua. Puede tomarse con o sin comida. Tome una cápsula en el mismo horario cada día.

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (11) 4962-6666/2247 – Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (11) 4300-2115 – Hospital A. Posadas: (11) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar Cerdelga

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.741.031
Genzyme de Argentina S.A.


Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

6008



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

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. La mayoría de los efectos adversos son leves y en general desaparecerán con el tiempo.

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

- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Diarrea
- Dolor de estómago
- Gases (flatulencias)
- Dolor de las articulaciones
- Cansancio (fatiga)

En los estudios clínicos, un pequeño número de pacientes sufrieron desmayos. Todos ellos tenían factores de riesgo de desmayo. Informe a su médico inmediatamente si siente que va a desmayarse o se ha desmayado.

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. Usted puede comunicar reacciones adversas al laboratorio a través del número de teléfono (11) 47086900 o <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>. 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 y el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

6. Contenido del envase e información adicional

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.

6008



Composición de Cerdelga

- El principio activo es eliglustat (como tartrato). Cada cápsula contiene 100 mg de eliglustat tartrato.
- Los otros ingredientes de la cápsula son: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hipromelosa y behenato de glicerilo/ dibehenato de glicerol.

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.

60 cápsulas duras suministradas en 5 fundas de cartulina conteniendo 1 blíster con 12 cápsulas cada uno, en un estuche de cartulina.

Manténgase fuera del alcance de los niños



Este Medicamento es Libre de Gluten

Especialidad medicinal autorizada bajo condiciones especiales por el Ministerio de Salud, Certificado N° XXXXX

Elaborado por:

Genzyme Ireland, Ltd.

Waterford, Irlanda

Importado y distribuido en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.

Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),

Boulogne, Buenos Aires - Argentina

Tel.: 011-4708-6900

e-mail: genzymear@genzyme.com

Dir. Téc.: Liliana Otero, Farmacéutica

Ref.: CCDS 13 Feb 2015

Fecha de la última revisión: Feb/2015

Cerdelga es una marca de Genzyme Corporation.

Cynthia Testolin
Apoderada Legal
DNI 20.742.031
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. Helga Sermukslis
Co-Directora Técnica
M.N. 14.486
Genzyme de Argentina S.A.



Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad

1 - Monitoreo de la Eficacia

La eficacia de Cerdelga a la fecha se encuentra fundamentada sobre la población de pacientes (n = 393) sobre la cual se llevaron a cabo los estudios clínicos, realizados bajo estricto control en su incidencia sobre parámetros bien definidos.

No obstante queda aún información a completar respecto de la eficacia de Cerdelga en determinadas poblaciones, por lo cual se encuentran planificados o en curso determinados estudios clínicos que complementarán la información sobre la eficacia de Cerdelga disponible hasta la fecha, a saber:

	Descripción de la actividad (o título del estudio si conocido)	Hito (s)	Fechas
1	Uso en Pediatría: Estudio a rótulo abierto, 2 cohortes (con y sin imiglucerasa), multicéntrico, histórico-controlado para evaluar la farmacocinética, seguridad, y eficacia de eliglustat en pacientes pediátricos con EG1 y EG3.	Fecha inicio Fecha planeada para la presentación de los datos finales	Mayo 2016 Q4 - 2021
2	Uso en Insuficiencia Hepática: Farmacocinética de eliglustat oral única dosis en sujetos con disfunción hepática	Protocolo final en los países de locación de los Centros Presentación de los datos finales	Q2 2015 Q1 2018
3	Uso en Insuficiencia Renal: Farmacocinética de dosis oral única de Eliglustat en sujetos con insuficiencia renal	Protocolo Final Presentación de los datos finales	Q2 2015 Q3 2017
4	Evaluación dosificación QD vs BID: Estudio Fase 3 aleatorizado, doble ciego, para evaluar QD vs dosificación BID en pacientes con EG1 que demuestran la estabilidad clínica en la dosificación BID (GZGD03109)	Presentación del reporte final	Q2 2017

Los informes finales de cada uno de estos estudios serán sometidos a la Autoridad Sanitaria a medida que los mismos se encuentren disponibles.

2 - Monitoreo de la Efectividad

La experiencia obtenida con el uso del producto una vez comercializado complementará la información obtenida en los estudios clínicos y a la vez permitirá detectar reacciones adversas que sólo aparecen en 1 de 1.000 pacientes y mucho después de que el medicamento se encuentra en uso.

Dado que esta es una enfermedad rara de baja prevalencia esta información será de suma utilidad.

Esto permitirá monitorear la evolución de los parámetros de la enfermedad y principalmente la respuesta a Cerdelga de cada paciente en particular en lo que respecta a los objetivos terapéuticos establecidos para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1 a saber el volumen esplénico y hepático y los parámetros hematológicos (Pastores, 2004, *Semin Haematol*) así como la evolución de la patología ósea.



Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad

Para ello se utilizará un Registro de Pacientes que permitirá la individualización de la terapia medicamentosa llevada a cabo por médicos especialistas en enfermedad de Gaucher 1.

REGISTRO DE PACIENTES

Iniciales/Código:	Fecha de nacimiento/edad:	Sexo <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
Diagnóstico de Gaucher	Análisis previos al inicio del tratamiento	Co-morbilidades y medicación concomitante
Fecha de diagnóstico: Tipo de Gaucher: I <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> Paciente genotipificado: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> MI <input type="checkbox"/> ML <input type="checkbox"/> No brinda información Fecha de tratamiento con Cerdelga: Dosis:	Presencia de hepatomegalia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha:	
	Presencia de esplenomegalia: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha:	
	Nivel de hemoglobina: Fecha:	
	Recuento plaquetas: Fecha:	
Fecha de firma de Consentimiento Informado: __ / __ / ____		

Médico tratante:

Teléfono/ correo electrónico:

(Para uso interno)

Eventos Adversos					
Fecha	Trastornos del sistema nervioso	Trastornos gastrointestinales	Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Otros no listados	Case ID #

Fecha de fin de tratamiento: __ / __ / ____ Motivo:

Adicionalmente se implementará una Planilla de Seguimiento de los pacientes identificados que permita determinar la evolución de la enfermedad y la efectividad del tratamiento.

Dicha planilla de seguimiento está construida siguiendo los lineamientos del Registro del Grupo Colaborativo Internacional de Gaucher (ICGG) que es una base de datos activa que colecta la historia natural y los resultados en pacientes con EG, independiente de sus síntomas y tratamiento. En la actualidad, dicho Registro contiene la base de datos de seguimiento a largo plazo más grande para una enfermedad huérfana. Más de 700 médicos pertenecientes a 60 países han brindado en forma voluntaria información sobre los pacientes con EG. El registro de ICGG se encuentra supervisado por un

Estrictamente confidencial

CYNTHIA TESTOLIN
 Abogado Legal
 Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
 Co-Directora Técnica
 Genzyme de Argentina S.A.

Página 2



Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad

grupo colaborativo de expertos internacionales, siendo la privacidad de los pacientes una preocupación central.

En Argentina existe el Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (GADTEG) que promueve el entendimiento de la presentación, manejo y tratamiento de la enfermedad de Gaucher y fomenta la inclusión de pacientes argentinos al Registro. Los pacientes incorporados a su registro reciben un número de identificación y no son reconocidos por sus nombres. El registro es una herramienta valiosa para los profesionales médicos pues permite monitorear la respuesta al tratamiento. El GADTEG publica los resultados del análisis de los datos del registro de los pacientes en Argentina.

Estos registros tienen en cuenta las metas terapéuticas para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher tipo 1 determinadas oportunamente para las terapias de reemplazo enzimático.

La tabla siguiente enumera las metas terapéuticas definidas hasta la fecha, según lo publicado por el GADTEG en su primer reporte de pacientes argentinos incluidos en el ICGG¹.

Tabla 1: Metas Terapéuticas para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Tipo 1 en adultos²

	Tiempo para el logro
Anemia	
Mejorar y mantener la hemoglobina dentro de los niveles normales (niveles dependiendo de la edad y género)	12 a 24 meses
Trombocitopenia	
Aumento y mantenimiento del recuento de plaquetas de manera suficiente para evitar desórdenes hemorrágicos	
(1) Pacientes esplenectomizados – normalización	12 meses
(2) Bazo intacto – aumento de 1,5 a 2 veces, luego a nivel del valor normal menor	12-24 meses
(3) Evitar esplenectomía	
Hepatomegalia	
Disminución y mantenimiento del volumen del hígado a 1,0-1,25 del volumen normal	
(1) Disminución del 20-30%	12-25 meses
(2) Disminución del 30-40%	Alrededor de 36 meses
Esplenomegalia	
Disminución y mantenimiento del volumen del bazo a <2-8 veces el volumen normal	
(1) Disminución del 30-50%	12 meses
(2) Disminución del 50-60%	Alrededor de 24-36 meses
Involucramiento Óseo	
(1) Disminuir o eliminar el dolor óseo	12-24 meses
(2) Prevención de las crisis óseas	12-24 meses

¹ Drelichman y col, Hematología, Vol 17 – Suplemento Enfermedad de Gaucher 4-16, 2013

² Grabowski G., The Lancet 2008, Vol 372:1263-71

Estrictamente confidencial

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



Involucramiento Pulmonar	
Revertir el síndrome hepatopulmonar, disminuir o eliminar la hipertensión pulmonar, prevenir la insuficiencia pulmonar	En desarrollo
Calidad de Vida	
(1) Restablecer las actividades diarias	Ajustado al paciente
(2) Mejorar la calidad de vida determinada por pruebas validadas	24-36 meses

En función dichas metas terapéuticas establecidas por los expertos, se ha preparado una planilla de seguimiento de la enfermedad mediante la cual será posible el relevamiento de datos cada 12 meses desde el inicio del tratamiento puesto que en la práctica médica los controles se realizan con modalidad anual.

PLANILLA DE SEGUIMIENTO DE PACIENTE

Nombre del Paciente –

Código de Paciente (iniciales y codificación numérica): __ __ / __ __

Edad:

Sexo F M

Diagnóstico / Fecha: _____ / _____

Tratamientos concomitantes:

CONDICIONES AL INICIO DEL TRATAMIENTO

Tamaño del bazo	
Tamaño del hígado	
Nivel de hemoglobina	
Recuento de plaquetas	
Condiciones Óseas	
Condiciones Informadas por los pacientes	
Movilidad	
Crisis Óseas	
Dolor en los huesos	
Condiciones Visualizadas en estudios Rx/IRM/DXA	
Osteopenia	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>
Infarto	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>
Necrosis avascular	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>
Deformidad en huesos afectados	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>

CONDICIONES A LOS 12 MESES

Volumen del Bazo MN	Se mantiene <input type="checkbox"/> Descendido <input type="checkbox"/> Aumentado <input type="checkbox"/>
Volumen del Hígado	Se mantiene <input type="checkbox"/> Descendido <input type="checkbox"/> Aumentado <input type="checkbox"/>
Nivel de Hemoglobina	Se mantiene <input type="checkbox"/> Descendido <input type="checkbox"/> Aumentado <input type="checkbox"/>
Recuento Plaquetas	Se mantiene <input type="checkbox"/> Descendido <input type="checkbox"/> Aumentado <input type="checkbox"/>

Estrictamente confidencial

Página 4

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



Condiciones Óseas	
Condiciones Informadas por los pacientes	
Movilidad	Mayor <input type="checkbox"/> Menor <input type="checkbox"/>
Crisis Óseas	Más <input type="checkbox"/> Menos <input type="checkbox"/>
Dolor en los huesos	Mayor <input type="checkbox"/> Menor <input type="checkbox"/>
Condiciones Visualizadas en estudios Rx/IRM/DXA	
Osteopenia	Sin modificación <input type="checkbox"/> Mejor <input type="checkbox"/> Peor <input type="checkbox"/>
Infarto	Sin modificación <input type="checkbox"/> Nuevos <input type="checkbox"/>
Necrosis avascular	Sin modificación <input type="checkbox"/> Nuevas <input type="checkbox"/>
Deformidad en los huesos afectados	Sin modificación <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> Disminuida <input type="checkbox"/>
SE REPETIRÁ EL SEGUIMIENTO ANUALMENTE	

3- Monitoreo de la Seguridad

3.1 - PREOCUPACIONES DE SEGURIDAD Y RESUMEN DE LAS ACCIONES DE FARMACOVIGILANCIA PLANIFICADAS

CERDELGA está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1). La población de indicación son los pacientes que son metabolizadores lentos, intermedios o rápidos del CYP2D6. La terapia con CERDELGA debe ser iniciada y supervisada por un médico con conocimiento del manejo de la enfermedad de Gaucher.

Las especificaciones de seguridad relevantes para CERDELGA serán manejadas primariamente por medidas de minimización de riesgo de rutina (ej. Información de prescripción, información para el paciente, guía para prescriptores, tarjeta de alerta para pacientes, registro de pacientes).

No obstante, 3 riesgos potenciales importantes necesitan medidas de minimización de riesgo adicionales:

- Interacciones farmacológicas
- Uso de eliglustat en pacientes que son metabolizadores indeterminados del CYP2D6
- Uso en pacientes no genotipificados

Las acciones planificadas de Farmacovigilancia incluyen actividades de Farmacovigilancia de rutina, actividades de Farmacovigilancia adicionales para caracterizar y evaluar los riesgos potenciales importantes, y la recolección de datos adicionales del perfil de seguridad en el uso a largo plazo y se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2 - Resumen de las Actividades de Farmacovigilancia Planificadas

Áreas que requieren confirmación o mayor investigación	Actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales	Objetivos
Interacción fármaco-fármaco Uso con inhibidores potentes de CYP2D6 y/o CYP3A, inductores	Farmacovigilancia de rutina	Monitorear el tratamiento concomitante en pacientes tratados con eliglustat que tienen eventos adversos serios y no serios



Áreas que requieren confirmación o mayor investigación	Actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales	Objetivos
potentes de CYP3A, sustratos P-gp o CYP2D6	Adicional: Estudios de uso de fármacos ^a	Estimar la prevalencia, tipo y duración del uso de medicación concomitante (a saber, inhibidores potentes y moderados de citocromo P450 [CYP]2D6 y CYP3A, inductores potentes CYP3A, sustratos P-gp o CYP2D6) en pacientes tratados con eliglustat
Uso de eliglustat en pacientes metabolizadores indeterminados de CYP2D6	Farmacovigilancia de rutina	Monitorear y evaluar eventos adversos y eventos adversos serios en pacientes que son metabolizadores indeterminados o pacientes no genotipificados
Uso de eliglustat en pacientes no genotipificados	Adicional: Estudios de uso de fármacos ^b Adicional: Sub-registro de seguridad prospectivo del Grupo Internacional Colaborativo Gaucher	Estimar la frecuencia de la genotipificación por CYP2D6 en pacientes tratados con eliglustat. Estimar la proporción de metabolizadores indeterminados o pacientes no genotipificados tratados con eliglustat y recolectar datos de seguridad adicionales del uso de eliglustat en estos pacientes.

a Los estudios de uso de fármacos incluyen 2 protocolos: uno de uso de fármaco usando la base de datos europea y otro usando la base de datos de EE.UU.

b La información de genotipificación es recolectada solamente en el estudio de utilización de fármacos usando la base de datos de Estados Unidos y por lo tanto será analizada sobre data de EEUU.

3.2 - ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA ADICIONAL PARA DETERMINAR LA EFECTIVIDAD DE LAS MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO

3.2.1 Programa Educacional

Se implementará un programa educacional que asegure que los profesionales de atención de la salud (HCP) posean el conocimiento adecuado sobre los pasos claves a ser llevados a cabo antes de la iniciación de la terapia (evaluación especial de la elegibilidad del paciente para el tratamiento – p. ej. Paciente adulto con Enfermedad de Gaucher tipo I y genotipificación CYP2D6 adecuada, evaluación de fármacos concomitantes, evaluación de dosificación adecuada de Cerdelga, educación del paciente) y durante la misma.

Esto se realizará a través del Registro de Pacientes, de una Guía para Prescriptores dirigida a los médicos prescriptores que inician y supervisan el tratamiento con Cerdelga (Eliglustat) y a través de la entrega al paciente de una Tarjeta de Alerta para el Paciente que brinda a los restantes profesionales de atención de la salud (HCP) importante información sobre las interacciones entre fármacos (DDI) y eliglustat, y para asegurar que el riesgo existente de interacción de fármacos con eliglustat llegue a conocimiento de los HCPs relevantes.

La Guía para Prescriptores que incluye además la Tarjeta de Alerta para Paciente, la Información de Prescripción, el Formulario para Reporte de Eventos Adversos, Información para Pacientes y Consentimiento Informado se presentan en el Apéndice 1.

Estrictamente confidencial

CYNTHIA TESTOLIN
Abogado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

A continuación se describen la Guía para Prescriptores y la Tarjeta de Alerta para Paciente:

GUÍA PARA EL PRESCRIPTOR

1- Audiencia Objetivo

Médicos iniciando y supervisando el tratamiento con CERDELGA

2- Objetivos

- Recordar a los médicos las acciones a realizar antes de iniciar el tratamiento con CERDELGA y durante el seguimiento del mismo, para minimizar aquellas situaciones que puedan derivar en concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat o situaciones que puedan requerir el ajuste de dosis o finalización de algún tratamiento concomitante.
- Recordar a los médicos que la dosis recomendada para pacientes MI y MR es de 100 mg 2 veces al día.
- Recordar a los médicos que la dosis recomendada para pacientes ML es de 100 mg una vez al día.
- Recordar a los médicos de la información clave que debe ser transmitida a los pacientes al comienzo del tratamiento acerca de interacciones farmacológicas, incluyendo la provisión de la Tarjeta de Alerta para Pacientes.
- Brindar información de apoyo al médico tratante acerca de la determinación del genotipo CYP2D6.

3- Contenido

- Lista de acciones a cumplir:
 - o Antes del inicio del tratamiento
 - Evaluar la elegibilidad del paciente para el inicio del tratamiento con CERDELGA: paciente adulto con enfermedad de Gaucher tipo 1, que sea metabolizador lento (ML), intermedio (MI) o rápido (MR) del CYP2D6.
 - Evaluar el uso de medicación concomitante (inhibidores del CYP2D6 y del CYP3A, inductores potentes del CYP3A, y sustratos de la gp-P o del CYP2D6) y acciones a ser llevadas a cabo respecto a potenciales interacciones farmacológicas.
 - Educar a los pacientes respecto a la posología de CERDELGA, el riesgo de la auto-medicación y del consumo de productos derivados de pomelo.
 - Instruir al paciente sobre el propósito y uso de la Tarjeta de Alerta para Paciente
 - Entregar al paciente la Tarjeta de Alerta para Paciente, Información para paciente y Consentimiento informado
 - o Durante el seguimiento
 - Evaluar toda nueva enfermedad intercurrente/ medicaciones concomitantes
 - Reforzar la educación del paciente
 - Evaluar la ocurrencia de reacciones adversas al fármaco y notificarlas.
- Información de sustento para la determinación del genotipo CYP2D6 para médicos:



- Informa que la genotipificación para determinar el fenotipo CYP2D6 debe ser realizado por un laboratorio de análisis genético acreditado.
- Informa que el examen genético debe permitir la detección de alelos CYP2D6 con adecuada precisión, sensibilidad y especificidad para asegurar la identificación consistente del fenotipo CYP2D6.
- Provee datos de contacto del laboratorio en caso que se requiera mayor información.

4- Formato:

Copia en papel +/- copias electrónicas

5- Diseminación:

- Por correo, visita a los médicos, otros
- Seguimiento de la diseminación a ser realizada por personal de Genzyme

TARJETA DE ALERTA PARA PACIENTE

1- Audiencia objetivo

- Pacientes
- Profesionales de atención de la salud con los pacientes como intermediarios.

2- Objetivos

- Recordar al paciente de no comenzar a tomar ninguna nueva medicación sin supervisión de un profesional de la salud.
- Recordar al paciente de no consumir productos derivados de pomelo
- Herramienta para informar a otros profesionales de la salud acerca del tratamiento actual del paciente para Enfermedad de Gaucher y la importancia de estar alerta a potenciales interacciones farmacológicas con eliglustat.

3- Contenido

- Recuerda al paciente de no comenzar medicación bajo receta, de venta libre o productos herbarios, sin informar previamente a su médico o farmacéutico.
- Recuerda al paciente de no consumir productos derivados del pomelo.
- Información para los profesionales de atención de la salud (distintos a los prescriptores de CERDELGA) involucrados en el cuidado del paciente respecto de importantes interacciones farmacológicas y proveerles puntos de contacto para información adicional.

4- Formato

- Tarjeta de tamaño para billetera
- Copia en papel +/- copia electrónica (smartphone)

5- Diseminación

- Tarjeta a ser entregada al paciente por el médico que inicia y supervisa el tratamiento con CERDELGA. La responsabilidad de difundir las tarjetas reside en el médico.
- Tarjeta para ser conservada por el paciente y presentada ante todo otro profesional de atención de la salud que provea cuidado al paciente.

Estas medidas se complementarán además con otras que cumplirán indicadores de proceso:

- Acciones clínicas a través de estudios de utilización de fármacos llevados a cabo en Europa y Estados Unidos que evaluarán co-prescripciones y evaluación de genotipificación. El uso de datos de diferentes regiones se considera necesaria y apropiada por las siguientes razones:

Estrictamente confidencial

CYNTHIA VESTOLIN
ApoDERADO Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad

- No todos los parámetros de interés se encuentran disponibles en todas las bases de datos (a saber, la información de genotipificación sólo se encuentra en las bases de datos de EE.UU.)
- La enfermedad de Gaucher es una enfermedad rara: el uso de múltiples fuentes de datos puede permitir recolectar información más robusta
- Acciones clínicas a través de un sub registro de seguridad prospectivo ICGG para caracterizar el perfil de seguridad a largo plazo que evaluará las características del paciente y utilización de patrones

3.2.2. Medidas de Minimización de Riesgo

Adicionalmente, se tomarán las medidas de minimización de riesgo enumeradas en la Tabla 2 a continuación

Tabla 3 - Medidas de Minimización de Riesgo

Componente medido	Actividad(es)	Fundamento
Patrones de utilización de la droga en la vida real	Estudios de uso de fármacos ^a	Evaluación del cumplimiento/ adherencia del prescriptor de eliglustat al rotulado con respecto a la comprensión e implementación para evitar la interacción entre fármacos (DDI)
Evaluación de genotipificación previa al inicio con eliglustat Proporción de pacientes con EG2 y EG3	Adicional: Sub-registro de seguridad prospectivo ICGG	Evaluación del cumplimiento/ adherencia del prescriptor al rotulado en relación al uso en EG1 y a la genotipificación previa al inicio con eliglustat
Componente medido	Actividad(es)	Fundamento
Patrones de utilización de la droga en la vida real	Estudio de uso de fármacos ^a	Evaluación del cumplimiento/ adherencia de los profesionales no prescriptores de eliglustat a la Tarjeta de Alerta para el Paciente en lo que respecta a la comprensión e implementación para evitar interacciones significativas entre fármacos

^a Los estudios de uso de fármacos incluyen 2 protocolos: uno de uso de fármaco usando la base de datos europea y otro usando la base de datos de EE.UU.



4- DETALLES DE LAS ACTIVIDADES ADICIONALES DESTACADAS DE FARMACOVIGILANCIA

La caracterización del perfil de seguridad a largo plazo en la práctica clínica real de Cerdelga en pacientes con enfermedad de Gaucher se ha identificado como una actividad obligatoria de farmacovigilancia.

Para responder a esta obligación, Genzyme pondrá en práctica a nivel internacional un sub-registro prospectivo de seguridad (ICGG) para recoger datos de seguridad a largo plazo. El objetivo principal de este sub-registro es caracterizar el perfil de seguridad a largo plazo de Cerdelga en la práctica clínica real.

A continuación se detallan actividades requeridas de farmacovigilancia adicional para abordar preocupaciones específicas de seguridad y para medir la efectividad de las medidas de minimización de riesgo.

Tabla 4 - Actividades requeridas de Farmacovigilancia Adicional (Cat. 3)

	Descripción de la actividad (o título del estudio si conocido)	Hito (s)	Fechas
1	Estudio de uso de fármacos en Europa utilizando registros electrónicos de salud	Reporte del Estudio Piloto	Q4 2014
		Presentación Protocolo Final	Mayo 2015
		Presentación del Reporte Final	Abril 2023
2	Estudio de uso de eliglustat en la población de EE.UU. usando la base de datos MarketScan®	Presentación Protocolo Final	Mayo 2015
		Reportes interinos (presentación anual durante 3 años)	Primer reporte interino: Q2 2017
			Segundo reporte interino: Q2 2018
		Presentación del Informe Final	Reporte final: Q2 2019
3	Informe Global de eventos adversos de los estudios GZGD00304, GZGD02507, GZGD02607, GZGD03109	Plan de análisis estadístico	Q2 2017
		Presentación de Reporte Final	Q3 2017

5-ASEGURAMIENTO DE LA EFECTIVIDAD DE LAS MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

Evaluación de la efectividad de las medidas de minimización de riesgos. Análisis de la efectividad de las medidas de minimización de riesgos del Plan de Gestión de Riesgos. Análisis de métricas de distribución y uso de los materiales educativos.

El Plan de Gestión de Riesgos de eliglustat incluye medidas de minimización de riesgos y herramientas para promover el uso seguro del producto.

Los materiales educativos constituyen las medidas de minimización de riesgos adicionales a las de rutina.

Los profesionales de la salud recibirán los materiales educativos dirigidos a ellos y dirigidos a los pacientes al momento que se les prescribe el producto.

Estos materiales son: la "Guía para Prescriptores" y la "Tarjeta de Alerta para Pacientes".

El objetivo de esta actividad es monitorizar la distribución de las herramientas de minimización (materiales educativos) a los profesionales de la salud. Esta distribución debería reflejar el uso de dichas herramientas. Será comparada con el número de prescriptores de Cerdelga y el número de pacientes recibiendo tratamiento con Cerdelga en Argentina.

La población de estudio son profesionales de la salud identificados por representantes de Genzyme Argentina.

Trimestralmente, se obtendrán las siguientes métricas:

- Número de materiales educativos distribuidos
- Número de profesionales de la salud prescriptores de Cerdelga
- Número de pacientes en tratamiento con Cerdelga

Se llevará a cabo un análisis descriptivo únicamente.

La actividad comenzará con el lanzamiento de eliglustat, con una duración total de 2 años.

Efectividad de las medidas de minimización de riesgos del Plan de Gestión de Riesgos. Evaluación del conocimiento de la población de profesionales de la salud.

El Plan de Gestión de Riesgos de Cerdelga incluye medidas de minimización de riesgos y herramientas para promover el uso seguro del producto.

Los materiales educativos constituyen las medidas de minimización de riesgos adicionales a las de rutina

Los profesionales de la salud recibirán los materiales educativos dirigidos a ellos al momento de lanzamiento del producto. Estos materiales son: la "Guía para Prescriptores", que incluye un resumen de la información de prescripción más relevante así como la Información de Prescripción.

Los profesionales de la salud utilizarán una Guía para Prescriptores que contiene lo siguiente:

- Lista de control de acciones que deben realizarse antes y después de iniciarse el tratamiento.
- Información sobre la evaluación del genotipo CYP2D6
- Información sobre la notificación de sospechas de reacciones adversas

La entrega de esta Guía para Prescriptores permitirá llevar a cabo una encuesta para evaluar el conocimiento de los profesionales de la salud respecto a los puntos de la Guía para Prescriptores. Su efectividad apoya la promoción del uso seguro y adecuado del producto.

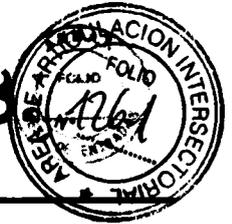
Serán llevadas a cabo en dos rondas distintivas 18 meses y 3 años luego del lanzamiento de Cerdelga, cada una sobre un período de 6 semanas.

Las encuestas serán conducidas utilizando un cuestionario con preguntas multiple-choice.

Las encuestas serán realizadas a profesionales de salud involucrados en el tratamiento de Enfermedad de Gaucher Tipo I y que prescriben Cerdelga.

Luego de cada ronda, se obtendrán y analizarán las siguientes métricas:

- Conocimiento sobre la Guía para Prescriptores
- Conocimiento de los puntos claves de su contenido



Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad

Se llevará a cabo un análisis descriptivo únicamente sobre los prescriptores participantes. Se analizarán sub poblaciones para identificar aquellos profesionales de la salud que requieran entrenamiento y educación adicional acerca del producto.

6 – Información a las Autoridades

La información recabada mediante la Planilla de Seguimiento de los pacientes en función del monitoreo de la efectividad del tratamiento será informada a la ANMAT anualmente.

Dado que es esperable que dicha información sea requerida por la autoridad sanitaria a los efectos de la reinscripción del producto, que debe presentarse tres meses antes de su fecha de reinscripción, los mismos serán presentados mientras la misma se encuentra en curso de evaluación, ya que es a considerar que de acuerdo a la práctica médica para esta patología los controles son realizados anualmente.

En lo que respecta a la información de Farmacovigilancia, los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (IPAS), serán presentados a la ANMAT, cada 6 meses durante los dos primeros años post aprobación, posteriormente los informes serán presentados de forma anual. Por último, las métricas obtenidas sobre la Implementación de las Medidas de Minimización de Riesgo como ser la monitorización de la distribución de las herramientas de minimización (materiales educativos) serán informadas a la ANMAT en forma anual.

Los resultados de la encuesta para evaluar el conocimiento de los profesionales a los 18 meses y 3 años luego del lanzamiento de Cerdelga serán enviados 6 semanas posteriores al cumplimiento de dichos plazos.