

DEYGLUX

ELIGLUSTAT TARTRATO 100 mg

CÁPSULAS DURAS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de DEYGLUX contiene:	
Eliglustat Tartrato	100,000 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilmelcelulosa	9,52 mg
Celulosa microcristalina	39,667 mg
Lactosa monohidratada	86,433 mg
Dibehenato de glicerilo	2,38 mg
Gelatina*	60,5132 mg
Dióxido de titanio*	0,383275 mg
Amarillo FD&C #6	0,001952 mg
Carmoisina (azorrubina)*	0,0976 mg
Azul FD&C #1 (azul brillante)*	0,001488 mg
Rojo FD&C #40*	0,00244 mg

*Componente de cápsula n°2 escarlata-blanco

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC A16AX10.

INDICACIONES

DEYGLUX 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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 había 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 sustitución enzimática (TSE) (es decir, que ya había alcanzado los objetivos terapéuticos con la TSE 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.

Evaluación electrocardiográfica

No se observaron efectos prolongadores del QTc clínicamente significativos de eliglustat en dosis únicas de hasta 675 mg. según los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos, se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la C_{max} 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.

Propiedades farmacocinéticas de relevancia clínica

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 flujo. El alimento no produce efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de eliglustat. Tras la administración repetida de 100 mg de eliglustat tartrato dos veces al día en no ML y una vez al día en ML, el equilibrio dinámico se alcanzó en 4 días, con una tasa de acumulación de 3 veces o menos.

Distribución

Eliglustat se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas (del 76

al 83%) y se distribuye principalmente en el plasma.

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución fue de 816 l, lo que permite suponer una distribución generalizada en los tejidos en humanos. Los estudios preclínicos demostraron una distribución generalizada de eliglustat en los tejidos, incluida la médula ósea.

Biotransformación

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

Eliminación

Tras la administración oral, la mayoría de la dosis administrada se excreta en la orina (41,8%) y en las heces (51,4%), sobre todo en forma de metabolitos. Tras la administración intravenosa, la eliminación corporal total de eliglustat fue de 86 l/h. Tras dosis repetidas de 100 mg de eliglustat tartrato 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 (ML) del CYP2D6 (aproximadamente entre el 5 y el 10% de la población) muestran concentraciones más altas de eliglustat que los metabolizadores intermedios (MI) o los metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6.

Sexo, peso corporal, edad y raza

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

Insuficiencia hepática

Tras una dosis única de 100 mg de eliglustat tartrato, la C_{max} y el ABC de eliglustat fueron 1,2 y 1,2 veces superiores en los metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve, y 2,8 y 5,2 veces superiores en los metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada en comparación con los metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 sanos.

Tras dosis repetidas de 100 mg de eliglustat tartrato dos veces al día, se predice que la C_{max} y el ABC0-12 son 2,4 y 2,9 veces superiores en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve y 6,4 y 8,9 veces superiores en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada en comparación con metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 sanos.

Tras dosis repetidas de 100 mg de eliglustat tartrato una vez al día, se predice que la C_{max} y el ABC0-24 son 3,1 y 3,2 veces superiores en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada en comparación con metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 sanos que reciben eliglustat tartrato 100 mg dos veces al día.

La exposición farmacocinética en el estado estacionario no se puede predecir en los metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada y leve debido a que los datos a dosis única son limitados o no existen.

El efecto de la insuficiencia hepática grave no se estudió en sujetos con cualquier fenotipo del CYP2D6.

Insuficiencia renal

Tras una dosis única de 100 mg de eliglustat tartrato, la C_{max} y el ABC de eliglustat fueron similares en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia renal grave y en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 sanos.

No se dispone de datos o estos son limitados en pacientes con enfermedad renal terminal y en metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con insuficiencia renal grave.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

La dosis recomendada es de 100 mg de eliglustat tartrato dos veces al día en metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6.

La dosis recomendada es de 100 mg de eliglustat tartrato una vez al día en

metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6.

Dosis omitidas

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

Poblaciones especiales

Metabolizadores ultrarrápidos (MUR) y metabolizadores indeterminados del CYP2D6.

DEYGLUX no debe utilizarse en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos (MUR) o indeterminados del CYP2D6.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de eliglustat tartrato en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada (de 65 años o más)

Un número limitado de pacientes de 65 años o más participó en los ensayos clínicos de eliglustat tartrato. No se detectaron diferencias significativas en los perfiles de eficacia y seguridad en los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. Los datos indican que no se considera necesario un ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

En metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia renal leve, moderada o grave, no se requiere ajuste de la dosis y la dosis recomendada es de 100 mg de eliglustat tartrato dos veces al día. No se recomienda DEYGLUX en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con enfermedad renal en etapa terminal (ERET). No se recomienda DEYGLUX en metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con insuficiencia renal leve, moderada o grave o ERET.

Pacientes con insuficiencia hepática

DEYGLUX está contraindicado en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda DEYGLUX en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B).

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

No se recomienda DEYGLUX en metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con cualquier grado de insuficiencia hepática.

DEYGLUX está contraindicado en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve o moderada que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6.

En metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve que toman un inhibidor débil del CYP2D6 o un inhibidor potente, moderado o débil del CYP3A, se debe considerar una dosis de 100 mg de eliglustat tartrato una vez al día.

Forma de administración

DEYGLUX se debe tomar por vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras, preferentemente con agua, sin aplastarse, disolverse ni abrirse. Las cápsulas pueden tomarse con o sin comida. Se debe evitar el consumo de pomelo o de jugo de pomelo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Pacientes que sean metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 y que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 de manera concomitante con un inhibidor potente o moderado del CYP3A y pacientes que sean metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 y que toman un inhibidor potente del CYP3A. El uso de DEYGLUX en estas condiciones da lugar a importantes elevaciones de las concentraciones plasmáticas de eliglustat.

Debido al aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de eliglustat, DEYGLUX está contraindicado en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática grave y en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve o moderada que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Inicio del tratamiento: genotipificación del CYP2D6

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

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 DEYGLUX 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 (por ejemplo, quinidina) y de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol).

Pacientes con insuficiencia hepática

Se dispone de datos limitados en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada. No se recomienda el uso de DEYGLUX en estos pacientes (ver secciones POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, Propiedades farmacocinéticas de relevancia clínica).

El uso concomitante de DEYGLUX con inhibidores del CYP2D6 o CYP3A4 en metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 con insuficiencia hepática leve puede desembocar en una elevación adicional de las concentraciones plasmáticas de eliglustat, cuya magnitud del efecto dependerá de la enzima inhibida y la potencia del inhibidor. En los metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 o un inhibidor potente, moderado o débil del CYP3A, se debe considerar una dosis de 100 mg de eliglustat tartrato una vez al día (ver secciones POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, Propiedades farmacocinéticas de relevancia clínica).

Pacientes con insuficiencia renal

No se dispone de datos o estos son limitados en metabolizadores rápidos (MR), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con ERET y en metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con insuficiencia renal leve, moderada o grave; no se recomienda el uso de DEYGLUX en estos pacientes (ver secciones POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, Propiedades farmacocinéticas de relevancia clínica).

Control de la respuesta clínica

Algunos pacientes sin tratamiento previo mostraron una reducción menor del 20% del volumen del bazo (resultados subóptimos) después de 9 meses de tratamiento; estos pacientes deben ser evaluados para sucesivas mejoras o considerarse otra modalidad alternativa de tratamiento. Para aquellos pacientes con enfermedad estabilizada que cambian a tratamiento con eliglustat desde la terapia de reemplazo enzimática, debe evaluarse la progresión de la enfermedad (por ejemplo, después de 6 meses y de forma regular posteriormente), para todos los aspectos de la enfermedad para evaluar su estabilización. En los pacientes individuales con una respuesta subóptima, debe considerarse la reinstauración de un tratamiento de sustitución enzimática.

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El listado de sustancias que se presenta en esta sección no es completo; se aconseja al médico que consulte los prospectos de todos los medicamentos que le sean prescritos al paciente para evaluar posibles interacciones de eliglustat con otros medicamentos.

Medicamentos que pueden aumentar la exposición a eliglustat

DEYGLUX está contraindicado en los pacientes que sean metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 y que toman un inhibidor potente (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (por ejemplo, duloxetina, terbinafina) del CYP2D6 de manera concomitante con un inhibidor potente (por ejemplo, claritromicina, itraconazol) o moderado (por

ejemplo, eritromicina, fluconazol) del CYP3A, y en pacientes que sean metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 y que toman 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 del medicamento.

Inhibidores del CYP2D6

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

Tras dosis repetidas de 100 mg de eliglustat tartrato 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_{max} y el ABC0-12 de eliglustat aumentaran 7,3 y 8,9 veces, respectivamente. Se debe considerar una dosis de eliglustat tartrato 100 mg una vez al día cuando se utilice de forma concomitante un inhibidor potente de CYP2D6 en MI y MR. Con la administración de 100 mg de eliglustat tartrato dos veces al día en no ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP2D6 (por ejemplo, duloxetina, terbinafina, moclobemida, mirabegron, cinacalcet, dronedarona) aumente la exposición a eliglustat hasta en 4 veces aproximadamente. Los inhibidores moderados del CYP2D6 deben utilizarse con precaución en MI y MR.

En metabolizadores rápidos (MR) con insuficiencia hepática leve o moderada

Ver más arriba en esta sección y secciones POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES.

En metabolizadores rápidos (MR) con insuficiencia hepática grave

Ver más arriba en esta sección y secciones POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES.

Inhibidores del CYP3A

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

Tras dosis repetidas de 100 mg de eliglustat tartrato 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_{max} y el ABC0-12 de eliglustat aumentaran 3,8 y 4,3 veces, respectivamente; son de esperar efectos semejantes en otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, teltramicina, conivaptan, boceprevir). Los inhibidores potentes del CYP3A deben utilizarse con precaución en MI y MR.

Con la administración de 100 mg de eliglustat tartrato dos veces al día en no ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A (por ejemplo, eritromicina, ciprofloxacina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, aripiprant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina) incremente hasta unas 3 veces la exposición a eliglustat. Los inhibidores moderados del CYP3A deben utilizarse con precaución en MI y MR.

En metabolizadores rápidos (MR) con insuficiencia hepática leve

Ver más arriba en esta sección y sección POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN.

En metabolizadores rápidos (MR) con insuficiencia hepática moderada o grave

Ver más arriba en esta sección y secciones POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES.

En metabolizadores lentos (ML)

Con la administración de 100 mg de eliglustat tartrato una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A (por ejemplo: ketoconazol, claritromicina, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, teltramicina, conivaptan, boceprevir) incremente la C_{max} y el ABC0-24 de eliglustat entre 4,3 y 6,2 veces. Está contraindicado el uso de inhibidores potentes del CYP3A en ML. Con la administración de 100 mg de eliglustat tartrato una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo: eritromicina, ciprofloxacina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, aripiprant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina) incremente la C_{max} y el ABC0-24 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 (por ejemplo, amlodipina, cilostazol, fluvoxamina, goldenseal, isoniazida, ranitidina y ranolazina) se deben usar con cautela en ML. Inhibidores del CYP2D6 usados simultáneamente con inhibidores del CYP3A.

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

Con la administración de 100 mg de eliglustat tartrato 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 ABC0-12 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 jugo de pomelo.

• Medicamentos que pueden reducir la exposición a eliglustat

Inductores potentes del CYP3A

El uso de DEYGLUX con inductores potentes del CYP3A reduce de manera sustancial la exposición a eliglustat, lo que puede disminuir la eficacia terapéutica de este; por lo tanto, no se recomienda su administración concomitante.

Tras dosis repetidas de 127 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, la administración concomitante una vez al día de dosis repetidas de 600 mg de rifampicina (un inhibidor potente del CYP3A, así como de la gp-P transportadora de efluvio) dio lugar a un descenso de cerca del 85% en la exposición a eliglustat. Tras dosis repetidas de eliglustat tartrato 100 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 (por ejemplo, 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 ABC0-12 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 (por ejemplo, digoxina, colchicina, dabigatran, fenitoína, pravastatina).

Sustratos del CYP2D6

Tras una dosis única de 50 mg de metoprolol, un sustrato del CYP2D6, la administración concomitante de dosis repetidas de 127 mg de eliglustat dos veces al día dio lugar a que la C_{max} y el ABC 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, por ejemplo, nortriptilina, amitriptilina, imipramina y desipramina), fenotiazinas, dextrometorfano y amitoxetina.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda y toxicidad crónica

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 reproductor. Los efectos de eliglustat en los estudios toxicológicos fueron reversibles y no mostraron indicios de toxicidad tardía o recurrente. Los márgenes de seguridad para los estudios crónicos en ratas y perros se situaron entre 8 y 15 veces utilizando la exposición plasmática total y entre 1 y 2 veces utilizando la exposición plasmática no ligada (fracción libre).

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

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 carcinogénesis fueron aproximadamente 4 y 3 veces mayores en ratones y ratas, respectivamente, que la exposición plasmática total al eliglustat humana prevista, o inferior a 1 vez utilizando la exposición plasmática no ligada.

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

epitelial seminífera e hipoplasia segmentaria de los testículos a exposiciones 10 veces mayores que la exposición humana prevista según el ABC.

Toxicidad embriofetal - lactancia

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, numero anómalo de costillas o vértebras lumbaras y osificación deficiente en numerosos huesos. El desarrollo embrionario de ratas y conejos no se vio afectado a exposiciones clínicamente relevantes (según el ABC).

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.

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si eliglustat o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que eliglustat se excreta en la leche (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). No puede excluirse el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si se suspende la lactancia o el uso del fármaco teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad

Se han observado efectos en los testículos y una inhibición reversible de la espermatogénesis en ratas (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce la relevancia de estos resultados para los humanos.

Empleo en pediatría

La seguridad y la eficacia de eliglustat en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas. No se dispone de datos a la fecha.

Empleo en pacientes de edad avanzada (de 65 años o más)

No se detectaron diferencias significativas en los perfiles de eficacia y seguridad en los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia con eliglustat es la dispepsia, en aproximadamente el 6% de los pacientes en estudios clínicos. El listado de reacciones adversas clasificadas por aparato y por frecuencia, se presenta a continuación.

Se clasifica como frecuente a las que se presentan con una frecuencia mayor al 10%; ocasionales a las que se presentan con una frecuencia entre 1 y 10% y raras a las que se presentan con una frecuencia menor al 1% de los casos.

Trastornos del sistema nervioso. Ocasionales: Cefalea, mareo, disgeusia.

Trastornos cardíacos. Ocasionales: Palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Ocasionales: Irritación de garganta.

Trastornos gastrointestinales. Ocasionales: Dispepsia, dolor abdominal superior, diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, enfermedad por refluo gástricoesofágico, distensión abdominal, gastritis, disfagia, vómitos, boca seca, flatulencia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Ocasionales: Piel seca, urticaria.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo. Ocasionales: Artralgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Ocasionales: Fatiga.

Comunicación de efectos no deseados

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, **consulte a su médico**, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos no deseados, usted puede contribuir a conocer más acerca seguridad de este medicamento.

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>, o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

"ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS, CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE PACIENTES"

SOBREDOSIFICACIÓN

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.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

PRESENTACIONES

Deyglux se presenta en 1 estuche conteniendo 6 blísters conteniendo 10 cápsulas duras cada blíster.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica".

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 60.239

Laboratorio Varifarma S.A.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.

Elaborado en: Calle Plaza N° 939/69 (CABA), Argentina.

Última revisión: Agosto 2023

