# ANEXO 1

# FRANK A. HEFFERNAN

DIP.NOT.L.

NOTARY PUBLIC
FOR THE COUNTY AND CITY OF WATERFORD
REPUBLIC OF IRELAND

COMMISSIONED FOR LIFE

.N HOUSE,
.H PARADE,
.TERFORD.

TEL +353-1-051-877766
FAX +353-1-051-877231
EMAIL Frank@khfsolicitors.com


I, **FRANK A. HEFFERNAN** of Otteran House, South Parade, in the County of Waterford, Ireland, Notary Public, **HEREBY CERTIFY** that the combined documents written hereunto annexed and marked by me "FAH 1" which purports to be copy of Certificate of GMP Compliance of a Manufacturer, Certificate No. 16649/M1013, issued by the Health Products Regulatory Authority to Genzyme Ireland Limited and dated 25-07-2017 is a true and faithful copy in words and figures of the original document now to me produced fair and uncancelled which after careful examination I attest.

GIVEN at Otteran House, South Parade, in the City of Waterford, Ireland, this 26pth March 2018.

---

Frank A. Heffernan

Notary Public






**APOSTILLE**
**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

| | |
|---|---|
| **1. Country:** Pays/País: | **IRELAND** |
| **This public document** Le présent acte public / El presente documento público | |
| **2. has been signed by** a été signé par ha sido firmado por | Frank A. Heffernan |
| **3. acting in the capacity of** agissant en qualité de quien actúa en calidad de | Notary Public |
| **4. bears the seal / stamp of** est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de | ------- |

**Certified**
Attesté / Certificado

| | | | |
|---|---|---|---|
| **5. at** à / en | Cork | **6. the** le / el día | 27/03/2018 |
| **7. by** par / por | Department of Foreign Affairs and Trade | | |
| **8. No** sous no bajo el número | 7777282018 | | |
| **9. Seal / stamp:** Sceau / timbre: Sello / timbre: | **10. Signature:** Signature: Firma: | | |

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued. To verify the Issuance of this Apostille, see www.authentications.dfat.ie

HPRA
An tÚdarás Rialála Táirgí Sláinte
Health Products Regulatory Authority

*Health Products Regulatory Authority*

CERTIFICATE NUMBER: ***16649/M1013***

# CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER [1, 2]

**Part 1**

Issued following an inspection in accordance with :
Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC as amended

The competent authority of Ireland confirms the following:
The manufacturer: ***Genzyme Ireland Limited***
Site address: ***IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland***

Has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. ***1013*** in accordance with Art. 40 of Directive 2001/83/EC transposed in the following national legislation:
***Medicinal Products (Control of Manufacture) Regulations 2007 to 2013.***

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on ***2017-06-02*** , it is considered that it complies with :

- The principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 2003/94/EC [3]

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection. However, this period of validity may be reduced or extended using regulatory risk management principles by an entry in the Restrictions or Clarifying remarks field. This certificate is valid only when presented with all pages and both Parts 1 and 2. The authenticity of this certificate may be verified in EudraGMDP. If it does not appear, please contact the issuing authority.

---

[1] *The certificate referred to in paragraph 111(5) of Directive 2001/83/EC and 80(5) of Directive 2001/82/EC, shall also be required for imports coming from third countries into a Member State.*

[2] *Guidance on the interpretation of this template can be found in the Help menu of EudraGMDP database.*

[3] *These requirements fulfil the GMP recommendations of WHO.*



An tÚdarás Rialála Táirgí Sláinte Teach Kevin O'Malley, Ionad Phort an Iarla, Ardán Phort an Iarla, Baile Átha Cliath 2, Éire
Health Products Regulatory Authority Kevin O'Malley House, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin 2, D02XP77, Ireland
T: +353 1 676 4971 • F: +353 1 676 7836 • info@hpra.ie • www.hpra.ie

HPRA
An tÚdarás Rialála Táirgí Sláinte
Health Products Regulatory Authority

**Part 2**

| Human Medicinal Products |
|---|

| 1 MANUFACTURING OPERATIONS | |
|---|---|
| **1.1** | **Sterile products** |
| | *1.1.1 Aseptically prepared (processing operations for the following dosage forms)*<br>1.1.1.2 Lyophilisates<br>1.1.1.4 Small volume liquids |
| | *1.1.3 Batch certification* |
| **1.2** | **Non-sterile products** |
| | *1.2.1 Non-sterile products (processing operations for the following dosage forms)*<br>1.2.1.1 Capsules, hard shell<br>1.2.1.8 Other solid dosage forms: Powders for oral suspension(en)<br>1.2.1.13 Tablets |
| | *1.2.2 Batch certification* |
| **1.3** | **Biological medicinal products (list of product types)** |
| | *1.3.1 Biological medicinal products (list of product types)*<br>1.3.1.5 Biotechnology products |
| | *1.3.2 Batch Certification (list of product types)*<br>1.3.2.5 Biotechnology products |
| **1.5** | **Packaging** |
| | *1.5.1 Primary Packing*<br>1.5.1.1 Capsules, hard shell<br>1.5.1.8 Other solid dosage forms: Sachet & Tub filling of powders for oral suspension(en)<br>1.5.1.13 Tablets |
| | *1.5.2 Secondary packing* |
| **1.6** | **Quality control testing** |
| | *1.6.1 Microbiological: sterility*<br>*1.6.2 Microbiological: non-sterility*<br>*1.6.3 Chemical/Physical*<br>*1.6.4 Biological* |



An tÚdarás Rialála Táirgí Sláinte Teach Kevin O'Malley, Ionad Phort an Iarla, Ardán Phort an Iarla, Baile Átha Cliath 2, Éire
Health Products Regulatory Authority Kevin O'Malley House, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin 2, D02XP77, Ireland
T: +353 1 676 4971 • F: +353 1 676 7836 • info@hpra.ie • www.hpra.ie

HPRA
An tÚdarás Rialála Táirgí Sláinte
Health Products Regulatory Authority

| 2 IMPORTATION OF MEDICINAL PRODUCTS | |
|---|---|
| **2.1** | **Quality control testing of imported medicinal products** |
| | *2.1.1 Microbiological: sterility*<br>*2.1.2 Microbiological: non-sterility*<br>*2.1.3 Chemical/Physical*<br>*2.1.4 Biological* |
| **2.2** | **Batch certification of imported medicinal products** |
| | *2.2.1 Sterile products*<br>2.2.1.1 Aseptically prepared |
| | *2.2.2 Non-sterile products* |
| | *2.2.3 Biological medicinal products*<br>2.2.3.5 Biotechnology products |
| **2.3** | **Other importation activities** |
| | *2.3.1 Site of physical importation* |

Clarifying remarks (for public users)

***1.3.1.5 relates to manufacture of sterile dosage forms containing biological active substances. 2.2.2 relates to tablets.***

***2017-07-25***

Name and signature of the authorised person of the Competent Authority of Ireland

CERTIFIED HPRA

***Mr. Paul Moody***
***Health Products Regulatory Authority***
Tel: *+353 1 6764971*
Fax: *+353 1 6767836*



An tÚdarás Rialála Táirgí Sláinte Teach Kevin O'Malley, Ionad Phort an Iarla, Ardán Phort an Iarla, Baile Átha Cliath 2, Éire
Health Products Regulatory Authority, Kevin O'Malley House, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin 2, D02XP77, Ireland
T: +353 1 676 4971 • F: +353 1 676 7836 • info@hpra.ie • www.hpra.ie

[emblema]
[texto en tercer idioma]
[ilegible]

TEL +353-1-051-877766
FAX +353-1-051-877231
EMAIL Frank@khfsolicitors.com

**FRANK A. HEFFERNAN**
DIPLOMA EN LEY NOTARIAL

**NOTARIO PÚBLICO**
PARA EL CONDADO Y LA CIUDAD DE WATERFORD
REPÚBLICA DE IRLANDA

CARGO VITALICIO

[emblema]
[texto en tercer idioma]

Yo, **FRANK A. HEFFERNAN** de Otteran House, South Parade, en el Condado de Waterford, Irlanda, Notario Público, **CERTIFICO POR LA PRESENTE** que los documentos combinados redactados en la presente, anexados y marcados por mí como "FAH 1", los cuales afirman ser un copia del Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, Certificado N.° 16649/M1013, emitido por la Autoridad Regulatoria de Productos Sanitarios a Genzyme Ireland Limited con fecha de 25/07/2017 son copia fiel y verdadera en letras y cifras al documento original presentado ante mí limpio y sin cancelar, el cual certifico luego de una cuidadosa examinación.

Dado en Otteran House, South Parade, en la Ciudad de Waterford, Irlanda, a los 26 días del mes de marzo de 2018.

[firma]
---
Frank. A. Hefferman
Notario Público

[sello ilegible]

JAVIER FERNANDO ALMARIO ALMARIO
Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés
Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04-02-2013
αλμαριο

*Yo, el suscrito, Javier Fernando Almario Almario, Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés, con Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04 de febrero de 2013, certifico que el texto en esta página es una traducción correcta y fiel al español de acuerdo con el original en inglés. Bogotá D.C., Colombia, 16 de abril de 2018.*

JAVIER FERNANDO ALMARIO ALMARIO
Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés
Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04-02-2013
αλμαριο

# REPÚBLICA DE COLOMBIA
## MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
# LEGALIZACION

**País:** **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

***El presente documento público***
(This public document - Le présent acte public)

**Ha sido firmado por:** **ALMARIO ALMARIO JAVIER FERNANDO**
(Has been signed by:
A été signé par:)

**Actuando en calidad de:** **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of:
Agissant en qualité de:)

**Lleva el sello/estampilla de:** **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of:
Est revétu du sceau de/timbre de:)

***Certificado***
(Certified - Attesté)

**En:** **BOGOTA - EN LÍNEA**
(At: - Á: )

**El:** **5/2/2018 11:05:51 a. m.**
(On: - Le:)

**Por:** **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie )

**No:** **L2SFC11559590**
(Under Number: - Sous le numéro:)

**Nombre del Titular:** **GENZYME IRELAND LIMITED**
(Name of the holder of document:
Nom du titulaire:)

**Tipo de documento:** **TRADUCCION CERTIFICACION NOTARIAL**
(Type of document: - Type du document:)

**Número de hojas:** **1**
(Number of sheets: - Nombre de feuilles:)

*070041005947145* *Expedido (mm/dd/aaaa): 04/16/2018*

---

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
MARIA LUCIA FERNANDEZ CARDENAS
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

El Ministerio de Relaciones Exteriores, no asume la responsabilidad por el contenido del documento legalizado.

---

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

***www.cancilleria.gov.co/legalizaciones***

[emblema]
[ilegible]

[sello:]
[texto en tercer idioma]
DEPARTAMENTO DE ASUNTOS
EXTERIORES Y COMERCIO

**Apostilla**

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: **IRLANDA**

El presente documento público

2. ha sido firmado por **Frank A. Heffernan**

3. quien actúa en calidad de **Notario público**

4. y está revestido del sello/timbre del ----------

**Certificado**

5. en Cork 6. el día **27 de marzo de 2018**

7. por Departamento de Asuntos Exteriores y Comercio

8. Bajo el número: **7777282018**

9. Sello/timbre 10. Firma

[sello ilegible] [firma]

| | |
|---|---|
| Esta apostilla solo certifica la autenticidad de la firma y el cargo de la persona que firmó este documento público, y, donde corresponda, la identidad del sello que lleva el documento. Esta apostilla no certifica el contenido del documento por la cual fue emitida. Para verifica la emisión de esta apostilla, visite www.authentications.dfat.ie | **293930** |

*Yo, el suscrito, Javier Fernando Almario Almario, Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés, con Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04 de febrero de 2013, certifico que el texto en esta página es una traducción correcta y fiel al español de acuerdo con el original en inglés. Bogotá D.C., Colombia, 16 de abril de 2018.*

JAVIER FERNANDO ALMARIO ALMARIO
Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés
Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04-02-2013
αλμαριο

# REPÚBLICA DE COLOMBIA
## MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
# LEGALIZACION

**País:** **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

***El presente documento público***
(This public document - Le présent acte public)

**Ha sido firmado por:** **ALMARIO ALMARIO JAVIER FERNANDO**
(Has been signed by:
A été signé par:)

**Actuando en calidad de:** **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of:
Agissant en qualité de:)

**Lleva el sello/estampilla de:** **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of:
Est revétu du sceau de/timbre de:)

***Certificado***
(Certified - Attesté)

**En:** **BOGOTA - EN LÍNEA**
(At: - Á: )

**El:** **5/2/2018 11:03:52 a. m.**
(On: - Le:)

**Por:** **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie )

**No:** **L2SFC11352675**
(Under Number: - Sous le numéro:)

**Nombre del Titular:** **FRANK A. HEFFERNAN**
(Name of the holder of document:
Nom du titulaire:)

**Tipo de documento:** **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

**Número de hojas:** **1**
(Number of sheets: - Nombre de feuilles:)

*070041005947137* *7777282018 Expedido (mm/dd/aaaa): 04/16/2018*

---

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
MARIA LUCIA FERNANDEZ CARDENAS
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

El Ministerio de Relaciones Exteriores, no asume la responsabilidad por el contenido del documento legalizado.

---

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

***www.cancilleria.gov.co/legalizaciones***

HPRA [logotipo]
[texto en tercer idioma]
Autoridad Regulatoria de Productos Sanitarios

- ***Autoridad Regulatoria de Productos Sanitarios***

NÚMERO DE CERTIFICADO: ***16649/M1013***

# CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) POR PARTE DE UN FABRICANTE [1,2]

**Parte 1**

Se expide tras realizar una inspección conforme a lo dispuesto en:
El artículo 111 (5) de la Directiva 2001/83/CE con sus modificaciones

La autoridad competente de Francia confirma lo siguiente:
El fabricante: ***Genzyme Ireland Limited***
Dirección del sitio: ***IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland***

Ha recibido la inspección según el programa de inspección nacional en relación a la autorización de fabricación n.° ***1013*** en cumplimiento del art. 40 de la Directiva 2001/83/CE incorporado en la siguiente legislación nacional:
***Reglamentaciones sobre productos medicinales (Control de manufactura) del 2007 al 2013.***

Con base en el conocimiento adquirido durante la inspección realizada a este fabricante, la última de las cuales ocurrió el ***02/06/2017***, se considera que cumple con:

- los principios y lineamientos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) que se especifican en la Directiva 2003/94/CE [3].

Este certificado refleja el estado del sitio de fabricación en el momento en que se llevó a cabo la inspección mencionada anteriormente y no se debe entender que refleja el estado de cumplimiento si han transcurrido más de tres años desde la fecha de dicha inspección. Sin embargo, este período de validez se puede reducir o extender usando los principios de gestión de riesgos regulatorios por medio de una entrada en el campo de comentarios de Restricciones y Aclaraciones. Este certificado es válido solamente si es presentado con sus dos partes, 1 y 2, y con todas sus páginas. La autenticidad de este certificado se puede verificar en EudraGMP. Si no aparece, por favor comuníquese con la autoridad que lo expide.

[1] *El certificado al cual se hace referencia en los párrafos 111 (5) de la Directiva 2001/83/CE y 80 (5) de la Directiva 2001/82/CE se exigirá también para importaciones que provengan de países fuera de la Comunidad Europea y que ingresen en un estado miembro.*
[2] *Las pautas de interpretación de esta plantilla pueden encontrarse en el menú de ayuda de la base de datos EudraGMDP.*
[3] *Estos requisitos cumplen con las recomendaciones de las BPM de la OMS.*



*[texto en tercer idioma]*
Autoridad Regulatoria de Productos Sanitarios. Kevin O'Malley House, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin 2, D02XP77, Irlanda
T: +353 1 676 4971 F: +353 1 676 7836 info@hpra.ie www.hpra.ie

*Yo, el suscrito, Javier Fernando Almario Almario, Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés, con Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04 de febrero de 2013, certifico que el texto en esta página es una traducción correcta y fiel al español de acuerdo con el original en inglés. Bogotá D.C., Colombia, 16 de abril de 2018.*

JAVIER FERNANDO ALMARIO ALMARIO
Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés
Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04-02-2013
αλμαριο

# REPÚBLICA DE COLOMBIA
## MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
# LEGALIZACION

**País:** **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

***El presente documento público***
(This public document - Le présent acte public)

**Ha sido firmado por:** **ALMARIO ALMARIO JAVIER FERNANDO**
(Has been signed by:
A été signé par:)

**Actuando en calidad de:** **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of:
Agissant en qualité de:)

**Lleva el sello/estampilla de:** **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of:
Est revétu du sceau de/timbre de:)

***Certificado***
(Certified - Attesté)

**En:** **BOGOTA - EN LÍNEA**
(At: - Á: )

**El:** **5/2/2018 11:04:12 a. m.**
(On: - Le:)

**Por:** **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie )

**No:** **L2SFC11423490**
(Under Number: - Sous le numéro:)

**Nombre del Titular:** **GENZYME IRELAND LIMITED**
(Name of the holder of document:
Nom du titulaire:)

**Tipo de documento:** **TRADUCCION CERTIFICACION DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA BPM POR PARTE DE UN FABRICANTE**
(Type of document: - Type du document:)

**Número de hojas:** **1**
(Number of sheets: - Nombre de feuilles:)

*070041005947140* *16649 M1013 Expedido (mm/dd/aaaa): 04/16/2018*

---

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
MARIA LUCIA FERNANDEZ CARDENAS
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

El Ministerio de Relaciones Exteriores, no asume la responsabilidad por el contenido del documento legalizado.

---

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

**www.cancilleria.gov.co/legalizaciones**

**Parte 2**

| Productos medicinales para uso humano |
|---|

| | |
|---|---|
| **1** | **OPERACIONES DE MANUFACTURA** |
| **1.1** | **Productos estériles** |
| | *1.1.1 Preparados asépticamente*<br>1.1.1.2 Liofilizados<br>1.1.1.4 Líquidos en pequeños volúmenes |
| | *1.1.3 Certificación de lotes* |
| **1.2** | **Productos no estériles** |
| | *1.2.1 Productos no estériles (operaciones de procesamiento para las siguientes formas farmacéuticas)*<br>1.2.1.1 Cápsulas, cubierta dura<br>1.2.1.8 Otras formas farmacéuticas sólidas: Polvos para suspensión oral<br>1.2.1.13 Comprimidos |
| | *1.2.2 Certificación de lote* |
| **1.3** | **Productos medicinales biológicos** |
| | *1.3.1 Productos medicinales biológicos (lista de tipos de productos)*<br>1.3.1.5 Productos biotecnológicos |
| | *1.3.2 Certificación de lote (lista de tipos de productos)*<br>1.3.2.5 Productos biotecnológicos |
| **1.5** | **Envasado** |
| | *1.5.1 Envasado primario*<br>1.5.1.1 Cápsulas, cubierta dura<br>1.2.1.8 Otras formas farmacéuticas sólidas: Polvos para suspensión oral<br>1.5.1.13 Comprimidos |
| | *1.5.2 Envasado secundario* |
| **1.6** | **Pruebas de control de calidad** |
| | *1.6.1 Microbiológicas: esterilidad*<br>*1.6.2 Microbiológicas: no esterilidad*<br>*1.6.3 Fisicoquímicas*<br>*1.6.4 Biológicas* |



*[texto en tercer idioma]*
Autoridad Regulatoria de Productos Sanitarios. Kevin O'Malley House, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin 2, D02XP77, Irlanda
T: +353 1 676 4971 F: +353 1 676 7836 info@hpra.ie www.hpra.ie

*Yo, el suscrito, Javier Fernando Almario Almario, Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés, con Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04 de febrero de 2013, certifico que el texto en esta página es una traducción correcta y fiel al español de acuerdo con el original en inglés. Bogotá D.C., Colombia, 16 de abril de 2018.*

JAVIER FERNANDO ALMARIO ALMARIO
Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés
Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04-02-2013
αλμαριο

| | |
|---|---|
| **2** | **IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS MEDICINALES** |
| **2.1** | **Pruebas de control de calidad de productos medicinales importados** |
| | *2.1.1 Microbiológicas: esterilidad* |
| | *2.1.2 Microbiológicas: no esterilidad* |
| | *2.1.3 Fisicoquímicas* |
| | *2.1.4 Biológicas* |
| **2.2** | **Certificación de lote de productos medicinales importados** |
| | *2.1.1 Productos estériles* |
| | 2.2.1.1 Preparados asépticamente |
| | *2.2.2 Productos no estériles* |
| | *2.2.3 Productos medicinales biológicos* |
| | 2.2.3.5 Productos biotecnológicos |
| **2.3** | **Otras actividades de importación** |
| | *2.3.1 Centro de importación física* |

Observaciones aclaratorias (para usuarios públicos)

***1.3.1.5 se refiere a la manufactura de formas farmacológicas estériles que contienen sustancias biológicas activas. 2.2.2 se refiere a los comprimidos.***

*25/07/2017*

Nombre y firma de la persona autorizada de la autoridad competente de Irlanda

CERTIFICADO HPRA [logotipo]

[firma]

---

***Sr. Paul Moody***
***Autoridad Regulatoria de Productos Sanitarios***
Tel: *+353 1 6764971*
Fax: *+353 1 6767836*



*[texto en tercer idioma]*
Autoridad Regulatoria de Productos Sanitarios. Kevin O'Malley House, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin 2, D02XP77, Irlanda
T: +353 1 676 4971 F: +353 1 676 7836 info@hpra.ie www.hpra.ie

*Yo, el suscrito, Javier Fernando Almario Almario, Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés, con Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04 de febrero de 2013, certifico que el texto en esta página es una traducción correcta y fiel al español de acuerdo con el original en inglés. Bogotá D.C., Colombia, 16 de abril de 2018.*

JAVIER FERNANDO ALMARIO ALMARIO
Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español-Inglés
Certificado de Idoneidad No. 0361 del 04-02-2013
αλμαριο

# ANEXO 2

# CERDELGA 84 mg

Eliglustat

**Cápsulas de gelatina dura**

**Posología**

**Tipo**
Cerdelga se suministra en cápsulas duras de 84 mg. Cada cápsula de Cerdelga (eliglustat) de *84* mg equivale a 100 mg de tartrato de eliglustat (sal de hemitartrato).

**Vía de administración**
Oral

**Declaración de esterilidad**
No estéril

## INFORMACIÓN CLÍNICA

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

**Posología y método de administración**
La terapia con Cerdelga debe ser iniciada y supervisada por un médico que tenga conocimiento del manejo de la enfermedad de Gaucher.
La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día en MI y MR de CYP2D6. La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML de CYP2D6.
Cerdelga debe tomarse por vía oral, con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar enteras, preferentemente con agua, y no se deben triturar, disolver ni abrir. Si se omite una dosis de Cerdelga, debe tomarse la dosis recetada en el siguiente horario estipulado y no debe duplicarse la próxima dosis.

## SEGURIDAD

**Contraindicaciones**
Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat (consulte la Sección *Advertencias y precauciones*).

**Advertencias y precauciones de uso**

**General**

***Interacciones farmacológicas***
Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A. En esas condiciones se ven afectadas las dos vías metabólicas principales para el metabolismo de eliglustat y se prevén concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat (consulte la Sección *Interacciones*). Aunque no se vieron aumentos significativos en el intervalo QT/QTc en un estudio exhaustivo (Thorough QT, TQT) en voluntarios sanos (consulte la Sección *Farmacodinámica, Evaluación electrocardiográfica*), de acuerdo con el modelado de farmacocinética/farmacodinámica (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD), se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la $C_{máx}$ humana prevista causarán aumentos leves de los intervalos PR, QRS y QTc.
Para obtener información sobre el uso de Cerdelga con un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 o CYP3A, consulte la Sección *Interacciones*.
El uso de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, cabamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) disminuye sustancialmente la exposición a eliglustat, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de Cerdelga; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante (consulte la Sección *Interacciones*).

***Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes***
Durante los ensayos clínicos no se estudió el uso de Cerdelga en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes. Dado que se prevé que Cerdelga cause aumentos leves de los intervalos en el ECG con concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat, debe evitarse el uso de Cerdelga en pacientes con enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio reciente, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmia ventricular), síndrome de QT largo, y su uso en combinación con medicamentos antiarrítmicos de la clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) y la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).

**Lactosa**
Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento

**Pruebas de laboratorio útiles para controlar a los pacientes**
Ninguna

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

**Interacciones**

**Interacción farmacológica**

**Posibles efectos de otros fármacos en Cerdelga**
Cerdelga es metabolizado principalmente por CYP2D6 y, en menor medida, por CYP3A4. Cerdelga también es un sustrato del transportador de salida glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp).
Cerdelga está contraindicado en pacientes que son MI o MR de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A, y en pacientes que son ML de CYP2D6 y toman un inhibidor fuerte de CYP3A (consulte la Sección *Contraindicaciones*). El uso de Cerdelga en esas condiciones produce concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas de eliglustat.

***Inhibidores de CYP2D6***
*En MI y MR:*
Después de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con paroxetina, un inhibidor fuerte de CYP2D6, provocó un aumento 7,3 y 8,9 veces superior en la $C_{máx}$ y el $AUC_{0-12}$ de eliglustat, respectivamente. Debe considerarse una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día cuando se usa un inhibidor fuerte de CYP2D6 (p. ej., fluoxetina, quinidina) en forma concomitante en MI y MR.
Con dosis de Cerdelga de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP2D6 (p. ej., duloxetina, terbinafina) aumentará la exposición a eliglustat hasta 4 veces aproximadamente. Se debe proceder con cautela con los inhibidores moderados de CYP2D6 en MI y MR.

***Inhibidores de CYP3A***
*En MI y MR:*
Luego de dosis de Cerdelga repetidas, de 84 mg, dos veces al día en pacientes que no son ML, la administración concomitante con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A y
P-gp, provocó aumentos de 3,8 y 4,3 veces la $C_{máx}$ y el $AUC_{0-12}$ de eliglustat, respectivamente; se esperarían efectos similares con otros inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., claritromicina, itraconazol). Se prevé que los inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., eritromicina, fluconazol) aumentarían hasta 3 veces aproximadamente la exposición a eliglustat.
Se debe proceder con cautela con los inhibidores fuertes y moderados de CYP3A en MI y MR.

*En ML:*
Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el $AUC_{0-24}$ de eliglustat 4,3 y 6,2 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte de CYP3A con Cerdelga está contraindicado en ML.
Con una dosis de Cerdelga de 84 mg una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el $AUC_{0-24}$ de eliglustat 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado de CYP3A con Cerdelga en ML.
Se debe proceder con cautela con los inhibidores débiles de CYP3A (p. ej., amlopidina, cilostazol, fluvoxamina, goldenseal, isoniazid, ranitidina, ranolazina) en ML.

***Inhibidores de CYP2D6 utilizados simultáneamente con inhibidores de CYP3A***

*En MI y MR:*
Con una dosis de eliglustat de 84 mg dos veces al día en pacientes que no son ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP2D6 e inhibidores fuertes o moderados de CYP3A aumentará la $C_{máx}$ y el $AUC_{0-12}$ hasta 17 y 25 veces, respectivamente. El uso de un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 en forma concomitante con un inhibidor fuerte o moderado de CYP3A está contraindicado en MI y MR.

*En todos los pacientes:*
Los productos con toronja (pomelo) contienen uno o más componentes que inhiben CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

***Inductores fuertes de CYP3A***
La administración concomitante de dosis repetidas de rifampicina (un inductor fuerte de CYP3A, así como del transportador de salida P-gp) y Cerdelga provocó una disminución de aproximadamente el 85 % en la exposición a eliglustat en pacientes que no son ML y una disminución de aproximadamente el 95 % en ML. No se recomienda la administración concomitante de Cerdelga con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) en ML, MI y MR.

**POSIBLES EFECTOS DE CERDELGA EN OTROS FÁRMACOS**
Cerdelga es un inhibidor de P-gp y CYP2D6 *in vitro*.

***Sustratos de P-gp***
La administración concomitante con digoxina, un sustrato de P-gp, derivó en aumentos de 1,7 y 1,5 veces de la $C_{máx}$ y el $AUC_{últ}$ de digoxina, respectivamente. Pueden requerirse dosis más bajas de fármacos que son sustratos de P-gp (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina).

***Sustratos de CYP2D6***
La administración concomitante con metoprolol, un sustrato de CYP2D6, derivó en aumentos de 1,5 y 2,1 veces de la $C_{máx}$ y el AUC de metoprolol, respectivamente. Es posible que se requieran dosis más bajas de fármacos que sean sustratos de CYP2D6. Estos incluyen determinados antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, p. ej., nortriptilina, amitriptilina e imipramina) y fenotiazinas.

**Interacción entre el fármaco y los alimentos**
Cerdelga puede administrarse con o sin alimentos. Debe evitarse el consumo de toronja (pomelo) o su jugo.

**Incompatibilidades farmacéuticas**
Se desconocen

**Pruebas de laboratorio/fármacos**
Se desconocen

**Embarazo y lactancia**

**Embarazo**
No se han realizado estudios clínicos sobre el uso de Cerdelga en mujeres embarazadas. Se observó transferencia placentaria de cantidades en traza de eliglustat y sus metabolitos en ratas (consulte la Sección *Toxicología*). Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. Como medida preventiva, se recomienda evitar el uso de Cerdelga durante el embarazo.

**Trabajo de parto y parto**
No se dispone de información sobre el uso durante el trabajo de parto y el parto.

**Lactancia**
Se desconoce si eliglustat se excreta en la leche humana. En ratas, se observó excreción de cantidades en trazas de eliglustat o sus materiales relacionados en la leche. Habrá que decidir si se interrumpe el amamantamiento o se suspende/descarta la terapia con Cerdelga, teniendo en cuenta el beneficio del amamantamiento para el hijo y el beneficio de la terapia para la mujer.

**Uso en poblaciones específicas**

**Uso geriátrico**
En los ensayos clínicos, se inscribió a un número limitado de pacientes mayores de 65 años de edad. No se hallaron diferencias significativas en los perfiles de eficacia y seguridad de los pacientes mayores y los más jóvenes.

**Uso pediátrico**
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Cerdelga en pacientes pediátricos menores de 18 años. No hay datos disponibles.

**Uso en pacientes con deterioro de la función hepática**
No se ha estudiado a Cerdelga en pacientes con deterioro de la función hepática.

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

**Uso en metabolizadores ultrarrápidos (MUR) e indeterminados**
Cerdelga 84 mg no debe utilizarse en pacientes que sean MUR o indeterminados de CYP2D6. Los pacientes que sean MUR podrían no lograr concentraciones adecuadas para obtener un efecto terapéutico. No pueden realizarse recomendaciones de dosis para MUR.

**Uso en metabolizadores lentos (ML)**
No se ha estudiado la administración de dosis de Cerdelga 84 mg una vez al día en ML; sin embargo, las exposiciones sistémicas previstas en estos pacientes se encuentran dentro del rango de las observadas en estudios clínicos.

**EVENTOS ADVERSOS**
Resumen del perfil de seguridad
La mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias. La reacción adversa informada más habitualmente con Cerdelga es diarrea, en aproximadamente el 6 % de los pacientes. Menos del 2 % de los pacientes que recibieron Cerdelga interrumpieron el tratamiento en forma permanente debido a una reacción adversa.

*Lista tabulada de reacciones adversas*
El perfil general de reacciones adversas de Cerdelga se basa en los resultados combinados de los períodos de análisis primario de dos estudios fundamentales de fase 3 (ENGAGE y ENCORE) y un estudio de 4 años de fase 2 (Estudio 304), con un total de 152 pacientes que recibieron eliglustat durante una mediana de 51,9 semanas de tratamiento (rango 0,1 a 210,9 semanas) y entre las edades de 16 a 69 años.

Las reacciones adversas se clasifican según la clase de órgano o sistema y la frecuencia [muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000)]. Todas las reacciones adversas informadas en > 2 % de los pacientes se presentan en el Cuadro 1. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

| **Cuadro 1:** | **Reacciones adversas que se produjeron con Cerdelga en > 2 % de los pacientes en los períodos de análisis primario de los estudios fundamentales (ENGAGE y ENCORE) y el período de 4 años del estudio 304** | |
|---|---|---|
| **Trastornos del sistema nervioso** | | |
| | Habituales | Dolor de cabeza* |
| **Trastornos gastrointestinales** | | |
| | Habituales | Náuseas, diarrea*, dolor abdominal*, flatulencia |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | | |
| | Habituales | Artralgia |
| **Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración** | | |
| | Habituales | Fatiga |

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

**SOBREDOSIS**
La concentración plasmática más alta de eliglustat experimentada hasta la fecha ocurrió en un estudio de fase 1 de dosis únicas, con aumento escalonado de dosis, en sujetos sanos, en un sujeto que recibió una dosis equivalente a aproximadamente 21 veces la dosis recomendada para pacientes con EG1. Al momento de la concentración plasmática más alta (59 veces más alta que las condiciones terapéuticas normales), el sujeto experimentó mareo marcado por falta de equilibrio, hipotensión, bradicardia, náuseas y vómitos.
En el caso de una sobredosis aguda, el paciente debe ser observado atentamente y recibir tratamiento sintomático y atención de apoyo.

**ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO**
Cerdelga no se ha asociado con dependencia y es improbable que se produzca abuso farmacológico.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

**Farmacodinámica**
La enfermedad de Gaucher es provocada por una deficiencia de la enzima lisosómica, glucosidasa ácida, que produce una acumulación de su sustrato natural principal, la glucosilceramida (GL-1), en las células de Gaucher, especialmente en el hígado, el bazo y la médula ósea. Cerdelga es un inhibidor potente y específico de la sintasa de glucosilceramida y actúa como terapia de reducción de sustratos (TRS) para la EG1. El objetivo de este abordaje es reducir la tasa de síntesis de la GL-1 para equiparar a su tasa deteriorada de catabolismo en pacientes con EG1, evitando así la acumulación de GL-1 y aliviando las manifestaciones clínicas.

En ensayos clínicos en pacientes con EG1 sin tratamiento previo, los niveles plasmáticos de GL-1 fueron elevados en la mayoría de estos pacientes y disminuyeron con el tratamiento con Cerdelga. Asimismo, en un ensayo clínico en pacientes con EG1 estabilizados con terapia de reemplazo enzimático (TRE) (es decir, ya han logrado objetivos terapéuticos con TRE antes de iniciar el tratamiento con Cerdelga), los niveles plasmáticos de GL-1 fueron normales en la mayoría de los pacientes y disminuyeron con el tratamiento con Cerdelga.

***Evaluación electrocardiográfica***
No se observó un efecto clínicamente significativo de prolongación del QTc por Cerdelga con dosis únicas de hasta 675 mg.
El intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca con la corrección de Fridericia (QTcF) se evaluó en un estudio aleatorizado, de dosis únicas, con cruzamiento controlado con placebo y fármaco activo (moxifloxacina 400 mg) en 47 sujetos sanos. En este ensayo con capacidad demostrada para detectar efectos pequeños, el límite superior del intervalo de confianza unilateral de 95 % para el QTcF más grande, ajustado con placebo y corregido para el valor inicial, estuvo por debajo de 10 ms, el umbral de interés regulador.

Si bien no hubo efectos aparentes en la frecuencia cardíaca, se observaron aumentos relacionados con la concentración en el cambio con respecto al inicio, corregido para placebo, de los intervalos PR, QRS y QTc. De acuerdo con el modelado de PK/PD, se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la $C_{máx}$ humana prevista causarán aumentos medios (límite superior del intervalo de confianza del 95 %) en los intervalos PR, QRS y QTcF de 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) y 12,3 (14,2) ms, respectivamente.

**Farmacocinética**

**Características generales de la sustancia activa**

**Absorción**
El tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima se produce en un plazo de 1,5 a 3 horas después de la administración de la dosis, con una biodisponibilidad oral baja (< 5 %) debido a un significativo metabolismo de primera pasada. Eliglustat es un sustrato del transportador de salida P-gp. Los alimentos no presentan un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de eliglustat. Después de dosis repetidas de Cerdelga 84 mg dos veces al día, la concentración plasmática en estado de equilibrio se alcanzó a los 4 días, con una razón de acumulación de 3 veces o menos.

**Distribución**
Eliglustat se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas (76 % a 83 %) sin partición significativa de las células sanguíneas. El volumen de distribución fue de 816 l después de la administración intravenosa (IV) de una dosis única de 42 mg, lo que sugiere una amplia distribución a los tejidos. Estudios no clínicos demostraron una amplia distribución de eliglustat a los tejidos, incluida la médula ósea.

**Metabolismo**
Eliglustat es metabolizado ampliamente con una alta depuración, principalmente por CYP2D6 y, en menor medida, por CYP3A4. Las vías metabólicas primarias de eliglustat implican una oxidación secuencial de la porción octanoílo, seguida de la oxidación de la porción

2,3-dihidro-1,4-benzodioxano, o una combinación de las dos vías, lo que deriva en múltiples metabolitos oxidativos. No se prevé que ningún metabolito contribuya a la actividad farmacológica de CERDELGA.

**Eliminación**
Después de la administración oral, la mayor parte de la dosis administrada se excreta en la orina (41,8 %) y las heces (51,4 %), principalmente como metabolitos, con menos del 1 % del fármaco sin cambios. Después de la administración IV de una dosis única de 42 mg, la depuración corporal total de eliglustat fue de 86 l/h. Después de dosis orales repetidas de 84 mg de Cerdelga dos veces al día, la semivida de eliminación de eliglustat es de 4 a 7 horas aproximadamente en pacientes que no son ML y de 9 horas en ML.

**Características en pacientes**
El análisis farmacocinético poblacional muestra que el fenotipo predicho mediante CYP2D6 basado en el genotipo es el factor más importante que afecta la variabilidad farmacocinética. Las personas con un fenotipo predicho por un metabolizador deficiente de CYP2D6 (aproximadamente 5 % a 10 % de la población) exhiben concentraciones más altas de eliglustat que los metabolizadores intermedios o rápidos de CYP2D6.
De acuerdo con 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.

**INFORMACIÓN NO CLÍNICA**

**Farmacología no clínica**
Cerdelga inhibe la sintasa de glucosilceramida con una $CI_{50}$ *in vitro* de aproximadamente 10 ng/ml en microsomas y células humanas intactas. *In vivo*, Cerdelga disminuyó significativamente los niveles de GL-1 en tejidos periféricos de ratas y perros normales, y en modelos de ratones de EG1 luego de dosis orales bien toleradas.

**Seguridad no clínica**

**Carcinogenicidad**
Cerdelga no fue carcinogénico en bioensayos de carcinogenia de por vida estándares en ratones o ratas con las dosis más altas evaluadas. Las exposiciones con estas dosis fueron aproximadamente 4 veces y 3 veces, respectivamente, más altas que la exposición media a eliglustat prevista en seres humanos.

**Mutagenicidad**
Cerdelga no fue mutagénico en una batería estándar de pruebas de genotoxicidad.

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

**Toxicología**
Los principales órganos diana para Cerdelga en los estudios de toxicología son el tracto GI, los órganos linfoides, el hígado (únicamente en la rata) y el sistema reproductivo (únicamente en la rata macho). Los efectos de eliglustat observados en los estudios de toxicología fueron reversibles y no demostraron evidencia de toxicidad tardía o recurrente. Los márgenes de seguridad para los estudios de administración crónica en rata y perro fueron de 8 veces a 15 veces.

Eliglustat no tuvo efectos en la función del SNC ni en la función respiratoria. Se observaron efectos cardíacos dependientes de la concentración en estudios no clínicos: inhibición de los canales iónicos cardíacos humanos, incluidos potasio, sodio y calcio, a concentraciones ≥ 7 veces la $C_{máx}$ prevista en seres humanos; efectos mediados por los canales iónicos de sodio en un estudio ex-vivo de electrofisiología en fibras de Purkinje de perro (7 veces la $C_{máx}$ prevista en seres humanos); y aumentos de los intervalos QRS y PR en estudios de telemetría en perros y de conducción cardíaca en perros anestesiados, con efectos observados a concentraciones 14 veces más altas que la $C_{máx}$ prevista en seres humanos.

Se demostró transferencia placentaria de cantidades en trazas de eliglustat y sus metabolitos en la rata. A las 2 y 24 horas después de la dosis, se detectó 0,034 % y 0,013 % de la dosis etiquetada en tejido fetal, respectivamente.

En dosis tóxicas maternas en ratas, los fetos demostraron una mayor incidencia de ventrículos cerebrales dilatados, número anormal de costillas o vértebras lumbares, y muchos huesos presentaban osificación deficiente. El desarrollo embriofetal en ratas y conejos no se vio afectado hasta la exposición clínicamente relevante (en función del AUC).

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

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

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

El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual en el volumen esplénico (en MN) desde el inicio hasta los 9 meses, en comparación con el placebo. Los criterios de valoración secundarios fueron el cambio absoluto en el nivel de hemoglobina, el cambio porcentual en el volumen hepático (en MN) y el cambio porcentual en el recuento de plaquetas desde el inicio hasta los 9 meses, en comparación con el placebo.

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

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

**Cuadro 2: Cambio desde el inicio hasta el mes 9 en pacientes con EG1 sin tratamiento previo, que recibieron tratamiento con Cerdelga en el Ensayo 1**

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

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

Durante un período de extensión abierto, los pacientes que continuaron recibiendo Cerdelga (n = 18) demostraron más mejoras (cambios desde el inicio) en el nivel de hemoglobina (1,02 g/dl), recuento de plaquetas (58,16 %), y volúmenes esplénicos y hepáticos (-44,61 % y -11,18 %, respectivamente) después de 18 meses de tratamiento. Todos los pacientes tuvieron una reducción de ≥ 20 % en el volumen esplénico después de 18 meses y la gran mayoría (16/18) de los pacientes logró una reducción de > 30 % en el volumen esplénico.

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

En cuanto a la densidad mineral ósea (Bone Mineral Density, BMD) al inicio, el puntaje T medio (DE) de columna lumbar era de -1,07 (0,82) en el grupo de eliglustat (n = 17) y de -1,12 (1,19) en el grupo de placebo (n = 18), ambos en el rango osteopénico. Después de 9 meses de tratamiento, el puntaje T medio de columna lumbar fue de -1,03 (0,83) en el grupo de eliglustat y de -1,22 (1,15) en el grupo de placebo (p = 0,1413). Después de 18 meses, el puntaje T medio (DE) de BMD de columna lumbar en pacientes tratados con Cerdelga aumentó aún más a -0,91 (0,88) (n = 15). Al inicio, el puntaje Z medio de columna lumbar era de -1,15 (0,94) y -1,17 (1,18) en los grupos de eliglustat (n = 19) y de placebo (n = 20), respectivamente. Después de 9 meses de tratamiento, el puntaje Z medio de columna lumbar fue de -1,08 (0,92) en el grupo de eliglustat y de -1,27 (1,15) en el grupo de placebo (p = 0,0604).

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

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

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

| | **N** | **Valor inicial (media)** | **Cambio con respecto al inicio (media)** | **Intervalo de confianza del 95 %** | **Valor de p** |
|---|---|---|---|---|---|
| Volumen esplénico | 18 | 17,32 MN | -62,5 % | (-68,3; -56,7) | <0,0001 |
| Nivel de hemoglobina | 19 | 11,30 g/dl | 2,27 g/dl | (1,57; 2,97) | <0,0001 |
| Volumen hepático | 18 | 1,70 MN | -28,0 % | (-34,9; -21,2) | <0,0001 |
| Recuento de plaquetas | 19 | 68,68x$10^9$/l | 95,0 % | (50,7; 139,4) | 0,0003 |

MN = múltiplos del valor normal

Se observaron mejoras en la infiltración de médula ósea del fémur (evaluado por RM) en la mayoría de los pacientes después de 4 años de tratamiento con eliglustat (n = 19), mientras que la BMD media de la columna lumbar total había aumentado en un 9,9 % g/$cm^2$ (n = 15, p = 0,0176). El puntaje T medio (DE) de la BMD de columna lumbar al inicio (n = 15) estaba en el rango osteopénico, -1,63 (1,07), y alcanzó el rango normal después de 4 años de tratamiento: -0,88 (1,26) (p = 0,0139). El puntaje Z medio (DE) de columna lumbar al inicio era de -1,17 (0,92) y después de 4 años de tratamiento fue de -0,48 (1,07) (p = 0,0044). La BMD de fémur estaba en el rango normal al inicio y mostró poco cambio.

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

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

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

Cerdelga cumplió con los criterios para ser declarado no inferior a Cerezyme en el mantenimiento de la estabilidad del paciente. Después de 12 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes que cumplieron con el criterio de valoración principal compuesto fue del 84,8 % para el grupo de Cerdelga en comparación con el 93,6 % para el grupo de Cerezyme. El límite inferior del IC del 95 % de la diferencia de 8,8 %, -17,6%, estuvo dentro del margen preespecificado de no inferioridad de -25 %. En el mes 12, los porcentajes de pacientes que recibían Cerdelga y Cerezyme, respectivamente, que cumplieron con los criterios de estabilidad para los componentes individuales del criterio de valoración compuesto fueron: nivel de hemoglobina, 94,9 % y 100 %; recuento de plaquetas, 92,9 % y 100 %; volumen esplénico, 95,8% y 100%; y volumen hepático, 96,0 % y 93,6 %. De los pacientes que no cumplieron con los criterios de estabilidad en los componentes individuales, 12 de 15 pacientes de Cerdelga y 3 de 3 pacientes de Cerezyme permanecieron dentro de los objetivos terapéuticos para EG1.

Los cambios medios en los parámetros hematológicos y viscerales desde el inicio hasta los 12 meses de tratamiento se presentan en el Cuadro 4. No hubo diferencias importantes a nivel clínico entre los grupos para ninguno de los cuatro parámetros.

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

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

MN = múltiplos del valor normal, IC = intervalo de confianza
*Excluye pacientes con esplenectomía total.

Durante un período de extensión abierto, el porcentaje de pacientes que cumplieron con el criterio de valoración de estabilidad compuesto se mantuvo en 87,4 % después de 24 meses de tratamiento con Cerdelga. Los parámetros de volumen esplénico, volumen hepático, niveles de hemoglobina y recuento de plaquetas de la enfermedad individuales se mantuvieron estables durante los 24 meses.
Al inicio, la BMD media de columna lumbar y fémur en el rango normal y los puntajes medios de BMB se encontraban en el rango moderadamente afectado para ambos grupos de tratamiento. Después de 12 meses de tratamiento, los cambios medios en los puntajes de BMD y BMB fueron similares para los grupos de tratamiento con Cerdelga y Cerezyme, y no fueron significativamente diferentes con respecto al inicio.

**CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL**
Las condiciones de almacenamiento y vida útil se indican en el empaque.

**Medicamento sujeto a prescripción médica.**

**Manténgase fuera del alcance de los niños**

**Ref.:** CCDS v2. Feb 2015

XXXXXX

# ANEXO 3

21

Solicitud 33200

Fecha de creación: 04 oct., 2018 | 10:04 a. m.
Estado: EN PROCESO
Fecha de cambio de estado: 04 oct., 2018 | 10:04 a. m.
Respuesta: N/A
IUM asignado: Pendiente

IUM DE PRIMER NIVEL /

Denominación común del medicamento

Forma farmacéutica: CAPSULAS DE LIBERACION NO MODIFICADA

**CONCENTRACIONES DE PRINCIPIOS ACTIVOS**

| Principio activo | Cantidad estandarizada de principio activo | Unidades | Cantidad estandarizada de medicamento para la concentración | Unidades | Tipo de concentración estandarizada |
|---|---|---|---|---|---|
| ELIGLUSTAT | 84,0000 | mg | 1,0000 | U | POR UNIDAD, EN FORMAS DE PRESENTACION DOSIFICADA, EN CASO DE TABLETAS, CAPSULAS, IMPLANTE, PARCHE, INSERTO, SISTEMAS Y POLVOS PARA RECONSTITUIR QUE NO CUENTEN CON UN VOLUMEN DEFINIDO PARA SU RECONSTITUCION |

IUM DE SEGUNDO NIVEL /

Información comercial del medicamento

Control de luz: NO CONTROLADA
Programa posconsumo: GDP0004 - ANDI - PUNTO AZUL
Forma de comercialización: MARCA
Marca o signo distintivo: CERDELGA

**TEMPERATURA (°C)**

Mínima: 9 Máxima: 30

**VIAS DE ADMINISTRACIÓN**

| Nombre |
|---|
| ORAL |

**NOMBRES PRECISOS DE PRINCIPIOS ACTIVOS**

21

No se registraron nombres precisos.

**PATENTES**

No se registraton patentes.

IUM DE TERCER NIVEL /

Presentación comercial del medicamento

Código GTIN: NA (NO TIENE GTIN)

Condición de registro como muestra médica: MARCA QUE NO ES MUESTRA MEDICA

**CONTENIDO**

Unidad de contenido: CAPSULA

Capacidad de la unidad de contenido: 1,0000 U

**EMPAQUE**

Unidad de empaque: CAJA

Cantidad de unidades por empaque: 30

Descripción de los dispositivos asociados:

**CANTIDAD DE CADA PRINCIPIO ACTIVO EN EL EMPAQUE**

| Principio activo | Cantidad | Unidad |
|---|---|---|
| ELIGLUSTAT | 2520,0000 | mg |

OBSERVACIONES

Los siguientes son las observaciones realizadas en relación a la solicitud.