



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-93761353-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-93761353-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CERDELGA / ELIGLUSTAT TARTRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, ELIGLUSTAT TARTRATO 100 mg; aprobado por Certificado N° 58.379.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada CERDELGA / ELIGLUSTAT TARTRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, ELIGLUSTAT TARTRATO 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-28206929-APN-DERM#ANMAT ; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-28207210-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.379, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-93761353-APN-DGA#ANMAT

Jfs

mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.03 11:49:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.03 11:49:45 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

CERDELGA™

ELIGLUSTAT TARTATO 100 MG

Cápsulas duras

Autorizado bajo condiciones especiales

Industria irlandesa

Venta bajo receta archivada

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 lisosomal β glucosidasa ácida que produce una acumulación de su sustrato natural principal, la glucosilceramida (GL-1), especialmente en los macrófagos del hígado, el bazo y la médula ósea dando lugar a la formación de células de Gaucher. Cerdelga es un potente inhibidor específico de la glucosilceramida sintetasa 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 aliviando las manifestaciones clínicas.

RE-2024-16201269-APN-DTD#1000

M. Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

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.
 - 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).

Se dispone de datos limitados o inexistentes en MIs o MLs del CYP2D6 con cualquier grado de alteración hepática; el uso de Cerdelga en estos pacientes está contraindicado ya que el metabolismo es la vía predominante de eliminación.

Cerdelga está contraindicado en MRs del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada o grave y en MRs de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve que usan un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6.

RE-2024-16201269-APN-DTD#1000
M. Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

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.

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 traza de eliglustat y sus metabolitos en ratas (consulte la sección Toxicología). 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.

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 está contraindicado en MIs o MLs del CYP2D6 con algún grado de insuficiencia hepática y en MR del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) o severa (Child-Pugh Clase C).

En los MR del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh), no es necesario ajustar la dosis. La dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día.

Cerdelga está contraindicado en MRs del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve que usen un inhibidor fuerte o moderado del CYP2D6. En MRs del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve que usen un inhibidor débil de CYP2D6 o un inhibidor fuerte, moderado o débil del CYP3A, debe considerarse una dosis de 100 mg de eliglustat una vez al día.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal

En los MRs del CYP2D6 con insuficiencia renal leve, moderada o grave, no se requiere ajuste de la dosis. La dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día.

En MRs del CYP2D6 con enfermedad renal terminal (ESRD), no se recomienda el uso de Cerdelga.

En MIs o MLs del CYP2D6 con insuficiencia renal leve, moderada o grave o ESRD, no se recomienda el uso de Cerdelga.

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

Cerdelga 100 mg no debe utilizarse en pacientes que son metabolizadores rápidos (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 dispepsia, en aproximadamente el 6 % de los pacientes.

RE-2024-16201269-APN-DTD#JGV
María Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

Alrededor del 2 % de los pacientes que recibieron Cerdelga en estudios clínicos 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 parecían 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 1.400 pacientes/año de exposición al tratamiento y los resultados agrupados de los períodos de análisis principales y períodos de extensión de dos estudios pivotaes de fase 3 (ENGAGE y ENCORE) y un estudio de fase 2 de 8 años de duración (Estudio 304) y un estudio de soporte Fase 3b (EDGE). En estos 4 estudios, un total de 393 pacientes entre 16 y 75 años recibieron eliglustat durante una mediana de duración de 3,5 años (hasta 9,3 años).

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 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 estudios pivotaes (ENGAGE y ENCORE) y el estudio 304 Fase 2 y el estudio de soporte Fase 3b (EDGE).

Trastornos del sistema nervioso

Comunes Dolor de cabeza*, mareos*

Trastornos cardíacos

Comunes Palpitaciones

Trastornos gastrointestinales

Comunes Dispepsia, náuseas, diarrea*, constipación, dolor abdominal superior*, dolor abdominal*, reflujo gastroesofágico*, distensión abdominal*, gastritis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes Artralgia

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Comunes Fatiga

RE-2024-16201269-APN-DTD#1000
M. Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

* 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>.

POSTCOMERCIALIZACIÓN

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Tos

SOBREDOSIS

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) 49626666/2247 – 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 farmacocinética de eliglustat. Tras la administración repetida de 100 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 mg 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.

al valor basal) después de 18 meses, 30 meses y 4,5 años de exposición a Cerdelga en los siguientes puntos finales fueron: aumento medio del nivel de hemoglobina (1,1 g / dL [n = 39], 1,4 g / dL [n = 58], y 1,4 g / dL [n = 12]), aumento medio del recuento de plaquetas [58], 74,6% [n = 35] y 86,8% [n = 12]), reducción media del volumen del bazo [MN] (46,5% [n = 38], 54,2% [n = 32] y 65,6% [n = 13] = 38), 18,5% [n = 32], y 23,4 [n = 13]). Después de 9 meses de tratamiento, la infiltración de médula ósea por células de Gaucher, según la determinación del BMB score (Bone Marrow Burden (evaluada mediante RM de columna lumbar y fémur), disminuyó en una media de 1,1 puntos en pacientes tratados con Cerdelga (n = 19), en comparación con la ausencia de cambios en pacientes aleatorizados a placebo (p = 0,0021) (n=20). Cinco pacientes tratados con Cerdelga (26 %) alcanzaron una reducción de al menos 2 puntos en el BMB score después de 9 meses en comparación con ninguno en los pacientes tratados con placebo. Después de 18 meses y 30 meses de tratamiento, el BMB score había disminuido en una media de 2,2 (n = 18) y 2,7 (n=15) puntos respectivamente para los pacientes originalmente randomizados a Cerdelga comparado con una disminución media de 1 punto (n=20) y 0,8 (n=16) en aquellos originalmente randomizados a placebo.

En cuanto a la densidad mineral ósea (DMO) al inicio, la media (DE) de la T score de la columna lumbar era de -1,07 (0,82) en el grupo de Cerdelga (n = 17) y de -1,12 (1,19) en el grupo de placebo (n = 18), ambos en el rango osteopénico. Después de 9 meses de tratamiento, la media del T score de la columna lumbar fue de -1,03 (0,83) en el grupo de Cerdelga y de -1,22 (1,15) en el grupo de placebo (p = 0,1413). Después de 18 meses de tratamiento con Cerdelga en una fase de extensión a rótulo abierto, EL T score en columna lumbar media (SD) aumentó de -1,14 (1,0118) en la línea de base (n = 34) a -0,918 (1,1601) (n = 33) en el rango normal. Después de 30 meses y 4,5 años de tratamiento, el T score aumentó a -0,722 (1,1250) (n = 27) y -0,533 (0,8031) (n = 9), respectivamente... Al inicio, el Z score medio de columna lumbar era de -1,15 (0,94) y -1,17 (1,18) en los grupos de Cerdelga (n = 19) y de placebo (n = 20), respectivamente. Después de 9 meses de tratamiento, el Z score medio de columna lumbar fue de -1,08 (0,92) en el grupo de Cerdelga y de -1,27 (1,15) en el grupo de placebo (p = 0,0604). Después de 18 y 30 meses de tratamiento con Cerdelga en una fase de extensión a rótulo abierto, la media del Z score de la columna lumbar en todos los pacientes aumentó de -1.208 (1.0546) en la línea de base (n = 38) a -0.949 (1.1447) (n=31). Después de 30 meses y 4,5 años, el Z score aumentó a 0,761 (1,0760) (n = 31) y -0,478 (0,7870) (n = 9), respectivamente.

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

El Ensayo 2 fue un estudio de fase 2, multicéntrico, abierto y brazo único sobre el uso de Cerdelga en pacientes adultos con EG1 sin tratamiento previo. Los pacientes no debían haber recibido

ningún tratamiento con TRS, TRE ni corticoesteroides para la EG1 en los 12 meses previos a la inscripción, ni con bisfosfonatos en los 3 meses previos a la inscripción. Se inscribieron veintiséis pacientes, de los cuales el 77 % ($p < 0,0001$) cumplió con el criterio de valoración principal a los 12 meses, definido como una respuesta en al menos 2 de 3 parámetros (hemoglobina, plaquetas y bazo) que eran anormales al momento del ingreso en el estudio: un aumento $\geq 0,5$ g/dl en la hemoglobina; un aumento ≥ 15 % en las plaquetas; y/o una reducción ≥ 15 % en el volumen esplénico total (basado en RM o TC helicoidal). Los datos viscerales y hematológicos a largo plazo para un máximo de 19 pacientes que tuvieron una evaluación final de eficacia en el año 4 se muestran en la Tabla 3 y hasta un máximo 16 pacientes que tuvieron una evaluación final de eficacia en el año 8, en la Tabla 4.

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)	Desviación estándar	Intervalo de confianza del 95 %	Valor p
Volumen esplénico	18	17,32 MN	-62,5%	11,63	(-68,3; -56,7)	<0,0001
Nivel de hemoglobina	19	11,30 g/dL	2,27 g/dL	1,45	(1,57; 2,97)	<0,0001
Volumen hepático	18	1,70 MN	-28,0%	13,80	(-34,9; -21,2)	<0,0001
Recuento de plaquetas	19	68,68x10 ⁹ /L	95,0%	89,41	(50,7; 139,4)	0,0003

MN = múltiplos del valor normal

Tabla 4 – Cambio desde el inicio hasta el año 8 en pacientes con EG1 sin tratamiento previo que recibieron tratamiento con Cerdelga en el Ensayo 2

	N	Valor inicial (media)	Cambio con respecto al inicio (media)	Desviación estándar
Volumen esplénico	15	17,34 MN	-67,9%	17,11
Nivel de hemoglobina	16	11,33 g/dL	2,08 g/dL	1,75
Volumen hepático	15	1,60 MN	-31,0%	13,51


 RE-2024-16201269-APN-DTD#JGV
 Lic. María Barrera
 Directora Técnica
 Apoderada
 Genzyme de Argentina S.A.

Recuento plaquetas	de	16	67,53x10 ⁹ /L	109,8%	114,73
-----------------------	----	----	--------------------------	--------	--------

MN = múltiplos del valor normal

Se observaron mejoras en la infiltración de médula ósea del fémur (evaluado por RM) en la mayoría de los pacientes después de 4 años y de 8 años de tratamiento con eliglustat. La DMO media de la columna lumbar total aumentó un 9,9 % g/cm² (n = 15, p = 0,0176) luego de 4 años de tratamiento y hasta 12,6% (DS 16,56) luego de 8 años. Al inicio (n = 15), el T score medio de la columna lumbar (SD) estaba en el intervalo osteopénico -1,63 (1,07) y alcanzó el rango normal después de 4 años de tratamiento, -0,88 (1,26) (p = 0,0139). Después de 8 años de tratamiento, el T score medio de la columna lumbar (SD) aumentó a -0,59 (1,294). El Z score medio (DE) de columna lumbar al inicio era de -1,21 (0,948) y después de 4 años de tratamiento fue de -0,48 (1,073) (p = 0,0044). Después de 8 años de tratamiento, la media (SD) del Z score de la columna lumbar fue de -0,29 (1,088). 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:
Ensayo 3 (ENCORE)***

El Ensayo 3 fue un estudio clínico de no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con fármaco activo que evaluó la seguridad y eficacia de Cerdelga comparado con Cerezyme en 159 pacientes con EG1 (mediana de edad: 37,4 años) que habían sido tratados anteriormente con terapia de reemplazo enzimático (≥ 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 mg dos veces por día, con aumentos de dosis a 100 mg 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 x 10⁹/l, respectivamente. El criterio de valoración principal compuesto requirió estabilidad en los cuatro componentes (nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas, volumen hepático y volumen esplénico) según los


 RE-2024-16201269-APN-DTD#JGV
 Lic. María Barrera
 Directora Técnica
 Apoderada
 Genzyme de Argentina S.A.

Durante un período abierto de tratamiento a largo plazo con Cerdelga (fase de extensión), el porcentaje de pacientes con datos completos que cumplían el criterio de estabilidad compuesto se mantuvo en 84,6 (n = 136) después de 2 años, 84,4% (n = 109) y 91,1% (n = 45) después de 4 años. La mayoría de las discontinuaciones del período de extensión se debieron a la transición al producto comercial a partir del año 3 en adelante. Los parámetros de enfermedad individual de volumen esplénico, el volumen hepático, niveles de hemoglobina y recuento de plaquetas se mantuvieron estables durante 4 años.

Al inicio del estudio, la media de la columna lumbar y la DMO del fémur estaban en el rango normal y BMB score estaban en el rango moderadamente afectado para ambos grupos de tratamiento. Después de 12 meses de tratamiento, los cambios medios en los scores de DMO y BMB fueron similares para los brazos de tratamiento de Cerdelga y Cerezyme y no fueron significativamente diferentes de los valores basales. Las puntuaciones de la DMO y la ZD de la columna lumbar y del fémur se mantuvieron dentro del rango normal en pacientes tratados con Cerdelga durante un período de hasta 4 años.

PRECAUCIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar entre 15 y 30°C. No es necesario proteger de la luz y la humedad.

Naturaleza y contenido del envase

60 cápsulas duras suministradas en un envase tipo blíster dentro de 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° 58.379

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

Dir.Técnica María Pilar Barrera, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 58.379

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Barrera'.

RE-2024-16201269-APN-DTD#JGV
M. Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

Última Revisión: CCDS V 9.0 - 9.Mar.2023

Fecha última revisión: 07.2023

Aprobado por Disposición ANMAT N°



RE-2024-16201269-APN-DTD#JGV
M. Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-93761353- GENZYME - Prospectos - Certificado N58.379

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.18 11:08:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.18 11:08:52 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN DEL PACIENTE

CERDELGA™

ELIGLUSTAT TARTRATO 100mg

Cápsulas duras

INDUSTRIA IRLANDESA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Utilice siempre CERDELGA™ como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO O FARMACÉUTICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

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.

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 intermedio:

RE-2024-16201269-APN-DTD#1001

M. Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

- 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.

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:

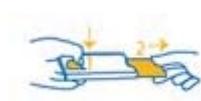
RE-2024-16201269-APN-DTD#1000
María Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.

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 PEDIATRIA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

ÓPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

Si olvidó tomar Cerdelga

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)

RE-2024-16201269-APN-DTD#JGV
 J. G. Villar Barrera
 Directora Técnica
 Apoderada
 Genzyme de Argentina S.A.

Internal

PROYECTO DE INFORMACIÓN DEL PACIENTE



Este Medicamento es Libre de Gluten

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
Dir.Técnica María Pilar Barrera, Farmacéutica
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 58.379

Última Revisión: CCDS V 9.0 - 9.Mar.2023

Fecha última revisión: 07.2023

Aprobado por Disposición ANMAT N°

RE-2024-16201269-APN-DTD#JGV
María Pilar Barrera
Directora Técnica
Apoderada
Genzyme de Argentina S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-93761353- GENZYME - inf pacientes - Certificado N58.379

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.18 11:09:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.18 11:09:10 -03:00