



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

Número: DI-2018-638-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 2 de Octubre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-011296-17-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011296-17-7 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 para la Especialidad Medicinal denominada CERDELGA / ELIGLUSTAT, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS 100 mg; aprobada por Certificado N° 58.379.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR 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, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS 100 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-34271749-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; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

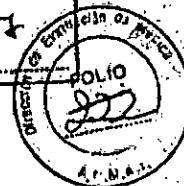
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011296-17-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.10.02 17:47:41 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica  
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.10.02 17:47:47 -0300

A.N.M.A.T.  
REFOLIADO N° 297



**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 glicérido/ dibehenato de glicérol 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).

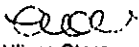
**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES**

**Acción farmacológica**

La enfermedad de Gaucher es provocada por una deficiencia de la enzima lisosomal  $\beta$ -glucosidasa ácida que produce una acumulación de su sustrato natural principal, la glucosilcerámica (GL-1), especialmente en los macrófagos del hígado, el bazo y la

---

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.

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.

#### **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.

---

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.

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.

## **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., 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<sub>máx</sub> 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, cabamazepina, fenobarbital, fenitoina 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).

---

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.

**Pacientes con insuficiencia hepática y renal**

El uso concomitante de Cerdelga con inhibidores del CYP2D6 o CYP3A4 en MR del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve puede resultar en una elevación adicional de las concentraciones plasmáticas de eliglustat, la magnitud del efecto depende de la enzima inhibida y la potencia del inhibidor. En los MR del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve que usan un inhibidor débil del CYP2D6 o un inhibidor del CYP3A fuerte, moderado o débil, se debe considerar una dosis de 100 mg de eliglustat una vez al día.

Se dispone de datos limitados o inexistentes en MRs, MIs o MLs del CYP2D6 con ESRD y en MIs del CYP2D6 o MLs con insuficiencia renal leve, moderada o grave; no se recomienda el uso de Cerdelga en estos pacientes.

**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**

**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 con paroxetina, un potente inhibidor del CYP2D6, dio lugar a que la C<sub>máx</sub> y el AUC<sub>0-12</sub> de eliglustat aumentarían 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., fluoxetina, quinidina) en MI y MR.

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

Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.



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) aumente la exposición a eliglustat hasta en 4 veces aproximadamente. Los inhibidores moderados del CYP2D6 deben utilizarse con precaución en MI y MR.

En MR con insuficiencia hepática leve, ver Dosis y Administración.

En MR con insuficiencia hepática moderada o grave, ver Contraindicaciones.

#### ***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  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC<sub>0-12</sub> de eliglustat aumentaran 3,8 y 4,3 veces, respectivamente; son de esperar efectos semejantes con otros inhibidores potentes del CYP3A (p. ej., claritromicina, itraconazol). Se prevé que el uso de inhibidores moderados del CYP3A (p. ej., eritromicina, fluconazol) incremente hasta unas 3 veces la exposición a eliglustat. Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A deben utilizarse con precaución en MI y MR.

En MR con insuficiencia hepática leve, ver Dosis y Administración.

En MR con insuficiencia hepática moderada o grave, ver Contraindicaciones.

##### ***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  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC<sub>0-24</sub> 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  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC<sub>0-24</sub> de eliglustat 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado del CYP3A con Cerdelga en ML.

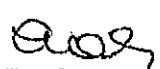
Los inhibidores débiles del CYP3A (p. ej., amlopídina, cilostazol, fluvoxamina, goldenseal, isoniazid, ranitidina, ranolazina) se deben usar con cautela en ML.

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

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

Con la administración de 100 mg de eliglustat 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  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC<sub>0-12</sub> 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.

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.

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, fenitoina y hierba de San Juan) en ML, MI y MR.

**Posibles efectos de Cerdelga en otros fármacos**

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

**Sustratos de 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  $AUC_{0-t}$  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 etexilato, digoxina).

**Sustratos del CYP2D6**

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


**Interacción entre el fármaco y los alimentos**

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

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.



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.

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  $\geq 7$  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 embrifetal de ratas y conejos no se vio afectado a exposiciones clínicamente relevantes (según el ABC).

### **Embarazo y lactancia**

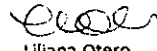
#### **Embarazo**

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**

---

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.

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

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.

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. 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 periodos de análisis principales y periodos 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). unen 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\*

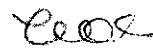
#### **Trastornos cardíacos**

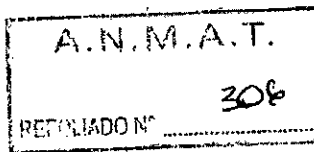
Comunes Palpitaciones

#### **Trastornos gastrointestinales**

Comunes Dispepsia, náuseas, diarrea\*, constipación, dolor abdominal superior\*,

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.



, 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

\* 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) 4962-6666/2247 – 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

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.

terapéuticos con la TRÉ 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<sub>máx</sub> 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.

##### Metabolismo

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.

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 mg, la eliminación corporal total de eliglustat fue de 86 l/h. Tras dosis repetidas de 100 mg de Cerdelga dos veces al día, 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.

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

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

El Ensayo 1 fue un estudio clínico aleatorizado, 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 [ $\leq 20$  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 mg dos veces por día, con un aumento de la dosis a 100 mg dos veces por día posible a partir de la semana 4 según la concentración plasmática mínima en

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.

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 x 10<sup>9</sup>/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*
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 ( $\leq 20$  MN,  $> 20$  MN) y el valor del parámetro inicial.

\*\* Todos los pacientes pasaron a tratamiento con Cerdelga a los 9 meses.

Durante un período de tratamiento a largo plazo a rótulo abierto con Cerdelga (fase de extensión), todos los pacientes con datos completos que continuaron recibiendo Cerdelga mostraron mejoras adicionales a lo largo de la fase de extensión. Los resultados (cambio respecto 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],

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

Liliana Otero  
 Directora Técnica  
 M.N. 8.941  
 Genzyme de Argentina S.A.


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 (evaluado 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.

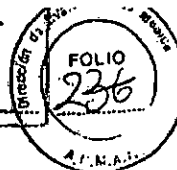
**Resultados clínicos a largo plazo en pacientes sin tratamiento previo: Ensayo 2 (Estudio 304)**

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

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.





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). 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
Volúmen 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	$68,68 \times 10^9/L$	95,0%	89,41	(50,7; 139,4)	0,0003

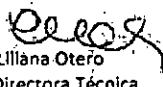
MN = múltiplos del valor normal

**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
Recuento de plaquetas	16	$67,53 \times 10^9/L$	109,8%	114,73

MN = múltiplos del valor normal

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.

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/cm<sup>2</sup> (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 ( $\geq 3$  años de terapia de reemplazo enzimático, administrada en dosis de 30 a 130 U/kg/mes en al menos 6 de los 9 meses previos) y que cumplieron con los objetivos terapéuticos pre especificados al inicio. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 2:1 para recibir Cerdelga o Cerezyme durante todo el periodo 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 10<sup>9</sup>/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 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

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.

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

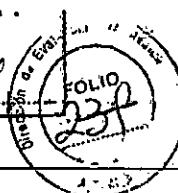
	Cambio medio de Cerezyme (N = 47)** [IC 95 %]	Cambio medio de Cerdelga (N = 99) [IC 95 %]
Cambio porcentual en el volumen esplénico MN (%)*	-3,01 [-7,47; 1,06]	-6,17 [-9,17; -2,93]
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl)	0,038 [-0,14; 0,25]	-0,21 [-0,36; -0,08]
Cambio porcentual en el volumen 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]

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.

REFOLIADO N°

314



	Cambio medio de Cerezyme (N = 47)** [IC 95 %]	Cambio medio de Cerdelga (N = 99) [IC 95 %]
--	--------------------------------------------------	------------------------------------------------

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

\*Excluye pacientes con esplenectomía total.

\*\* Todos los pacientes pasaron al tratamiento con Cerdelga después del Mes 12.

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

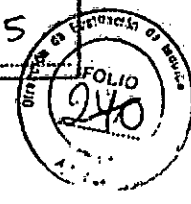
#### Elaborado por:

Genzyme Ireland, Ltd.

Waterford, Irlanda

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

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.



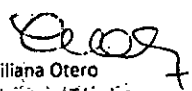
**Importado y distribuido en Argentina por:**

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.

  
Liliana Otero  
Directora Técnica  
M.N. 8.941  
Genzyme de Argentina S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-34271749-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 18 de Julio de 2018

**Referencia:** 11296-17-7 prospecto cerdelga

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.07.18 14:16:06 -0300

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.07.18 14 16 07 -0300