

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cerdelga 21 mg cápsulas duras

Cerdelga 84 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cerdelga 21 mg cápsula dura

Cada cápsula contiene 21 mg de eliglustat (como tartrato).

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 27 mg de lactosa (como monohidrato).

Cerdelga 84 mg cápsula dura

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

Excipiente con efecto conocido:

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cerdelga 21 mg cápsula dura

Cápsula con tapa opaca de color blanco nacarado y cuerpo opaco de color blanco nacarado. En la cápsula se ha impreso la inscripción “GZ04” en negro. La cápsula es de tamaño 4 (dimensiones 14 x 5 mm).

Cerdelga 84 mg cápsula dura

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

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

Población pediátrica (de 6 a <18 años de edad) con peso \geq 15 kg

Cerdelga está indicado para pacientes pediátricos con EG1 a partir de 6 años de edad con un peso corporal mínimo de 15 kg, que se encuentran estables con terapia de reemplazo enzimático (TRE), y que son ML, MI o MR del CYP2D6.

4.2 Posología y forma de administración

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

Selección del paciente

Antes del inicio del tratamiento con Cerdelga, se debe genotipar el CYP2D6 de los pacientes para determinar sus características de metabolización del CYP2D6.

Eliglustat no se debe utilizar en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos (MUR) o metabolizadores indeterminados del CYP2D6 (ver sección 4.4).

Posología

Adultos

La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día en MI y MR del CYP2D6. La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML del CYP2D6.

Población pediátrica (de 6 a <18 años de edad) con peso \geq 15 kg

Tabla 1: Población pediátrica (de 6 a <18 años de edad) con peso \geq 15 kg

Peso	MR y MI del CYP2D6	ML del CYP2D6
\geq 50 kg	84 mg dos veces al día	84 mg una vez al día
25 kg a < 50 kg	84 mg dos veces al día	42 mg una vez al día
15 kg a < 25 kg	42 mg dos veces al día	21 mg una vez al día

Cerdelga se debe tomar por vía oral en niños que puedan tragar la cápsula entera.

Dosis olvidada

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

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia hepática

Tabla 2: Pacientes con insuficiencia hepática

Tipo de metabolizador del CYP2D6	Insuficiencia hepática	Inhibidores	Ajuste de la dosis
MR	Leve (Child-Pugh Clase A)	Eliglustat solo	No es necesario ajustar la dosis
	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Eliglustat solo	No se recomienda (ver sección 5.2)
	Grave (Child-Pugh Clase C)	Eliglustat solo Eliglustat + Cualquier inhibidor del CYP	Contraindicado (ver secciones 4.3 y 5.2)
	Leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B)	Eliglustat + inhibidor potente o moderado del CYP2D6	Contraindicado (ver secciones 4.3 y 5.2)
	Leve (Child-Pugh Clase A)	Eliglustat + inhibidor débil de CYP2D6; o inhibidor potente, moderado o débil del CYP3A	Se debe considerar una dosis una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2)
MI o ML	Cualquiera	N/A	No se recomienda (ver sección 5.2)

Pacientes con insuficiencia renal

Tabla 3: Pacientes con insuficiencia renal

Tipo de metabolizador del CYP2D6	Insuficiencia renal	Ajuste de la dosis
MR	Leve, moderada o grave	No se requiere ajuste de la dosis (ver secciones 4.4 y 5.2)
	Enfermedad renal en etapa terminal (ERET)	No se recomienda (ver secciones 4.4 y 5.2)
MI o ML	Leve, moderada o grave, o ERET	No se recomienda (ver secciones 4.4 y 5.2)

Población pediátrica (< de 6 años de edad) con peso < 15 kg

Los datos de seguridad y eficacia de eliglustat son limitados en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad. No hay datos que respalden el uso de eliglustat en niños que pesen menos de 15 kg. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1.

Forma de administración

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

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

No se ha estudiado la mezcla del contenido de la cápsula (polvo de eliglustat) con alimentos o bebidas.

4.3 Contraindicaciones

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

Cerdelga está contraindicado en pacientes que sean MI o MR del CYP2D6 y que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 de manera concomitante con un inhibidor potente o moderado del CYP3A y pacientes que sean ML del CYP2D6 y que toman un inhibidor potente del CYP3A (ver sección 4.5).

Cerdelga está contraindicado en MR del CYP2D6 con insuficiencia hepática grave y en MR del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve o moderada que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 (ver secciones 4.2 y 5.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes

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

Pacientes con insuficiencia hepática y uso concomitante con otros medicamentos

El uso concomitante de eliglustat con inhibidores del CYP2D6 o CYP3A4 en MR del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve puede desembocar en una elevación adicional de las concentraciones plasmáticas de eliglustat, cuya magnitud del efecto dependerá de la enzima inhibida y la potencia del inhibidor. En MR del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve que toman un inhibidor débil del CYP2D6 o un inhibidor potente, moderado o débil del CYP3A, se recomienda una dosis una vez al día (p. ej., si se toma una dosis de 84 mg de eliglustat dos veces al día, se debe ajustar a 84 mg de eliglustat una vez al día) (ver secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Monitorización de la respuesta clínica

Algunos pacientes sin tratamiento previo mostraron una reducción menor del 20% del volumen del bazo (resultados sub-óptimos) después de 9 meses de tratamiento (ver sección 5.1). Estos pacientes deben ser evaluados para sucesivas mejoras o considerarse otra modalidad alternativa de tratamiento.

Para aquellos pacientes con enfermedad estabilizada que cambien a tratamiento con eliglustat desde la terapia de reemplazo enzimático, se debe evaluar la progresión de la enfermedad (por ejemplo, después de 6 meses y de forma regular posteriormente), para todos los aspectos de la enfermedad para evaluar su estabilización. En los pacientes individuales con una respuesta sub-óptima, se debe considerar la reinstauración de la terapia de reemplazo enzimático o una modalidad alternativa de tratamiento.

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Medicamentos que pueden aumentar la exposición a eliglustat

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

Inhibidores del CYP2D6 en MI y MR

Tras dosis repetidas de 84 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, la administración concomitante con dosis repetidas una vez al día de 30 mg de paroxetina, un potente inhibidor del CYP2D6, dio lugar a que la $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{0-12} de eliglustat aumentaran 7,3 y 8,9 veces, respectivamente. Se recomienda una dosis de eliglustat una vez al día para MR y MI 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 84 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP2D6 (p. ej., duloxetina, terbinafina, moclobemida, mirabegrón, cinacalcet, dronedarona) aumente la exposición a eliglustat hasta en 4 veces aproximadamente. Los inhibidores moderados del CYP2D6 se deben utilizar con precaución en MI y MR.

Inhibidores del CYP2D6 en MR con insuficiencia hepática leve o moderada

Ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4.

Inhibidores del CYP2D6 en MR con insuficiencia hepática grave

Ver secciones 4.2 y 4.3.

Inhibidores del CYP3A en MI y MR

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

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

Inhibidores del CYP3A en MR con insuficiencia hepática leve
Ver secciones 4.2 y 4.4.

Inhibidores del CYP3A en MR con insuficiencia hepática moderada o grave
Ver secciones 4.2 y 4.3.

Inhibidores del CYP3A en ML

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

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

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

Inhibidores del CYP2D6 usados simultáneamente con inhibidores del CYP3A

En MI y MR

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

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

Medicamentos que pueden reducir la exposición a eliglustat

Inductores potentes del CYP3A

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

Medicamentos cuya exposición puede aumentar con eliglustat

Sustratos de la gp-P

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

Sustratos del CYP2D6

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cerdelga puede afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas en pacientes que experimenten mareos tras su administración.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia con eliglustat es la dispepsia, notificada en aproximadamente el 6 % de los pacientes adultos del ensayo clínico agrupado, y en el 10,5 % (para ambas cohortes) de los pacientes pediátricos del estudio ELIKIDS. En general, el perfil de seguridad de eliglustat en pacientes pediátricos observado en el entorno del desarrollo clínico fue consistente con el perfil de seguridad establecido en adultos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se ordenan según la clasificación por órganos y sistemas y 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 4 se muestran las reacciones adversas de los datos del ensayo clínico a largo plazo notificadas en al menos 4 pacientes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: Tabla de reacciones adversas

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

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

Población pediátrica

En cohorte 1 del estudio pediátrico ELIKIDS (monoterapia con eliglustat), las reacciones adversas más frecuentes fueron dispepsia (9,8 %) y piel seca (3,6 %). En la cohorte 2 (terapia combinada de eliglustat/imiglucerasa), las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, dispepsia, gastritis y fatiga (cada una experimentada por el 16,7 % (1/6) de los pacientes). De los 57 pacientes incluidos, 53 (93 %, 48/51 en la cohorte 1) experimentaron al menos un acontecimiento adverso durante el tratamiento (*treatment-emergent adverse event*, TEAE) sin diferencia significativa por grupo de edad, sexo o tipo de EG. Ningún paciente interrumpió permanentemente el tratamiento debido a TEAE.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos en pacientes con EG1 que no habían recibido tratamiento previo, los niveles de GL-1 en plasma eran elevados en la mayoría de los pacientes y descendieron con el tratamiento con eliglustat. 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 eliglustat), los valores de GL-1 en plasma eran normales en la mayoría de los pacientes y descendieron con el tratamiento con eliglustat.

Eficacia clínica y seguridad

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

Estudio pivotal con eliglustat en pacientes con EG1 que no habían recibido tratamiento previo - Estudio 02507 (ENGAGE)

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

Tabla 5: Cambio desde el inicio del estudio hasta el mes 9 (período del análisis principal) en pacientes con EG1 sin tratamiento previo que recibieron eliglustat en el estudio 02507

		Placebo* (n = 20) ^a	Eliglustat (n = 20) ^a	Diferencia (Eliglustat – Placebo) [IC del 95 %]	<i>p-value</i> ^b
Cambio porcentual en el volumen del bazo MN (%) (variable primaria)		2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	< 0,0001
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (variable secundaria)	(g/dl)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
	(mmol/l)	-0,34	0,43	0,76 [0,35; 1,17]	
Cambio porcentual en el volumen del hígado MN (%) (variable secundaria)		1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072

Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (%) (variable secundaria)	-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	< 0,0001
--	-------	-------	-------------------------	----------

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

^a Al inicio del estudio, los volúmenes medios del bazo eran 12,5 y 13,9 MN en los grupos con placebo y eliglustat, respectivamente, y los volúmenes medios del hígado eran 1,4 MN en ambos grupos. Los niveles medios de hemoglobina eran 12,8 g/dl (7,954 mmol/l) y 12,1 g/dl (7,51 mmol/l), y los recuentos de plaquetas eran 78,5 y 75,1 x 10⁹/l, respectivamente.

^b Las estimaciones y los *p-value* se basan en un modelo ANCOVA.

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

Durante el período abierto de tratamiento a largo plazo con eliglustat (fase de extensión), todos los pacientes con datos completos que continuaron recibiendo eliglustat mostraron nuevas mejoras a lo largo de la fase de extensión. Los resultados (cambio respecto al inicio del estudio) después de 18 meses, 30 meses y 4,5 años de exposición a eliglustat en las siguientes variables fueron: cambio absoluto en el nivel de hemoglobina 1,1 g/dl (1,03) [0,68 mmol/l (0,64); n=39], 1,4 g/dl (0,93) [0,87 mmol/l (0,58); n=35], y 1,4 g/dl (1,31) [0,87 mmol/l (0,81); n=12]; el incremento medio en el recuento de plaquetas (mm³) 58,5 % (40,57 %) [n=39], 74,6 % (49,57 %) [n=35], y 86,8 % (54,20 %) [n=12]; la media de reducción en el volumen del bazo (MN) 46,5 % (9,75 %) [n=38], 54,2 % (9,51 %) [n=32], y 65,6 % (7,43 %) [n=13]; y la media de reducción en el volumen del hígado (MN) 13,7 % (10,65 %) [n=38], 18,5 % (11,22 %) [n=32], y 23,4 % (10,59 %) [n=13].

Resultados clínicos a largo plazo en pacientes con EGI sin tratamiento previo - Estudio 304

El estudio 304 fue un estudio multicéntrico, abierto, con un solo grupo con eliglustat en 26 pacientes, de los cuales 19 finalizaron 4 años de tratamiento. De estos pacientes, 15 (79 %) recibieron un ajuste de dosis hasta 84 mg de eliglustat dos veces al día; 4 (21 %) pacientes siguieron recibiendo 42 mg dos veces al día.

En el estudio, 18 pacientes completaron 8 años de tratamiento. De estos 18 pacientes, uno (6 %) recibió un ajuste de dosis adicional a 127 mg dos veces al día; 14 (78 %) continuaron con 84 mg de eliglustat dos veces al día; 3 (17 %) pacientes continuaron recibiendo 42 mg dos veces al día. Al año 8, 16 pacientes tuvieron una evaluación de la variable de eficacia.

Se demostró que eliglustat produjo mejoras prolongadas en el volumen de los órganos y en los parámetros hematológicos a lo largo de los 8 años del período de tratamiento (ver tabla 6).

Tabla 6: Cambio desde el inicio del estudio hasta el año 8 en el estudio 304

	N	Valor inicial (media)	Cambio respecto al inicio del estudio (media)	Desviación estándar
Volumen del bazo (MN)	15	17,34	-67,9 %	17,11
Nivel de hemoglobina	16	(g/dl)	2,08	1,75
		(mmol/l)	1,29	1,09
Volumen del hígado (MN)	15	1,60	-31,0 %	13,51
Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /l)	16	67,53	109,8 %	114,73

MN = múltiplos de lo normal

Estudio pivotal con eliglustat en pacientes con EG1 que cambiaron de TRE - Estudio 02607 (ENCORE)

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

Según los datos agrupados de todas las dosis probadas en este estudio, eliglustat cumplió con los objetivos establecidos en este estudio para ser declarado no inferior a imiglucerasa para mantener estables a los pacientes. Tras 12 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes que cumplió la variable primaria compuesta (que constaba de los cuatro componentes mencionados en la tabla 7) fue del 84,8 % [95 % intervalo de confianza 76,2 % - 91,3 %] en el grupo con eliglustat, en comparación con el 93,6 % [95 % intervalo de confianza 82,5 % - 98,7 %] del grupo con imiglucerasa. De los pacientes que no cumplieron los criterios de estabilidad en los componentes individuales, 12 de los 15 pacientes con eliglustat y 3 de los 3 pacientes con imiglucerasa siguieron dentro de los objetivos terapéuticos para la EG1.

No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos en ninguno de los cuatro parámetros individuales de la enfermedad (ver tabla 7).

Tabla 7: Cambios desde el inicio del estudio hasta el mes 12 (período del análisis principal) en pacientes con EG1 que cambiaron a eliglustat en el estudio 02607

		Imiglucerasa (N = 47)** Media [IC 95 %]	Eliglustat (N = 99) Media [IC 95 %]
Volumen del bazo			
Porcentaje de pacientes con volumen del bazo estable* ^a		100 %	95,8 %
Cambio porcentual en el volumen del bazo MN (%)*		-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Nivel de hemoglobina			
Porcentaje de pacientes con nivel de hemoglobina estable ^a		100 %	94,9 %
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina	(g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
	(mmol/l)	0,024 [-0,099; 0,14]	-0,13 [-0,22; -0,043]
Volumen del hígado			
Porcentaje de pacientes con volumen del hígado estable ^a		93,6 %	96,0 %
Cambio porcentual en el volumen del hígado MN (%)		3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Recuento de plaquetas			
Porcentaje de pacientes con recuento de plaquetas estable ^a		100 %	92,9 %
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (%)		2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

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

* No incluye a los pacientes con esplenectomía total.

** Todos los pacientes pasaron al tratamiento con eliglustat después de 52 semanas.

^a Criterios de estabilidad basados en los cambios entre el inicio y los 12 meses: descenso $\leq 1,5$ g/dl (0,93 mmol/l) en el nivel de hemoglobina, descenso ≤ 25 % en el recuento de plaquetas, aumento ≤ 20 % en el volumen del hígado y aumento ≤ 25 % en el volumen del bazo.

Número total de pacientes (N)= Población Por Protocolo

Durante el período abierto de tratamiento a largo plazo con eliglustat (fase de extensión), el porcentaje de pacientes con datos completos que cumplieron la variable compuesta de la estabilidad se mantuvo en el 84,6 % (n=136) después de 2 años, 84,4 % (n=109) después de 3 años y 91,1 % (n=45) después de 4 años. La mayoría de las interrupciones de la fase de extensión se debieron a la transición al producto comercial a partir de tercer año en adelante. Los parámetros patológicos individuales de volumen del bazo, volumen del hígado, niveles de hemoglobina y recuento de plaquetas permanecieron estables durante 4 años (ver Tabla 8).

Tabla 8: Cambios desde el mes 12 (período del análisis principal) al mes 48 en pacientes con EG1 en el período de tratamiento a largo plazo con eliglustat en el estudio 02607

		Año 2		Año 3		Año 4	
		Imiglucerasa /Eliglustat ^a Media [IC del 95 %]	Eliglustat ^b Media [IC del 95 %]	Imiglucerasa /Eliglustat ^a Media [IC del 95 %]	Eliglustat ^b Media [IC del 95 %]	Imiglucerasa /Eliglustat ^a Media [IC del 95 %]	Eliglustat ^b Media [IC del 95 %]
Pacientes al comienzo del año (N)		51	101	46	98	42	96
Pacientes al final del año (N)		46	98	42	96	21	44
Pacientes con datos disponibles (N)		39	97	16	93	3	42
Volumen del bazo							
Pacientes con volumen del bazo estable (%)*		31/33 (93,9) [0,798; 0,993]	69/72 (95,8) [0,883; 0,991]	12/12 (100,0) [0,735; 1,000]	65/68 (95,6) [0,876; 0,991]	2/2 (100,0) [0,158; 1,000]	28/30 (93,3) [0,779; 0,992]
Cambio en el volumen del bazo MN (%)*		-3,946[-8,80; 0,91]	-6,814[-10,61; -3,02]	-10,267[-20,12; -0,42]	-7,126[-11,70; -2,55]	-27,530[-89,28; 34,22]	-13,945[-20,61; -7,28]
Nivel de hemoglobina							
Pacientes con nivel de hemoglobina estable (%)		38/39 (97,4) [0,865; 0,999]	95/97 (97,9) [0,927; 0,997]	16/16 (100,0) [0,794; 1,000]	90/93 (96,8) [0,909; 0,993]	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	42/42 (100,0) [0,916; 1,000]
Cambio desde el inicio en el nivel de hemoglobina	(g/dl)	0,034[-0,31; 0,38]	-0,112[-0,26; 0,04]	0,363[-0,01; 0,74]	-0,103[-0,27; 0,07]	0,383[-1,62; 2,39]	0,290[0,06; 0,53]
	(mmol/l)	0,021[-0,19; 0,24]	-0,077[-0,16; 0,025]	0,23[-0,006; 0,46]	-0,064[-0,17; 0,043]	0,24[-1,01; 1,48]	0,18[0,0374; 0,33]
Volumen del hígado							
Pacientes con volumen del hígado estable (%)		38/39 (97,4) (0,865; 0,999)	94/97 (96,9) (0,912; 0,994)	15/16 (93,8) [0,698; 0,998]	87/93 (93,5) (0,865; 0,976)	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	40/42 (95,2) [0,838; 0,994]
Cambio desde el inicio en el volumen del hígado MN (%)		0,080[-3,02; 3,18]	2,486[0,50; 4,47]	-4,908[-11,53; 1,71]	3,018[0,52; 5,52]	-14,410[-61,25; 32,43]	-1,503[-5,27; 2,26]
Recuento de plaquetas							
Pacientes con recuento de plaquetas estable (%)		33/39 (84,6) [0,695; 0,941]	92/97 (94,8) [0,884; 0,983]	13/16 (81,3) [0,544; 0,960]	87/93 (93,5) [0,865; 0,976]	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	40/42 (95,2) [0,838; 0,994]
Cambio en el recuento de plaquetas (%)		-0,363[-6,60; 5,88]	2,216[-1,31; 5,74]	0,719[-8,20; 9,63]	5,403[1,28; 9,52]	-0,163[-35,97; 35,64]	7,501[1,01; 13,99]

Variable compuesta de la estabilidad						
Pacientes que son estables en eliglustat (%)	30/39 (76,9) [0,607; 0,889]	85/97 (87,6) [0,794; 0,934]	1 0,927]	80/93 (86,0) [0,773; 0,923]	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	38/42 (90,5) [0,774; 0,973]

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

* No incluye a los pacientes con esplenectomía total.

^a Imiglucerasa/Eliglustat – Inicialmente aleatorizados a imiglucerasa

^b Eliglustat - Inicialmente aleatorizados a eliglustat

La experiencia clínica en ML y MUR del CYP2D6

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

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

Efectos en la patología ósea

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

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

Después de 18 meses de tratamiento con eliglustat en la fase de extensión abierta, la media (DE) en puntuación T (T-Score) en la Densidad Mineral Ósea de la columna lumbar aumentó de -1,14 (1,0118) al inicio del estudio (n = 34) a -0,918 (1,1601) (n = 33) en el rango normal. Después de 30 meses y 4,5 años de tratamiento, la puntuación T (T-Score) aumentó más a -0,722 (1,1250) (n = 27) y - 0,533 (0,8031) (n = 9), respectivamente.

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

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

Evaluación electrocardiográfica

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Pacientes pediátricos (2 a < 18 años de edad)

El estudio EFC13738 (ELIKIDS) es un estudio multicéntrico, abierto, de dos cohortes y de fase 3 en curso para evaluar la seguridad y la farmacocinética (FC) de eliglustat solo (cohorte 1) o en combinación con imiglucerasa (cohorte 2) en pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad con EG1 y EG3. La cohorte 1 incluyó a pacientes con EG1 y EG3 que recibieron TRE durante al menos 24 meses y alcanzaron objetivos terapéuticos preespecificados con respecto a su nivel de hemoglobina (edades de 2 años a < 12 años: $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l); para edades de 12 años a < 18 años: $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l) para mujeres y $\geq 12,0$ g/dl (7,452 mmol/l) para hombres), recuento de plaquetas ($\geq 100\,000/\text{mm}^3$) y volumen del bazo ($< 10,0$ MN) y volumen del hígado ($< 1,5$ MN), y no tenían enfermedad pulmonar relacionada con Gaucher, enfermedad ósea grave o trombocitopenia persistente. La cohorte 2 incluyó a pacientes con EG1 y EG3 que, a pesar del tratamiento en curso con TRE durante ≥ 36 meses, tenían al menos una manifestación clínica grave de EG (p. ej., enfermedad pulmonar, enfermedad ósea sintomática o trombocitopenia persistente).

Hubo 51 pacientes en la cohorte 1 (n=46 EG1 y n=5 EG3) y 6 en la cohorte 2 (n=3 EG1 y n=3 EG3). A los pacientes se les administró la dosis según el fenotipo previsto del CPY2D6 (MR, MI, ML) y la categoría de peso con posible aumento de dosis debido al aumento de peso corporal y a una menor exposición FC (según los resultados de los análisis FC individuales y de subgrupos). No se incluyó ningún paciente que pesara menos de 15 kg al inicio del estudio. Durante el período de 52 semanas, 28 pacientes (49,2 %) tuvieron al menos un aumento de dosis.

El perfil de seguridad de eliglustat observado en este estudio es consistente con el perfil de seguridad de eliglustat en adultos y no se identificaron nuevas reacciones adversas (ver sección 4.8).

Las principales variables de eficacia para la cohorte 1 incluyeron el cambio desde el inicio del estudio hasta las 52 semanas (período del análisis principal) para la hemoglobina (g/dl), plaquetas (%), volumen del bazo (%) y volumen del hígado (%). La mayoría de los pacientes del estudio (96 %) en monoterapia con eliglustat mantuvieron sus parámetros clínicos relacionados con Gaucher (Tabla 9) dentro de los objetivos terapéuticos preespecificados para la

entrada en el estudio. De los tres pacientes menores de 6 años de edad en monoterapia con eliglustat, dos cambiaron a imiglucerasa. De los 51 pacientes, 47 de la cohorte 1 se mantuvieron en monoterapia con eliglustat durante 52 semanas.

Cuatro pacientes (n = 2 EG1, n = 2 EG3) necesitaron cambiar a imiglucerasa debido a la disminución de los parámetros clínicos relacionados con Gaucher. De los 4 pacientes, uno (EG3) interrumpió el estudio y 3 iniciaron tratamiento de terapia de rescate. Además, uno (EG1) de los 3 pacientes que iniciaron la terapia de rescate se retiró del estudio durante el período del análisis principal.

De los cinco pacientes con EG3 en monoterapia con eliglustat, uno interrumpió el estudio debido a COVID-19 y 2 pacientes cumplieron los requisitos para recibir terapia de rescate; de los dos que cumplieron los requisitos para recibir terapia de rescate, un paciente interrumpió el estudio y el otro completó el período del análisis principal (PAP) con terapia de rescate, como se ha indicado anteriormente. Los datos de eficacia de eliglustat como monoterapia en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad (n=3) y con EG3 (n=5) son limitados; no se puede establecer ninguna conclusión clínicamente significativa.

La principal variable de eficacia para los pacientes de la cohorte 2 fue el porcentaje de pacientes con mejoría en la(s) manifestación(es) grave(s) que hicieron que el paciente fuera apto para su inclusión en la cohorte 2 después de 52 semanas de tratamiento. En cuanto a la eficacia de la terapia combinada, 4 de los 6 pacientes no cumplieron con la variable principal; no se puede establecer ninguna conclusión sobre el uso de la terapia combinada en la población pediátrica.

Tabla 9: Cambios desde el inicio del estudio hasta las 52 semanas (período del análisis principal) en pacientes con EG en monoterapia con eliglustat (cohorte 1) en el estudio EFC13738

Edad (años) [n]	Parámetros clínicos relacionados con Gaucher	Media (DE) al inicio del estudio	Media (DE) en la semana 52	Cambio medio (DE)
2 a < 6 [n = 3]	Nivel de hemoglobina (g/dl) (mmol/l)	12,25 (0,76)	11,93 (0,60)	-0,32 g/dl (0,20)
		7,61 (0,47)	7,41 (0,37)	-0,25 mmol/l (0,01)
EG1: n = 2 EG3: n = 1	Recuento de plaquetas (x10 ⁹ /l)	261,50 (59,33)	229,33 (90,97)	-12,19 % (26,05)
	Volumen del bazo (MN)	3,84 (1,37)	5,61 (2,56)	42,12 % (16,64)
	Volumen del hígado (MN)	1,22 (0,27)	1,43 (0,02)	21,23 % (26,97)
6 to < 12 [n = 15]	Nivel de hemoglobina (g/dl) (mmol/l)	13,70 (1,17)	13,21 (1,22)	-0,49 g/dl (1,17)
		8,51 (0,73)	8,2 (0,76)	-0,3 mmol/l (0,73)
EG1: n = 14 EG3: n = 1	Recuento de plaquetas (x10 ⁹ /l)	216,40 (51,80)	231,73 (71,62)	7,25 % (20,50)
	Volumen del bazo (MN)	3,01 (0,86)	2,93 (0,82)	0,11 % (19,52)
	Volumen del hígado (MN)	1,02 (0,20)	1,03 (0,16)	2,22 % (13,86)
12 to < 18 [n = 33]	Nivel de hemoglobina (g/dl) (mmol/l)	13,75 (0,97)	13,37 (1,20)	-0,38 g/dl (1,01)
		8,54 (0,60)	8,3 (0,75)	-0,24 mmol/l (0,63)
EG1: n = 30 EG3: n = 3	Recuento de plaquetas (x10 ⁹ /l)	210,64 (49,73)	177,11 (50,92)	-14,36 % (20,67)
	Volumen del bazo (MN)	3,48 (1,78)	3,41 (1,65)	1,79 % (26,11)
	Volumen del hígado (MN)	0,93 (0,16)	0,92 (0,18)	-1,47 % (10,39)

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Características en grupos específicos

Fenotipo del CYP2D6

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

Sexo, peso corporal, edad y raza

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

Población pediátrica

En pacientes pediátricos tratados con pautas posológicas escalonadas según el peso corporal (ver sección 4.2), las exposiciones en estado estacionario (C_{\max} y AUC) fueron comparables y estuvieron dentro del rango observado en pacientes adultos.

Insuficiencia hepática

Se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática leve y moderada en un estudio de dosis única en fase 1. Tras una dosis única de 84 mg, la C_{\max} y el AUC de eliglustat fueron 1,2 y 1,2

veces superiores en los metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve, y 2,8 y 5,2 veces superiores en los MR del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada en comparación con los MR del CYP2D6 sanos.

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

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

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

Insuficiencia renal

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

No se dispone de datos o estos son limitados en pacientes con ERET y en MI o ML del CYP2D6 con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

En ratas macho maduras, no se observaron efectos en los parámetros del esperma a dosis no tóxicas sistémicamente. Se observó inhibición reversible de la espermatogénesis en la rata a exposiciones 10 veces mayores que la exposición prevista en humanos según el AUC, una dosis tóxica sistémicamente. En estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas, se detectó

degeneración epitelial seminífera e hipoplasia segmentaria de los testículos a exposiciones 10 veces mayores que la exposición prevista en humanos según el AUC.

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina (E460)
Lactosa monohidrato
Hipromelosa 15 mPa.S, 2910
Dibehenato de glicerol

Cubierta de la cápsula

21 mg cápsula dura
Gelatina (E441)
Silicato de potasio y aluminio (E555)
Dióxido de titanio (E171)

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

Tinta de impresión

Shellac
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol (E1520)
Solución concentrada de amonio (E527)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

Cerdelga 21 mg cápsula dura

2 años

Cerdelga 84 mg cápsula dura

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio PETG/COC.PETG/PCTFE

Cerdelga 21 mg cápsula dura

Cada blíster contiene 14 cápsulas duras.

Cada envase contiene 56 cápsulas duras.

Tamaño de envase: 56 cápsulas duras en 4 blísteres de 14 cápsulas cada uno.

Cerdelga 84 mg cápsula dura

Cada blíster contiene 14 cápsulas duras.

Cada envase contiene 14, 56 o 196 cápsulas duras.

Tamaño de envase: 14 cápsulas duras en 1 blíster, 56 cápsulas duras en 4 blísteres de 14 cápsulas cada uno o 196 cápsulas duras en 14 blísteres de 14 cápsulas cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Ámsterdam

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cerdelga 21 mg cápsula dura

EU/1/14/974/004 56 cápsulas

Cerdelga 84 mg cápsula dura

EU/1/14/974/001 56 cápsulas

EU/1/14/974/002 196 cápsulas

EU/1/14/974/003 14 cápsulas

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

Fecha de la primera autorización: 19 enero 2015

Fecha de la última renovación: 16 diciembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Cerdelga 21 mg cápsula dura

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300 Francia

Cerdelga 84 mg cápsula dura

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Francia

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon Blanc cedex
Francia

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

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

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo

1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

• **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

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

El programa informativo tiene como objetivo minimizar problemas de seguridad específicos.

El TAC garantizará que, en cada estado miembro donde se comercialice Cerdelga, todos los profesionales sanitarios que se prevé prescriban Cerdelga tengan acceso a/se les proporcione el material informativo para médicos:

1. Material informativo para médicos:

- Resumen de las características del producto
- Guía del prescriptor
- Tarjeta de información para el paciente

La **guía del prescriptor** debe contener los siguientes elementos clave:

- Cerdelga está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1). Cerdelga también está indicado para pacientes pediátricos con EG1 a partir de 6 años de edad con un peso corporal mínimo de 15 kg, que se encuentran estables con terapia de reemplazo enzimático (TRE), y que son metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6.
- Antes de iniciar el tratamiento con Cerdelga, los pacientes se deben someter al genotipado del CYP2D6 y determinar así el estado metabolizador del CYP2D6. Cerdelga está indicado en pacientes que son ML, MI o MR del CYP2D6.
- Para pacientes adultos: la dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día en MI y MR del CYP2D6. La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML del CYP2D6.
- Para pacientes pediátricos: la pauta posológica recomendada en MI, MR y ML del CYP2D6 es la siguiente:

Peso	MR y MI del CYP2D6	ML del CYP2D6
≥ 50 kg	84 mg dos veces al día	84 mg una vez al día
25 kg a < 50 kg	84 mg dos veces al día	42 mg una vez al día
15 kg a < 25 kg	42 mg dos veces al día	21 mg una vez al día

- Se debe informar a los pacientes de que deben evitar el consumo de pomelo o zumo de pomelo.
- Eliglustat está contraindicado en los pacientes que son MI o MR del CYP2D6 y que están tomando un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 junto con un inhibidor potente o moderado del CYP3A. Eliglustat también está contraindicado en los pacientes que son ML del CYP2D6 y que toman un inhibidor potente del CYP3A. El uso de eliglustat en estas condiciones da como resultado concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat, lo que puede provocar un leve aumento en los intervalos PR, QRS y QTc.
- El uso de eliglustat con inductores potentes del CYP3A reduce de manera considerable la exposición a eliglustat, lo que puede disminuir la efectividad terapéutica; por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado del CYP3A con eliglustat en ML.
- Se recomienda una dosis de eliglustat una vez al día cuando se tome de forma concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6 en MI y MR.
- Se debe tener precaución con los inhibidores moderados del CYP2D6 en MI y MR. Se debe tener precaución con los inhibidores potentes o moderados del CYP3A en MI y MR. Se debe tener precaución con los inhibidores débiles del CYP3A en ML.
- En MR del CYP2D6 con insuficiencia hepática grave, Cerdelga está contraindicado. En MR del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve o moderada que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6, Cerdelga está contraindicado.
- En MR del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve que toman un inhibidor débil del CYP2D6 o un inhibidor potente, moderado o débil del CYP3A, se recomienda una dosis de eliglustat una vez al día.
- No se recomienda Cerdelga en MI o ML del CYP2D6 con cualquier grado de insuficiencia hepática.

El TAC garantizará que, en cada estado miembro donde se comercialice Cerdelga, todos los pacientes/cuidadores que se prevé que usen Cerdelga tengan acceso al/se les proporcione el paquete de información al paciente.

2. Paquete de información al paciente

- Prospecto
- Tarjeta de información para el paciente

La **tarjeta de información para el paciente** debe contener los siguientes elementos clave:

Información para profesionales sanitarios:

- Este paciente está usando eliglustat (Cerdelga) para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1.
- Eliglustat no se debe usar de forma concomitante con medicamentos que puedan tener un impacto sobre las enzimas hepáticas que desempeñan una función en el metabolismo de eliglustat. Además, el estado hepático o renal del paciente puede tener un impacto en el metabolismo de eliglustat.
- El uso de eliglustat junto con dichos productos o en pacientes con insuficiencia hepática o renal puede reducir la efectividad de eliglustat o aumentar los niveles de

eliglustat en la sangre del paciente.

Información para el paciente/cuidador:

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

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de investigar la seguridad a largo plazo de eliglustat en pacientes a los que se ha prescrito dicho medicamento, el TAC debe crear un subregistro en el Registro para la Enfermedad de Gaucher del Grupo de Colaboración Internacional para la Enfermedad de Gaucher (<i>International Collaborative Gaucher Group</i> , ICGG) para recopilar datos de seguridad de acuerdo con el protocolo acordado.	Q3 2025

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cerdelga 21 mg cápsulas duras
eliglustat

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula contiene 21 mg de eliglustat (como tartrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

56 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

Escanee el código QR o visite <https://cerdelga.info.sanofi>

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/974/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cerdelga 21 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cerdelga 84 mg cápsulas duras
eliglustat

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

14 cápsulas duras
56 cápsulas duras
196 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

Escanee el código QR o visite <https://cerdelga.info.sanofi>

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cerdelga 84 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE INTERMEDIO PARA LA FUNDA DEL BLÍSTER****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cerdelga 84 mg cápsulas duras
eliglustat

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

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

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cerdelga 84 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cerdelga 21 mg cápsulas duras
eliglustat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cerdelga 84 mg cápsulas duras
eliglustat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Cerdelga 21 mg cápsulas duras

Cerdelga 84 mg cápsulas duras

eliglustat

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

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Cerdelga y para qué se utiliza

Cerdelga contiene el principio activo eliglustat y se utiliza para el tratamiento prolongado de adultos y niños a partir de 6 años de edad que pesen al menos 15 kg con enfermedad de Gaucher de tipo 1.

Cuando se utiliza en niños, Cerdelga está destinado a aquellos niños cuya enfermedad está bajo control mediante terapia de reemplazo enzimático. El médico determinará si Cerdelga es adecuado para usted o su niño antes de que empiece a tomarlo mediante un sencillo análisis de laboratorio.

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).

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cerdelga

No tome Cerdelga

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

Advertencias y precauciones

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

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

Niños y adolescentes

Cerdelga no está destinado para su uso en niños menores de 6 años de edad o que pesen menos de 15 kg.

Otros medicamentos y Cerdelga

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

Medicamentos que no se deben tomar combinados entre sí y con Cerdelga

Cerdelga no se debe utilizar 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, duloxetine, bupropión, moclobemida - **antidepresivos** (usados para tratar la depresión)
- dronedarona, quinidina, verapamilo - **antiarrítmicos** (usados para tratar el latido cardíaco irregular)
- ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, telitromicina - **antibióticos** (usados para tratar las infecciones)
- terbinafina, itraconazol, fluconazol, posaconazol, voriconazol - **antimicóticos** (usados para tratar las infecciones por hongos)
- mirabegron - usado para tratar la vejiga hiperactiva
- cinacalcet - **calcimimético** (usado en algunos pacientes con diálisis y en determinados cánceres)
- atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir - **antirretrovirales** (usados para tratar la infección por el VIH)
- cobicistat - utilizado para mejorar los efectos de los antirretrovirales (utilizados para tratar VIH)
- aprepitant - **antiemético** (usado para reducir los vómitos)
- diltiazem - **antihipertensor** (usado para aumentar el flujo sanguíneo y reducir la frecuencia cardíaca)
- conivaptán - **diurético** (usado para elevar los niveles bajos de sodio en la sangre)
- boceprevir, telaprevir – **antivirales** (usados para tratar Hepatitis C)
- imatinib – **anticancerígeno** (usado para tratar cáncer)
- amlodipino, ranolazina – usados para tratar la angina de pecho
- cilostazol – usado para tratar dolores tipo calambres en las piernas al caminar, causado por insuficiente suministro sanguíneo en las piernas
- isoniazida – usado para tratar tuberculosis
- cimetidina, ranitidina – **antiácidos** (usados para tratar la indigestión)
- goldenseal – (también conocido como *Hydrastis canadensis*), un medicamento a base de plantas obtenido sin receta médica, utilizado para facilitar la digestión.

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

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

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

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

Toma de Cerdelga con alimentos y bebidas

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

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

No hay efectos conocidos en la fertilidad a dosis normales.

Conducción y uso de máquinas

Cerdelga puede afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas en pacientes que experimenten mareos tras su administración.

Cerdelga contiene lactosa

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

3. Cómo tomar Cerdelga

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

Cerdelga está disponible en 2 dosis diferentes. Las cápsulas duras que contienen 84 mg de eliglustat son de color azul verdoso y blanco, y las cápsulas duras que contienen 21 mg de eliglustat son completamente blancas. Cuando administre este medicamento a su hijo, asegúrese de que está tomando la dosis correcta.

Cerdelga se debe tomar por vía oral en niños que puedan tragar la cápsula entera.

Las cápsulas duras de Cerdelga se deben tomar enteras con agua a la misma hora todos los días. Se pueden tomar con o sin alimentos. Aquellos pacientes que toman la dosis dos veces al día deben tomar una dosis por la mañana y otra dosis por la noche.

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

No se ha estudiado la mezcla del contenido de la cápsula (polvo de eliglustat) con alimentos o bebidas.

Dosis recomendada para adultos

Si es usted metabolizador intermedio o metabolizador rápido:

Trague una cápsula de 84 mg entera dos veces al día con agua. Se puede tomar con o sin alimentos. Tome una cápsula por la mañana y otra por la noche.

Si es usted metabolizador lento:

Trague una cápsula de 84 mg entera una vez al día con agua. Se puede tomar con o sin alimentos. Tome una cápsula al mismo tiempo cada día.

Dosis recomendada para niños

La cantidad de este medicamento que toma su hijo depende de su peso corporal y de cómo

metaboliza el medicamento. El médico determinará esto antes de iniciar el tratamiento.

Peso	Si su hijo es metabolizador intermedio o rápido	Si su hijo es metabolizador lento
Igual o superior a 50 kg	Una cápsula de 84 mg (color azul verdoso y blanco) dos veces al día	Una cápsula de 84 mg (color azul verdoso y blanco) una vez al día
25 kg a menos de 50 kg	Una cápsula de 84 mg (color azul verdoso y blanco) dos veces al día	Dos cápsulas de 21 mg (color blanco) una vez al día
15 kg a menos de 25 kg	Dos cápsulas de 21 mg (color blanco) dos veces al día	Una cápsula de 21 mg (color blanco) una vez al día

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

Cómo dispensar la cápsula dura de 21 mg

Rompa la lámina que cubre la cápsula con el pulgar o el índice y empuje la cápsula hacia afuera.

Cómo sacar el blíster de la funda para la cápsula dura de 84 mg

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



Si toma más Cerdelga del que debe

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

Si olvidó tomar Cerdelga

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

Si interrumpe el tratamiento con Cerdelga

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- Dolor de cabeza
- Mareo
- Cambio en el gusto (disgeusia)
- Palpitaciones
- Irritación de la garganta
- Tos
- Ardor de estómago (dispepsia)
- Dolor de estómago (dolor abdominal superior)
- Diarrea
- Náuseas
- Estreñimiento
- Dolor abdominal
- Enfermedad por reflujo ácido (enfermedad por reflujo gastroesofágico)

- Hinchazón (distensión abdominal)
- Inflamación del estómago (gastritis)
- Dificultad para tragar (disfagia)
- Vómitos
- Boca seca
- Gases (flatulencia)
- Piel seca
- Ronchas (urticaria)
- Dolor de las articulaciones (artralgia)
- Dolor en brazos, piernas o espalda
- Cansancio (fatiga)

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Cerdelga

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

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cerdelga

El principio activo es eliglustat (como tartrato).

Cerdelga 21 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 21 mg de eliglustat.

Los demás componentes son:

- En la cápsula: celulosa microcristalina (E460), lactosa monohidrato (ver sección 2 “Cerdelga contiene lactosa”), hipromelosa 15 mPa.S, 2910 y dibehenato de glicerol.
- En la cubierta de la cápsula: gelatina (E441), silicato de potasio y aluminio (E555), dióxido de titanio (E171).
- En la tinta de impresión: shellac, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520) y solución concentrada de amonio (E527).

Cerdelga 84 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 84 mg de eliglustat.

Los demás componentes son:

- En la cápsula: celulosa microcristalina (E460), lactosa monohidrato (ver sección 2 “Cerdelga contiene lactosa”), hipromelosa y dibehenato de glicerol.

- En la cubierta de la cápsula: gelatina (E441), silicato de potasio y aluminio (E555), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) e indigotina (E132).
- En la tinta de impresión: shellac, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520) y solución concentrada de amonio (E527).

Aspecto de Cerdelga y contenido del envase

Cerdelga 21 mg cápsulas duras

Las cápsulas duras de Cerdelga 21 mg tienen una tapa opaca blanca nacarada y un cuerpo opaco blanco nacarado con la inscripción “GZ04” impresa en negro en la cápsula.

Tamaño de los envases de 56 cápsulas duras en 4 blísteres de 14 cápsulas cada uno.

Cerdelga 84 mg cápsulas duras

Las cápsulas duras de Cerdelga 84 mg tienen una tapa opaca azul verdosa nacarada y un cuerpo opaco blanco nacarado con la inscripción “GZ02” impresa en negro en la cápsula.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Cerdelga 21 mg cápsula dura
Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300
Francia

Cerdelga 84 mg cápsula dura
Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Francia

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon Blanc cedex
Francia

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

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

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

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

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

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

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

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

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

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

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

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536 389

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: + 358 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

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

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