

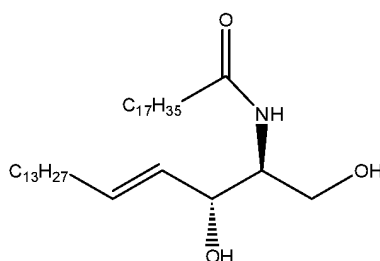
## MÉTODOS PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

### CAMPO DE LA INVENCION

En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar la enfermedad de Gaucher en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los glicosfingolípidos (GSL) son una clase de compuestos naturales que tienen una multitud de funciones biológicas, incluida la capacidad de promover el crecimiento celular, la diferenciación celular, la adhesión de unas células a otras o entre células y proteínas de la matriz, la unión de microorganismos y virus a las células, y la metástasis de células tumorales. Los GSL se obtienen a partir de la glucosilceramida (GlcCer), que es producida a partir de ceramida y UDP-glucosa por la enzima UDP-glucosa: N-acilesfingosina glucosiltransferasa (GlcCer sintasa). La estructura de la ceramida se muestra a continuación:



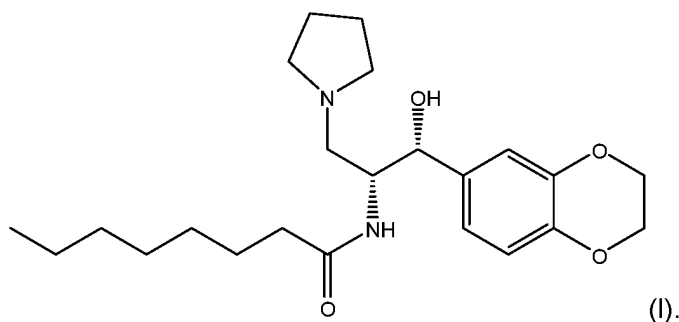
Ceramida

La acumulación de GSL se ha relacionado con una serie de enfermedades, incluidas las enfermedades de Tay-Sachs, Gaucher y Fabry (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Núm. 6.051.598). Los compuestos que inhiben la glucosilceramida (GlcCer) sintasa pueden reducir las concentraciones de GSL y se ha informado de que son útiles para tratar a un paciente con una de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Eliglustat es un inhibidor de la glucosilceramida sintasa aprobado actualmente en los Estados Unidos como terapia oral de primera línea para adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (GD1), que son metabolizadores rápidos (MR), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6.

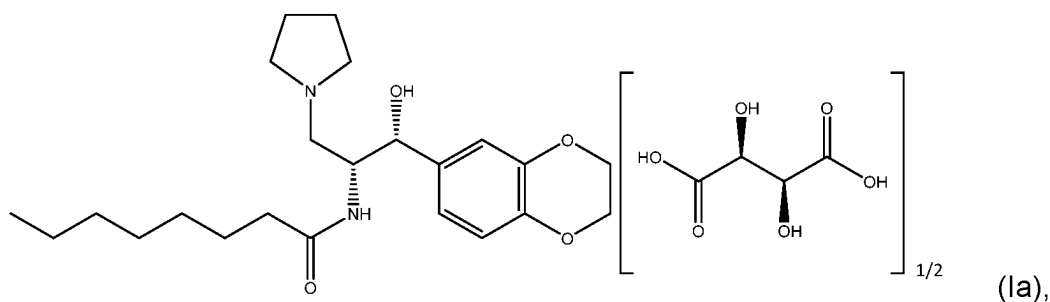
Eliglustat (nombre químico: N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-

6-il)-1- hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)octanamida) tiene la estructura de Fórmula (I):



La Patente de Estados Unidos Núm. 7.196.205, por ejemplo, describe la  
5 preparación y las propiedades físicas y biológicas del compuesto de Fórmula (I).

Eliglustat se comercializa en los Estados Unidos bajo la marca Cerdelga® como una sal hemitartrato de fórmula (Ia):



10 que también es referida en la presente memoria como tartrato de eliglustat.

La preparación de tartrato de eliglustat se describe, por ejemplo, en el documento WO2011/066352.

El uso de eliglustat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de pacientes que son metabolizadores rápidos (MR),  
15 metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6 se describe en el documento WO2011/066352.

Eliglustat no había sido recomendado previamente por la FDA y la MRA en pacientes con GD1 con insuficiencia hepática o insuficiencia renal moderada a grave debido a la falta de datos para hacer recomendaciones de dosificación.  
20 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que eliglustat se puede utilizar de forma segura para tratar GD1 en ciertos pacientes con insuficiencia hepática o renal.

### **COMPENDIO DE LA INVENCIÓN**

Por consiguiente, en la presente memoria se proporciona un método para tratar la enfermedad de Gaucher que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho paciente es un  
5 metabolizador rápido CYP2D6 con insuficiencia hepática leve (cirrosis de clase A de Child-Pugh). En un aspecto, la cantidad eficaz es una dosis dos veces al día de 84 mg de eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, medida en forma de base. En un aspecto, la enfermedad de Gaucher es la  
10 enfermedad de Gaucher tipo 1.

En otra realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar la enfermedad de Gaucher que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz ajustada de eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho paciente es un  
15 metabolizador rápido de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve y en donde dicho paciente está tomando simultáneamente un medicamento que es un inhibidor débil de CYP2D6. En un aspecto de esta realización, la cantidad eficaz ajustada es una dosis diaria de 84 mg de eliglustat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, medida en forma de base. En un  
20 aspecto, la enfermedad de Gaucher es la enfermedad de Gaucher tipo 1.

En otra realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar la enfermedad de Gaucher que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz ajustada de eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho paciente es un  
25 metabolizador rápido de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve y en donde dicho paciente está tomando simultáneamente un medicamento que es un inhibidor de CYP3A fuerte, moderado o débil. En un aspecto de esta realización, la cantidad eficaz ajustada es una dosis diaria de 84 mg de eliglustat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, medida en forma  
30 de base. En un aspecto, la enfermedad de Gaucher es la enfermedad de Gaucher tipo 1.

En otra realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar la enfermedad de Gaucher que comprende administrar a un

paciente que lo necesite una cantidad eficaz de eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho paciente es un metabolizador rápido de CYP2D6 con insuficiencia renal leve, moderada o grave. En un aspecto de esta realización, la cantidad eficaz es una dosis dos veces al día de 84 mg de eliglustat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, medida en forma de base. En un aspecto, la enfermedad de Gaucher es la enfermedad de Gaucher tipo 1.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La Figura 1 muestra los valores de  $C_{max}$  individuales después de una dosis única de 84 mg de eliglustat según el estudio realizado en el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra los valores de AUC individuales después de una dosis única de 84 mg de eliglustat según el estudio realizado en el Ejemplo 1.

La Figura 3 muestra los perfiles de concentración-tiempo de eliglustat (media  $\pm$  DT) por grupo de insuficiencia después de una dosis única de 84 mg de eliglustat según el estudio realizado en el Ejemplo 1 (escala lineal-lineal).

La Figura 4 muestra los perfiles de concentración-tiempo de eliglustat (media  $\pm$  DT) por grupo de insuficiencia después de una dosis única de 84 mg de eliglustat según el estudio realizado en el Ejemplo 1 (escala logarítmica lineal).

La Figura 5 muestra los valores de  $C_{max}$  individuales después de una dosis única de 84 mg de eliglustat según el estudio realizado en el Ejemplo 3.

La Figura 6 muestra los valores de AUC individuales después de una dosis única de 84 mg de eliglustat de acuerdo con el estudio realizado en el Ejemplo 3.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

Como se emplea anteriormente, y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

Como se emplea en la presente memoria, "co-administrado", "co-administración", "combinado" y "toma\$conjunta" significan que es administrado o se está administrando al mismo tiempo, el mismo día o dentro de un período de 24 horas, particularmente dentro de un período de 12 horas.

Como se emplea en la presente memoria, "cantidad eficaz" significa una

cantidad de eliglustat que se recomendaría que tomara un paciente o que un médico recetaría al paciente que tomara si el paciente no tuviera insuficiencia hepática o insuficiencia renal. En un aspecto, la cantidad eficaz de eliglustat es la cantidad aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU.,  
5 que es de 84 mg dos veces al día para pacientes que son MR o MI de CYP2D6, y que es de 84 mg una vez al día para pacientes que son ML. La dosis de eliglustat se calcula en función de su forma de base libre. Se debe entender que eliglustat se puede administrar como una sal farmacéuticamente aceptable, particularmente como un hemitartrato, y la cantidad de sal  
10 administrada se debe ajustar en consecuencia.

Como se emplea en la presente memoria, "paciente" significa un ser humano.

"Sal farmacéuticamente aceptable" como se emplea en la presente memoria significa que las sales del compuesto de la presente invención se  
15 pueden utilizar en preparaciones medicinales.

Como se emplea en la presente memoria, la frase "un compuesto para su uso ...", por ejemplo, se entenderá como equivalente a la frase "uso de un compuesto para ..." o "uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para su uso en ...".

20 En ciertas realizaciones, la función hepática de un paciente se evalúa mediante el sistema de clasificación Child-Pugh, que define tres clases de cirrosis hepática. En este sistema de clasificación, se asignan puntos a las mediciones en una de cinco categorías: niveles de bilirrubina total, niveles de albúmina sérica, tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía hepática. Cada  
25 medida recibe una clasificación de 1, 2 o 3, y la suma de las cinco clasificaciones es la Puntuación Child-Pugh. La puntuación Child-Pugh se utiliza para clasificar la insuficiencia hepática colocando a los pacientes en una clase de Child-Pugh: clase A de Child-Pugh (insuficiencia hepática leve), clase B de Child-Pugh (insuficiencia hepática moderada) y clase C de Child-Pugh  
30 (insuficiencia hepática grave).

En ciertas realizaciones, la función renal de un paciente se determina mediante el aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, en donde un sujeto o paciente con un aclaramiento de

creatinina >80 mL/min tiene una función renal normal, y en donde un sujeto o paciente con un aclaramiento de creatinina de 50-80 mL/min tiene insuficiencia renal leve, y en donde un sujeto o paciente con un aclaramiento de creatinina de 30-50 mL/min tiene insuficiencia renal moderada, y en donde un sujeto o  
5 paciente con un aclaramiento de creatinina <30 mL/min tiene insuficiencia renal grave.

Eliglustat es metabolizado por el hígado, principalmente por las enzimas del citocromo P450. Los citocromos P450 ("CYP") son las principales enzimas metabolizadoras xenobióticas hepáticas. Existen once citocromo P450  
10 metabolizadores de xenobióticos expresados en un hígado humano típico (por ejemplo, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9/18/19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5). Principalmente CYP2D6 y, en menor medida, CYP3A4 son las isoformas primarias del citocromo P450 que son responsables de metabolizar el eliglustat y sus sales farmacéuticamente activas, tales como el tartrato de  
15 eliglustat. El nivel de actividad de algunas enzimas P450 tales como CYP2D6 difiere según el fenotipo individual de CYP2D6. Por ejemplo, los individuos se pueden clasificar como metabolizadores de CYP2D6 lentos, intermedios, rápidos y ultra rápidos.

Un paciente generalmente se evalúa como un metabolizador de  
20 CYP2D6 lento, intermedio, rápido o ultrarrápido a través de la genotipificación, aunque rara vez no se puede determinar el genotipo (metabolizador indeterminado).

Por ejemplo, un paciente puede ser un metabolizador P450 lento como resultado de la baja expresión de una enzima P450. En tales casos, la baja  
25 expresión se puede evaluar determinando la expresión de la enzima P450 en el paciente, es decir, genotipificando al paciente para la enzima P450. Por ejemplo, la expresión de CYP2D6 se evalúa comúnmente mediante PCR (McElroy et. al. "CYP2D6 Genotyping as an Alternative to Phenotyping for Determination of Metabolic Status in a Clinical Trial Setting", AAPS PharmSci  
30 (2000) 2(4) artículo 33) o mediante pruebas farmacogenómicas basadas en micromatrices. Como tal, se puede genotipificar convenientemente el paciente para determinar la expresión de P450 (p. ej., CYP2D6) antes del inicio del tratamiento y administrar una cantidad eficaz ajustada, si fuera necesario.

Para el gen CYP2D6, existen cuatro fenotipos pronosticados:

Como se emplea en la presente memoria, un "metabolizador lento de CYP2D6" porta dos alelos mutantes, que dan como resultado la pérdida completa de la actividad enzimática.

5        Como se emplea en la presente memoria, un "metabolizador intermedio de CYP2D6" posee un alelo de actividad reducida y un alelo nulo.

Como se emplea en la presente memoria, un "metabolizador rápido de CYP2D6" posee al menos uno y no más de dos alelos funcionales normales.

10       Como se emplea en la presente memoria, un "metabolizador ultra rápido de CYP2D6" porta múltiples copias (3-13) de alelos funcionales y produce un exceso de actividad enzimática.

Debido a que eliglustat es metabolizado principalmente por CYP2D6 y, en menor medida, por CYP3A, la concentración de eliglustat puede aumentar en pacientes cuando se administra conjuntamente con ciertos medicamentos

15       que son inhibidores de la enzima CYP2D6. Los ejemplos de inhibidores débiles de CYP2D6 incluyen, pero no se limitan a, escitalopram, abiraterona, difenhidramina, amiodarona, deramciclano, desvenlafaxina, fosdevirina, daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir, anticonceptivos orales, osilodrostato, propafenona, ritonavir, cimetidina, clobazam, cobicistat, lorcaserina, celecoxib,

20       felodipina, fluvoxamina, gefitinib, hidroxiclороquina, sertralina, vemurafenib, equinácea, escitalopram, hidralazina, panobinostat, ranitidina, verapamilo, alogliptina, diltiazem, dulaglutida, lopinavir/ritonavir, sarpogrelato, artesunato/pironaridina, imatinib y febuxostat. Los ejemplos de inhibidores moderados de CYP2D6 incluyen, pero no se limitan a duloxetine, terbinafina,

25       moclobemida, mirabegron, cinacalcet, dronedarona, rolapitant, cimetidina y tipranavir/ritonavir. Los ejemplos de inhibidores fuertes de CYP2D6 incluyen, pero no se limitan a, paroxetina, fluoxetina, quinidina, bupropión y dacomitinib.

Los pacientes que tienen metabolizadores lentos de CYP2D6 tienen poca o ninguna función de CYP2D6, por lo que el metabolismo de eliglustat

30       sería principalmente a través de la vía CYP3A en estos pacientes. El metabolismo de eliglustat en estos pacientes puede verse afectado adicionalmente como resultado del tratamiento con ciertos fármacos que son inhibidores de la enzima CYP3A. Por ejemplo, los ejemplos de inhibidores

débiles de CYP3A incluyen, pero no se limitan a, amlodipino, cilostazol, fluvoxamina, sello de oro, isoniácida, ranitidina y ranolazina. Los ejemplos de inhibidores moderados de CYP3A incluyen, pero no se limitan a, eritromicina, ciprofloxacina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, aprepitant, atazanavir, 5 darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina, amprenavir, casopitant, crizotinib, faldaprevir, ledipasvir, netupitant, nilotinib, tofisopam, dronedarona, cimetidina y ciclosporina. Los ejemplos de inhibidores fuertes de CYP3A incluyen, pero no se limitan a, ketoconazol, claritromicina, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, 10 posaconazol, voriconazol, telitromicina, conivaptan, boceprevir, idelalisib, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, elvitegravir/ritonavir, danoprevir/ritonavir, y troleandomicina.

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un método para proporcionar eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 15 en donde el eliglustat, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporcionan junto con información que indica que son útiles para tratar pacientes con enfermedad de Gaucher, particularmente pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1, y en los casos en donde dicho paciente es un metabolizador rápido de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve, no se 20 requiere ajuste de dosis. En un aspecto de esta realización, la cantidad recomendada o eficaz es de 84 mg de eliglustat, medida como base, dos veces al día.

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un método para proporcionar eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 25 en donde el eliglustat, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporcionan junto con información que indica que son útiles para tratar pacientes con enfermedad de Gaucher, particularmente pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1, y en los casos en donde dicho paciente es un metabolizador rápido de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve y en donde se 30 co-administra un inhibidor de CYP2D6 débil o un inhibidor de CYP3A fuerte, moderado o débil, la cantidad eficaz se debe reducir a una cantidad eficaz ajustada. En un aspecto de esta realización, la cantidad eficaz ajustada es de 84 mg de eliglustat, medida como base, una vez al día.

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un método para proporcionar eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el eliglustat, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporcionan junto con información que indica que eliglustat, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo están contraindicados en MI o ML de CYP2D6 con cualquier grado de insuficiencia hepática o en MR de CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada o grave.

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un método para proporcionar eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el eliglustat, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporcionan junto con información que indica que son útiles para tratar pacientes con enfermedad de Gaucher, particularmente pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1, y en los casos en donde dicho paciente es un metabolizador rápido de CYP2D6 con insuficiencia renal leve, moderada o grave, no se requiere ajuste de dosis. En un aspecto de esta realización, la cantidad recomendada o eficaz es de 84 mg de eliglustat, medida como base, dos veces al día.

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un método para proporcionar eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporcionan junto con información que indica que el eliglustat, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no se recomiendan o se deben evitar en MR de CYP2D6 con enfermedad renal en fase terminal e MI o ML de CYP2D6 con insuficiencia renal leve, moderada o grave o enfermedad renal en fase terminal.

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un artículo de fabricación que comprende

- a) un material de embalaje;
- b) eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- c) una etiqueta o prospecto contenidos dentro del material de embalaje que indican que eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están contraindicados en metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6 con cualquier grado

de insuficiencia hepática y en metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada o grave.

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un artículo de fabricación que comprende

- 5 a) un material de embalaje;
- b) eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- c) una etiqueta o prospecto contenidos en el material de embalaje que indican que no se requiere un ajuste de dosis de eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en metabolizadores
- 10 rápidos (MR) de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve.

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un artículo de fabricación que comprende

- a) un material de embalaje;
- b) eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 15 c) una etiqueta o prospecto contenidos en el material de embalaje que indican que el eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están contraindicados en metabolizadores rápidos (MR) con insuficiencia hepática leve que toman un inhibidor de CYP2D6 fuerte o moderado; y en los metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6 con
- 20 insuficiencia hepática leve que toman un inhibidor de CYP2D6 débil o un inhibidor de CYP3A fuerte, moderado o débil, se debe considerar una dosis de 84 mg de eliglustat una vez al día.

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un artículo de fabricación que comprende

- 25 a) un material de embalaje;
- b) eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- c) una etiqueta o prospecto contenidos en el material de embalaje que indican que no se requiere un ajuste de dosis de eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en metabolizadores
- 30 rápidos de CYP2D6 con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un artículo de fabricación que comprende

- a) un material de embalaje;

- b) eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- c) una etiqueta o prospecto contenidos en el material de embalaje que indican que eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no se recomiendan o se deben evitar en metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6 con enfermedad renal en fase terminal.

5

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un artículo de fabricación que comprende

- a) un material de embalaje;
- b) eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- c) una etiqueta o prospecto contenidos en el material de embalaje que indican que eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se deben evitar en metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores lentos (ML) con insuficiencia renal leve, moderada o grave o enfermedad renal en fase terminal.

10

- Otra realización proporcionada en la presente memoria es un paquete que comprende eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una declaración impresa que informa a un posible usuario que eliglustat, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están i) indicados para el tratamiento de Gaucher la enfermedad tipo 1 y ii) están contraindicados en metabolizadores intermedios (MI) o en metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6 con cualquier grado de insuficiencia hepática y en metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada o grave.

15

20

- Otra realización proporcionada en la presente memoria es un paquete que comprende eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una declaración impresa que informa a un posible usuario que eliglustat, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están i) indicados para el tratamiento de enfermedad de Gaucher tipo 1 y ii) contraindicados en metabolizadores rápidos (MR) con insuficiencia hepática leve que toman un inhibidor de CYP2D6 fuerte o moderado. En los metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve que toman un inhibidor de CYP2D6 débil o un inhibidor de CYP3A fuerte, moderado o débil, se debe considerar una dosis de 84 mg de

25

30

eliglustat una vez al día.

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un paquete que comprende eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una declaración impresa que  
 5 informa a un posible usuario que eliglustat, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están i) indicados para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1 y ii) no recomendados o se deben evitar en metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6 con enfermedad renal en fase terminal (ERFT).

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un paquete  
 10 que comprende eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una declaración impresa que informa a un posible usuario que eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están i) indicados para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1 y ii) no recomendados o en metabolizadores intermedios (MI)  
 15 o metabolizadores lentos (ML) con insuficiencia renal leve, moderada, o grave o enfermedad renal en fase terminal, y eliglustat no está recomendado o se debe evitar en metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6 con enfermedad renal en fase terminal.

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un método  
 20 para tratar la enfermedad de Gaucher, que comprende administrar una cantidad eficaz ajustada de eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite combinada con un inhibidor débil de CYP2D6, en donde dicho paciente es un metabolizador rápido de CYP2D6 y en donde dicho paciente tiene insuficiencia hepática leve. En un aspecto de esta  
 25 realización, la cantidad de efecto ajustada de eliglustat, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una dosis de 84 mg de eliglustat, medida en forma de base, una vez al día. En otro aspecto, el inhibidor débil de CYP2D6 es escitalopram, abiraterona, difenhidramina, amiodarona, deramciclano, desvenlafaxina, fosdevirina, daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir,  
 30 anticonceptivos orales, osilodrostato, propafenona, ritonavir, cimetidina, clobazam, cobicistat, lorcaserina, celecoxib, felodipina, fluvoxamina, gefitinib, hidroxycloroquina, sertralina, vemurafenib, echinacea, escitalopram, hidralazina, panobinostat, ranitidina, verapamilo, alogliptina, diltiazem, dulaglutida,

lopinavir/ritonavir, sarpogrelato, artesunato/pironaridina, imatinib, o febuxostat. En otro aspecto, la enfermedad de Gaucher es la enfermedad de Gaucher tipo 1.

Otra realización proporcionada en la presente memoria es un método para tratar la enfermedad de Gaucher, que comprende administrar una dosis eficaz ajustada de eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite combinada con un inhibidor CYP3A fuerte, moderado o débil, en donde dicho paciente es un metabolizador rápido de CYP2D6 y en donde dicho paciente tiene insuficiencia hepática leve. En un aspecto de esta realización, la cantidad de efecto ajustado de eliglustat, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una dosis de 84 mg de eliglustat, medida en forma de base, una vez al día. Los ejemplos de inhibidores débiles de CYP3A incluyen amlodipino, cilostazol, fluvoxamina, sello de oro, isoniazida, ranitidina y ranolazina. En un aspecto, el inhibidor moderado de CYP3A se selecciona del grupo que consiste en eritromicina, ciprofloxacina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina, amprenavir, casopitant, crizotinib, faldaprevir, ledipasvir, netupitant, nilotinib, tofisopam, dronedarona, cimetidina y ciclosporina. En un aspecto, el inhibidor fuerte de CYP3A se selecciona del grupo que consiste en ketoconazol, claritromicina, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromicina, conivaptan, boceprevir, idelalisib, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, elvitegravir/ritonavir, danopravir/ritonavir y troleandomicina. En otro aspecto, la enfermedad de Gaucher es la enfermedad de Gaucher tipo 1.

En otra realización, en la presente memoria se proporciona eliglustat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher en un paciente, en donde el paciente es un metabolizador rápido de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve. En un aspecto, el eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en una cantidad eficaz en donde la cantidad eficaz es una dosis dos veces al día de 84 mg, medida en forma de base. En otro aspecto, la enfermedad de Gaucher es la enfermedad de Gaucher tipo 1.

En otra realización, en la presente memoria el eliglustat, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo se proporcionan, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher en un paciente, en donde el paciente es un metabolizador rápido de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve y en donde dicho paciente está tomando simultáneamente un fármaco que es un

5 Inhibidor débil de CYP2D6. En un aspecto, el eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en una cantidad eficaz ajustada, en donde la cantidad eficaz ajustada es una dosis diaria de 84 mg de eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, medida en forma de base. En otro aspecto, el inhibidor débil de CYP2D6 se selecciona entre

10 escitalopram, abiraterona, difenhidramina, amiodarona, deramciclano, desvenlafaxina, fosdevirina, daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir, anticonceptivos orales, osilodrostato, propafenona, ritonavir, cimetidina, clobazam, cobicistat, lorcaserina, celecoxib, felodipina, fluvoxamina, gefitinib, hidroxiclороquina, sertralina, vemurafenib, echinacea, escitalopram, hidralazina, panobinostat,

15 ranitidina, verapamilo, alogliptina, diltiazem, dulaglutida, lopinavir/ritonavir, sarpogrelato, artesunato/pironaridina, imatinib y febuxostat. En otro aspecto, la enfermedad de Gaucher es la enfermedad de Gaucher tipo 1.

En otra realización, se proporciona en la presente memoria eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento

20 de la enfermedad de Gaucher en un paciente, en donde el paciente es un metabolizador rápido de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve y en donde dicho paciente está tomando simultáneamente un fármaco que es un inhibidor fuerte, moderado o débil de CYP3A. En un aspecto de esta realización, el eliglustat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en

25 una cantidad eficaz ajustada, en donde la cantidad eficaz ajustada es una dosis diaria de 84 mg de eliglustat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, medida en forma de base. En un aspecto, el inhibidor débil de CYP3A se selecciona, por ejemplo, entre amlodipino, cilostazol, fluvoxamina, sello de oro, isoniazida, ranitidina y ranolazina. En un aspecto, el inhibidor moderado de

30 CYP3A es, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en eritromicina, ciprofloxacina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib y cimetidina. En un aspecto, el inhibidor fuerte de CYP3A se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en

ketoconazol, claritromicina, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromicina, conivaptan y boceprevir. En otro aspecto, la enfermedad de Gaucher es la enfermedad de Gaucher tipo 1.

5           En otra realización, en la presente memoria se proporciona eliglustat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso utilizar en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher en un paciente, en donde el paciente es un metabolizador rápido de CYP2D6 con insuficiencia renal leve, moderada o grave. En un aspecto de esta realización, el eliglustat, o una sal  
10 farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en una cantidad eficaz, en donde la cantidad eficaz es una dosis dos veces al día de 84 mg de eliglustat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, medida en forma de base. En otro aspecto, la enfermedad de Gaucher es la enfermedad de Gaucher tipo 1.

15           Para su uso terapéutico, el eliglustat y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se introducen generalmente en composiciones farmacéuticas.

Estas composiciones farmacéuticas comprenden eliglustat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes  
20 farmacéuticamente aceptables.

Dichos excipientes se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y el método de administración deseado, a partir de los excipientes habituales que conocen los expertos en la técnica.

A modo de ejemplo, una dosis de eliglustat o una sal farmacéuticamente  
25 aceptable del mismo, en forma de cápsula, puede corresponder al siguiente ejemplo: una cápsula para uso oral que comprende 84 mg de eliglustat (equivalente a 100 mg de la sal hemitartrato), celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, hipromelosa y behenato de glicerilo.

La presente invención se puede entender mejor mediante la referencia a  
30 los siguientes ejemplos no limitantes, que son ilustrativos de la invención. Sin embargo, de ninguna manera se deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención.

### **Ejemplo 1**

Se realizó un estudio multicéntrico, abierto, de dosis única oral de tartrato de eliglustat administrado a sujetos con IH leve o moderada y función hepática normal (sanos) emparejados (por peso corporal y fenotipo de citocromo P450 [CYP] 2D6) para estudiar el efecto de la insuficiencia hepática leve y moderada (IH) en la farmacocinética (PK) de eliglustat.

Se planificó que se enrolaran aproximadamente 8 sujetos en cada grupo de IH (IH leve o moderada) y 8 sujetos con función hepática normal, con peso y fenotipo de CYP2D6 emparejados con los de los sujetos con insuficiencia. Se enrolaron al menos 6 metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6 en cada grupo de insuficiencia, enrolándose los 2 sujetos restantes de acuerdo con la siguiente preferencia: se escrutaron al menos 20 sujetos para cada grupo de insuficiencia y, si se identificaban, se debían enrolaban hasta 2 metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6. Si se identificaban menos de 2 ML, se debían enrolar hasta 2 metabolizadores intermedios (MI) de CYP2D6 para un total de 8 sujetos por grupo. Si se identificaban menos de 2 ML o MI, se debían enrolaban hasta 2 MR adicionales para un total de 8 sujetos por grupo. Si se identificaban 2 ML antes del escrutinio de 20 sujetos, se interrumpiría el escrutinio. Si se identificaba un sujeto ML elegible después de cumplir los requisitos anteriores y enrolar 8 sujetos para un grupo de insuficiencia, es posible que este sujeto todavía podría haber sido enrolado para ese grupo de insuficiencia.

Los MR y los MI de CYP2D6 debían recibir una dosis única de 100 mg de tartrato de eliglustat, mientras que los ML de CYP2D6 debían recibir una dosis única de 50 mg de tartrato de eliglustat.

#### **Diagnóstico y criterios de inclusión:**

Para sujetos con IH: sujetos masculinos (peso corporal entre 50,0 y 125,0 kg, inclusive) o femeninos (peso corporal entre 40,0 y 110,0 kg, inclusive) entre 18 y 79 años, inclusive, con un índice de masa corporal entre 18,0 y 37 kg/m<sup>2</sup>, inclusive; tener una enfermedad hepática crónica estable evaluada por el historial médico, el examen físico y los valores de laboratorio; con IH moderada (definida como puntuación de Child-Pugh de 7 a 9, inclusive) o IH leve (definida como puntuación de Child-Pugh de 5 a 6, inclusive).

Para sujetos sanos: sujetos masculinos o femeninos, entre 18 y 79 años,

inclusive; peso corporal dentro de 15% del peso corporal de sujetos emparejados con IH e índice de masa corporal entre 18,0 y 37 kg/m<sup>2</sup>, inclusive; los sujetos sanos también fueron emparejados con los grupos con IH por el fenotipo de CYP2D6 pronosticado a partir del genotipo.

5            **Régimen de dosis:**

Se administró una sola cápsula de 100 mg de tartrato de eliglustat (equivalente a 84 mg de eliglustat) a sujetos MR o MI de CYP2D6 con IH leve o moderada y sujetos sanos emparejados.

10           Se debía administrar una sola cápsula de 50 mg de tartrato de eliglustat (equivalente a 42 mg de eliglustat) a ML de CYP2D6 con IH leve o moderada y sujetos sanos emparejados.

**Criterios de evaluación:**

Farmacocinética: los siguientes parámetros PK se calcularon para las concentraciones en plasmas de eliglustat utilizando métodos no  
15           compartimentales: concentración en plasma máxima observada ( $C_{max}$ ), área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo calculada utilizando el método trapezoidal desde el tiempo cero hasta el tiempo correspondiente a la última concentración cuantificable  $t_{ultima}$  ( $AUC_{ultima}$ ), tiempo para alcanzar  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ), área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo  
20           extrapolada al infinito (AUC), semivida terminal asociada con la pendiente terminal  $\lambda_z$  ( $t_{1/2z}$ ), tiempo correspondiente a la última concentración por encima del límite de cuantificación ( $t_{ultima}$ ), el aclaramiento corporal total aparente de un fármaco del plasma (CL/F) y el volumen aparente de distribución durante la fase terminal ( $\lambda_z$ ) ( $V_z/F$ ).

25           **Tiempos de muestreo farmacocinético y métodos bioanalíticos:**

Se recogieron muestras de sangre en los siguientes puntos de tiempo para evaluar las concentraciones en plasmas de eliglustat: predosis y 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36 y 48 horas después de la dosis.

30           Las concentraciones de eliglustat en plasma se determinaron utilizando un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem validado con un límite inferior de cuantificación de 0,2 ng/mL.

**Métodos estadísticos:**

Farmacocinética

Los parámetros PK de Eliglustat se resumieron utilizando estadísticas descriptivas para cada grupo de población y para cada fenotipo de CYP2D6. Para  $C_{max}$ ,  $AUC_{última}$ ,  $AUC$ ,  $t_{1/2z}$ ,  $CL/F$  y  $Vz/F$  transformados logarítmicamente, se analizó el efecto de la insuficiencia hepática en una dosis única de tartrato de eliglustat sobre los parámetros PK de eliglustat utilizando un modelo lineal de efectos fijos para sujetos MR de CYP2D6. La estimación y el intervalo de confianza (IC) de 90% para la media geométrica de cada grupo de población y también para la razón de la media geométrica de cada grupo con insuficiencia hepática frente al grupo de control normal se proporcionaron para cada parámetro.

#### Seguridad

La evaluación de seguridad se basó en la revisión de los valores individuales (anomalías clínicamente significativas) y las estadísticas descriptivas (tablas de resumen). Todos los análisis de seguridad se realizaron utilizando la población de seguridad y se basaron en la fase de tratamiento (definida como el tiempo desde la administración del medicamento en investigación [PMI] hasta la visita del día 3, inclusive). Para los datos de laboratorio, los signos vitales y el ECG, se analizaron anomalías potencialmente clínicamente significativas (APCS) utilizando la versión de 24 de mayo de 2014 de la lista APCS. Los parámetros del electrocardiograma se obtuvieron a partir de la lectura automática del ECG de 12 derivaciones y se analizaron como valores de parámetros brutos y cambios desde el inicio. Para los signos vitales, se resumieron los datos sin procesar y los cambios desde el inicio utilizando estadísticas descriptivas por grupo de población y punto de tiempo. Se enumeraron todos los datos individuales para la bioquímica, la hematología y las pruebas de orina cualitativas.

Los eventos adversos se codificaron de acuerdo con el Diccionario Médico para Actividades Regulatoras (MedDRA v.19.1) y se clasificaron en categorías convencionales predefinidas de acuerdo con criterios cronológicos:

- Eventos adversos (EA) previos al tratamiento, definidos como los EA que aparecieron, empeoraron (según la opinión del investigador) o se agravaron durante la fase de pretratamiento (definida como el tiempo entre la firma del consentimiento informado y la administración de PMI

[excluida]);

- EA emergentes de tratamiento (EAET), definidos como EA que aparecieron, empeoraron o se agravaron durante la fase de tratamiento;
- 5      • EA posteriores al tratamiento, definidos como EA que aparecieron, empeoraron o se agravaron durante la fase posterior al tratamiento (definida como el tiempo después de la visita del día 3 hasta la finalización de EOS).

10      Todos los EA referidos en el estudio se enumeraron y clasificaron por sujeto, fecha y hora de inicio. El número y el porcentaje de sujetos con EAET se enumeraron por grupo de población, clasificación por órganos y sistema primario (COS), término preferido (TP) y diagnóstico de EA.

Características de la población:

15      Se enrolaron ocho sujetos en cada grupo. Se enrolaron siete MR de CYP2D6 y 1 MI de CYP2D6, cada uno, en el grupo de insuficiencia moderada y el grupo sano emparejado, y se enrolaron 6 MR de CYP2D6 y 2 MI de CYP2D6 en el grupo de insuficiencia leve.

Resultados farmacocinéticos:

20      Parámetros PK Media  $\pm$  DT (media geométrica) [CV%] de eliglustat en sujetos con MR de CYP2D6 después de una dosis única de 100 mg de tartrato de eliglustat

| Eliglustat en Plasma          |                      |                 |                 |                      |              |             |
|-------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|----------------------|--------------|-------------|
|                               | Sujetos MR de CYP2D6 |                 |                 | Sujetos MI de CYP2D6 |              |             |
| Parámetro                     | Sanos                | IH leve         | IH moderada     | Sanos                | IH leve      | IH moderada |
| N                             | 7                    | 6               | 7               | 1                    | 2            | 1           |
| C <sub>max</sub>              | 10,4 $\pm$ 7,40      | 22,4 $\pm$ 30,2 | 39,5 $\pm$ 43,4 | 75,9                 | 35,9         | 35,6        |
| (ng/mL)                       | (8,81) [70,9]        | (10,7) [135,1]  | (24,8) [110,0]  |                      | (26,7, 45,1) |             |
| t <sub>max</sub> <sup>a</sup> | 2,50                 | 1,75            | 4,00            | 2,50                 | 2,00         | 1,52        |
| (h)                           | (1,00 - 3,00)        | (1,00 - 6,00)   | (1,00 - 6,00)   |                      | (2,00, 2,00) |             |
| AUC <sub>última</sub>         | 63,9 $\pm$ 47,1      | 166 $\pm$ 285   | 536 $\pm$ 642   | 568                  | 334          | 197         |



Estimaciones puntuales de la razón de la media geométrica con IC de 90% en sujetos MR de CYP2D6

| Parámetro             | Comparación         | Estimación | IC de 90%      |
|-----------------------|---------------------|------------|----------------|
| $C_{\max}$            | IH leve vs Sano     | 1,22       | (0,46 a 3,23)  |
|                       | IH moderada vs Sano | 2,81       | (1,10 a 7,17)  |
| $AUC_{\text{última}}$ | IH leve vs Sano     | 1,18       | (0,42 a 3,28)  |
|                       | IH moderada vs Sano | 5,35       | (2,00 a 14,35) |
| AUC                   | IH leve vs Sano     | 1,15       | (0,41 a 3,19)  |
|                       | IH moderada vs Sano | 5,16       | (1,93 a 13,74) |
| $t_{1/2z}$            | IH leve vs Sano     | 1,01       | (0,85 a 1,21)  |
|                       | IH moderada vs Sano | 1,47       | (1,24 a 1,74)  |
| CL/F                  | IH leve vs Sano     | 0,87       | (0,31 a 2,41)  |
|                       | IH moderada vs Sano | 0,19       | (0,07 a 0,52)  |
| Vz/F                  | IH leve vs Sano     | 0,88       | (0,34 a 2,29)  |
|                       | IH moderada vs Sano | 0,28       | (0,11 a 0,71)  |
|                       |                     |            |                |

En comparación con los MR de CYP2D6 sanos, la media de  $C_{\max}$  y AUC de eliglustat fue ligeramente mayor en los MR de CYP2D6 con IH leve (1,22 y 1,15 veces, respectivamente) y apreciablemente mayor en sujetos con IH moderada (2,81 y 5,16 veces, respectivamente) después de una única dosis de 100 mg de tartrato de eliglustat. Los valores medios de  $t_{1/2z}$  fueron similares en sujetos con IH leve y sujetos sanos, pero se prolongaron en sujetos con IH moderada (10,5 horas frente a 7,08 horas).

#### Resultados de seguridad:

Se observaron un total de 6 EAET leves en 5 sujetos. El investigador consideró que cuatro EAET en 3 sujetos estaban relacionados con el fármaco del estudio: disgeusia en 2 sujetos con IH moderada y náuseas y dolor de cabeza en 1 sujeto sano. No se informó sobre eventos adversos graves y no hubo muertes u otros EA significativos. No hubo APCS emergentes del tratamiento que fueran clínicamente relevantes para los valores de laboratorio o para los signos vitales y los ECG.

15

| CYP2D6<br>EM | 84 mg BID <sup>a</sup> |                      |                                 |                      | 84 mg QD <sup>a</sup> |                      |
|--------------|------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
|              | C <sub>max</sub>       | AUC <sub>0-tau</sub> | Razón <sup>b</sup><br>(IH/Sano) |                      | C <sub>max</sub>      | AUC <sub>0-tau</sub> |
|              | (ng/mL)                | (ng.h/mL)            | C <sub>max</sub>                | AUC <sub>0-tau</sub> | (ng/mL)               | (ng.h/mL)            |
| Sano         | 27                     | 199                  | --                              | --                   | 17,9                  | 146                  |
|              | (17,0,<br>37,2)        | (114, 291)           |                                 |                      | (12,7,<br>22,2)       | (94,5, 203)          |
| IH leve      | 64,2                   | 568                  | 2,38                            | 2,85                 | 32,9                  | 351                  |
|              | (39,1,<br>97,0)        | (322, 893)           |                                 |                      | (22,2,<br>49,5)       | (215, 606)           |
| IH moderada  | 173                    | 1760                 | 6,41                            | 8,86                 | 83,5                  | 1270                 |
|              | (127,<br>235)          | (1270,<br>2470)      |                                 |                      | (59,2,<br>115)        | (852,<br>1890)       |

AUC<sub>0-tau</sub> = área bajo la curva de concentración de plasma frente al tiempo desde tiempo cero hasta el final del intervalo de dosificación de 12 horas para BID y de 24 horas para QD (AUC<sub>0-tau</sub> representa AUC<sub>0-12</sub> para el régimen BID y AUC<sub>0-24</sub> para el régimen QD); BID = dos veces al día; C<sub>max</sub> = concentración en plasma máxima observada; MR = metabolizador rápido; QD = una vez al día; IH = insuficiencia hepática

a: Los valores son referidos hasta 3 cifras significativas

b: Razón de las exposiciones medias

Para garantizar que la exposición a eliglustat se mantenga dentro del intervalo de exposiciones de eliglustat que se ha demostrado que es seguro y eficaz en el programa de desarrollo clínico, se evaluaron 84 mg QD de eliglustat cuando se administró conjuntamente con inhibidores de CYP2D6 o inhibidores de CYP3A utilizando modelos de PBMC para sujetos con MR de CYP2D6 con IH leve. Se simularon varios escenarios de coadministración de 84 mg de eliglustat QD con inhibidores de CYP2D6 o inhibidores de CYP3A utilizando el modelo incorporado de inhibidores Simcyp con modificaciones mínimas según sea necesario. Se utilizaron paroxetina, terbinafina y ritonavir como inhibidores de CYP2D6 fuerte, moderado y débil, respectivamente, mientras que se utilizaron ketoconazol, fluconazol y fluvoxamina como inhibidores de CYP3A fuerte, moderado y débil, respectivamente. La simulación de PK de eliglustat se realizó con 10 ensayos virtuales de 10 sujetos MR de CYP2D6 con IH leve después de la dosificación repetida de 84 mg de eliglustat QD solo durante 8 días (del día 1 al día 8) y con inhibidores de CYP2D6 o CYP3A durante 7 o 10 días adicionales (del día 9 al día 15 o del día 9 al día 18). Las exposiciones medias a eliglustat pronosticadas por PBPK (intervalo de las medias de los 10 ensayos virtuales) en MR de CYP2D6 con IH leve tras la administración conjunta de eliglustat con inhibidores de CYP2D6 o de CYP3A se presentan en la Tabla 2. Las exposiciones simuladas en MR sanos y MR con IH leve después de eliglustat solo a 84 mg BID también se incluyeron para la comparación.

**Tabla 2 - Media simulada (Intervalo de las 10 Medias de los 10 Ensayos). Exposición en Estado Estacionario en MR de CYP2D6 (Sano y IH Leve) después de la Administración Oral de Eliglustat con y sin Inhibidores de CYP2D6 o CYP3A**

| Eliglustat   | Población | Tipo de Inhibidor de CYP | Inhibidor de CYP (dosis) | Eliglustat + Inhibidor de CYP            |                                                |
|--------------|-----------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|
|              |           |                          |                          | C <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-tau</sub> <sup>a</sup><br>(ng·h/mL) |
| 84 mg<br>BID | Sano      | Ninguno                  | --                       | 27                                       | 199                                            |
|              |           |                          |                          | (17,0, 37,2)                             | (114, 291)                                     |
| 84 mg<br>BID | IH leve   | Ninguno                  | --                       | 64,2                                     | 568                                            |
|              |           |                          |                          | (39,1, 97,0)                             | (322, 893)                                     |

| Eliglustat | Población | Tipo de Inhibidor de CYP     | Inhibidor de CYP (dosis)                       | Eliglustat + Inhibidor de CYP |                               |
|------------|-----------|------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|            |           |                              |                                                | $C_{max}^a$<br>(ng/mL)        | $AUC_{0-\tau}^a$<br>(ng·h/mL) |
| 84 mg QD   | IH leve   | Inhibidor fuerte de CYP2D6   | Paroxetina (30 mg QD)                          | 155<br>(119, 192)             | 2630<br>(1840, 3450)          |
| 84 mg QD   |           |                              | Ketoconazol (400 mg QD)                        | 71,7<br>(32,8, 138)           | 1060<br>(377, 2380)           |
| 84 mg QD   | IH leve   | Inhibidor moderado de CYP2D6 | Terbinafina (250 mg QD)                        | 96,9<br>(82,1, 110)           | 1350<br>(1080, 1580)          |
| 84 mg QD   |           |                              | Fluconazol (400 mg dosis de carga + 200 mg QD) | 53,5<br>(31,6, 83,7)          | 700<br>(342, 1240)            |
| 84 mg QD   | IH leve   | Inhibidor débil de CYP2D6    | Ritonavir (100 mg BID)                         | 45,5<br>(31,0, 64,9)          | 529<br>(361, 797)             |
| 84 mg QD   |           |                              | Fluvoxamina (300 mg QD)                        | 42,4<br>(26,4, 65,9)          | 482<br>(281, 850)             |

$AUC_{0-\tau}$  = área bajo la curva de concentración de plasma frente al tiempo desde tiempo cero hasta el final del intervalo de dosificación de 12 horas para BID y de 24 horas para QD ( $AUC_{0-\tau}$  representa  $AUC_{0-12}$  para el régimen BID y  $AUC_{0-24}$  para el régimen QD); BID = dos veces al día;  $C_{max}$  = concentración en plasma máxima observada; QD = una vez al día;

a: Los valores son referidos hasta 3 cifras significativas

### **Ejemplo 3**

Se llevó a cabo un estudio de fase 1, abierto, de 2 fases, farmacocinético y de tolerabilidad del tartrato de eliglustat de dosis única en sujetos con insuficiencia renal (IR) (leve, moderada y grave) y sujetos con función renal normal, emparejados con sujetos con IR por edad, peso y fenotipo del citocromo P450 [CYP] 2D6 para estudiar el efecto de IR leve, moderada y grave sobre la farmacocinética (PK) de eliglustat.

Metodología: Estudio de fase 1, abierto, de 2 fases, farmacocinético y de tolerabilidad del tartrato de eliglustat de dosis única en sujetos con insuficiencia renal (IR) (leve, moderada y grave) y sujetos con función renal normal,

emparejados con sujetos con IR por edad, peso y fenotipo del citocromo P450 [CYP] 2D6.

Se planificó el enrolamiento de aproximadamente 32 sujetos en 2 fases: la Fase 1 compuesta por 8 sujetos con IR grave y 8 sujetos con función renal normal, emparejados por el fenotipo de CYP2D6, el peso y la edad. Los sujetos con IR leve y moderada se habrían enrolado en la Etapa 2 si los resultados en sujetos con IR grave mostraran un efecto sustancial de la función renal reducida sobre PK de eliglustat en comparación con los sujetos con función normal emparejados. La fase 2 debía incluir 8 sujetos con IR leve y 8 sujetos con moderada. Cada cohorte debía inscribir al menos 6 metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6. Los 2 sujetos restantes debían ser metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o MR, enrolados de acuerdo con la siguiente preferencia: al menos 20 sujetos debían ser escrutados para cada cohorte y, si se identificaban, se debían enrolar hasta 2 ML. Si se identificaban menos de 2 ML, se debían enrolar hasta 2 MI para un total de 8 sujetos. Si se identificaban menos de 2 ML y MI, se debían enrolar hasta 2 MR adicionales para un total de 8 sujetos. Las medicaciones concomitantes permitidas no incluyeron más de un inhibidor débil de CYP3A y un inhibidor débil de CYP2D6, solos o combinados.

Los MR y MI de CYP2D6 deberían recibir una dosis única de 100 mg de tartrato de eliglustat, mientras que los ML CYP2D6 deberían recibir una dosis única de 50 mg de tartrato de eliglustat.

#### Diagnóstico y criterios de inclusión:

Para sujetos con IR: sujetos masculinos (peso corporal entre 50,0 y 125,0 kg, inclusive) y femeninos (peso corporal entre 40,0 y 110,0 kg, inclusive) entre 18 y 79 años, con un índice de masa corporal (IMC) entre 18,0 y 37,0 kg/m<sup>2</sup>, inclusive, que tenían una IR leve, moderada o grave determinada por un aclaramiento de creatinina (CrCl), calculado por la fórmula Cockcroft-Gault, de 50-80 mL/min, 30-50 mL/min o <30 mL/min, respectivamente.

Sujetos con función renal normal: Sujetos masculinos o femeninos, entre 18 y 79 años, inclusive, peso corporal dentro de 15% del peso corporal del sujeto emparejado por IR, IMC entre 18,0 y 37,0 kg/m<sup>2</sup> y un CrCl de >80 mL/min. Los sujetos sanos también fueron emparejados por la edad y el

fenotipo pronosticado de CYP2D6 basado en el genotipo.

Régimen de dosis:

Se debía administrar una sola cápsula de 100 mg de tartrato de eliglustat (equivalente a 84 mg de eliglustat) a sujetos MR o MI de CYP2D6 con  
5 IR y sujetos sanos correspondientes.

Se debía administrar una sola cápsula de 50 mg de tartrato de eliglustat (equivalente a 42 mg de eliglustat) a sujetos ML de CYP2D6 con IR y sujetos sanos correspondientes.

**Criterios de evaluación:** farmacocinética: las concentraciones de  
10 eliglustat en plasma se utilizaron para determinar los siguientes parámetros PK utilizando métodos no compartimentales: concentración en plasma máxima observada ( $C_{max}$ ), primera vez para alcanzar  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ), área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo calculada utilizando el método trapezoidal desde el tiempo cero hasta el tiempo correspondiente a la última  
15 concentración por encima del límite de cuantificación,  $t_{ultima}$  ( $AUC_{ultima}$ ), área bajo la curva de concentración frente al tiempo en plasma extrapolada al infinito (AUC), semivida terminal asociada con la pendiente terminal  $\lambda_z$  ( $t_{1/2z}$ ), aclaramiento corporal total aparente de un fármaco del plasma (CL/F) y volumen aparente de distribución durante la fase terminal (VZ/F).

20 **Tiempos de muestreo farmacocinéticos/farmacodinámicos y métodos bioanalíticos:**

Se recolectaron muestras de sangre en los siguientes puntos de tiempo para evaluar las concentraciones en plasmas de eliglustat: predosis y 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 y 36 horas después de la dosis.

25 Las concentraciones de eliglustat en plasma se determinaron utilizando un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem validado con un límite inferior de cuantificación (LIDC) de 0,2 ng/mL.

**Métodos estadísticos:**

Farmacocinética:

30 Los parámetros PK de Eliglustat se resumieron utilizando estadísticas descriptivas para cada grupo de población y para cada fenotipo de CYP2D6. Para  $C_{max}$ ,  $AUC_{ultima}$ , AUC,  $t_{1/2z}$ , CL/F y Vz/F transformados logarítmicamente, se analizó el efecto de IR grave sobre los parámetros PK de eliglustat después

de una dosis única de tartrato de eliglustat utilizando un modelo de efectos fijos lineales sobre sujetos MR de CYP2D6. La inclusión de la población, el inhibidor débil de CYP3A, la edad y el peso como covariable se seleccionaron manualmente, eligiendo el modelo con el valor de AIC más bajo. Después de la  
 5 prueba, los modelos finales elegidos fueron aquellos que tenían solamente la población como término fijo. La estimación y el intervalo de confianza (IC) de 90% para la media geométrica de cada grupo de población y para la razón geométrica media del grupo IR grave frente al grupo de control normal se proporcionaron a partir de este modelo para cada parámetro.

#### 10 Seguridad:

La evaluación de la seguridad se basó en la revisión de los valores individuales (anomalías clínicamente significativas) y las estadísticas descriptivas (tablas de resumen). Todos los análisis de seguridad se realizaron utilizando la población de seguridad y en función de la fase de tratamiento  
 15 (definida como la hora de inicio de la administración del producto médico de investigación [PMI] hasta la visita del día 3). Para los datos de laboratorio, los signos vitales y el ECG, las anomalías potencialmente clínicamente significativas (APCS) se analizaron mediante la lista APCS (Versión 3.0, 24 de mayo de 2014). Los parámetros del electrocardiograma se obtuvieron a partir  
 20 de la lectura automática de los ECG de 12 derivaciones y se analizaron como valor de parámetro sin procesar y cambio desde el inicio. Para los signos vitales, se resumieron los datos sin procesar y los cambios desde el inicio utilizando estadísticas descriptivas por grupo de población y tiempo de medición. Se enumeraron todos los datos individuales para la bioquímica, la  
 25 hematología y las pruebas de orina cualitativas.

Los signos vitales y las lecturas de ECG se analizaron como valor de parámetro sin procesar y cambio desde el inicio.

Los eventos adversos se codificaron de acuerdo con el Diccionario Médico para Actividades Regulatoras (MedDRA, versión 19.1). Se clasificaron  
 30 en categorías convencionales predefinidas de acuerdo con criterios cronológicos:

- Eventos adversos previos al tratamiento: eventos adversos que aparecieron, empeoraron (según la opinión del investigador) o se

agravaron durante la fase previa al tratamiento (definida como el tiempo entre la firma del consentimiento informado y la administración de PMI [excluida]);

- 5       • Eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET): EA que aparecieron, empeoraron o se agravaron durante la fase de tratamiento;
- 10       • Eventos adversos posteriores al tratamiento: eventos adversos que aparecieron, empeoraron o se agravaron durante la fase posterior al tratamiento (definida como el tiempo después de la visita del Día 3 hasta completar EOS).

El número y el porcentaje de sujetos con EAET se enumeraron por grupo de población, clase de órgano-sistema primario (SOC), término preferido (TP) y diagnóstico de EA.

Características de la población:

- 15       Se enrolaron un total de 16 sujetos: 8 sujetos se enrolaron en la cohorte de IR grave y 8 en la cohorte emparejada sana. Para cada cohorte, 7 sujetos eran MR de CYP2D6 y 1 sujeto era MI de CYP2D6. Dado que la Fase 1 no mostró un efecto sustancial de IR grave sobre la PK de eliglustat en comparación con la función renal normal emparejada en MR, no se realizó la
- 20       Fase 2 del estudio. Cinco sujetos con MR en la cohorte de IR grave estaban tomando concomitantemente un inhibidor débil de CYP3A (amlodipino) y 1 sujeto con MI en la cohorte de insuficiencia renal grave estaba tomando un inhibidor débil de CYP2D6 (escitalopram) y un inhibidor débil de CYP3A (amlodipino). Ninguno de los sujetos sanos emparejados estaba tomando
- 25       inhibidores de CYP2D6 o CYP3A.

| Resultados farmacocinéticos:                                                                                                                                                      |                      |                  |                      |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|----------------------|-----------------|
| Parámetros farmacocinéticos en plasma Media $\pm$ DT (Media Geométrica) [CV%] de eliglustat después de una única dosis oral de 100 mg de tartrato de eliglustat                   |                      |                  |                      |                 |
| Parámetro                                                                                                                                                                         | Sujetos MR de CYP2D6 |                  | Sujetos MI de CYP2D6 |                 |
|                                                                                                                                                                                   | Sano                 | IR grave         | Sano                 | IR grave        |
| N                                                                                                                                                                                 | 7                    | 7                | 1                    | 1               |
| C <sub>max</sub>                                                                                                                                                                  | 17,6 $\pm$ 13,2      | 12,7 $\pm$ 4,85  | 54,7                 | 220             |
| (ng/mL)                                                                                                                                                                           | (13,4) [75,2]        | (11,8) [38,1]    |                      |                 |
| t <sub>max</sub> <sup>a</sup>                                                                                                                                                     | 1,50                 | 4,00             | 3                    | 4               |
| (h)                                                                                                                                                                               | (0,50 - 6,00)        | (1,00 - 6,00)    |                      |                 |
| AUC <sub>última</sub>                                                                                                                                                             | 112 $\pm$ 68,7       | 102 $\pm$ 41,7   | 520                  | 3590            |
| (ng•h/mL)                                                                                                                                                                         | (96,0) [61,1]        | (95,5) [40,7]    |                      |                 |
| AUC                                                                                                                                                                               | 118 $\pm$ 71,1       | 107 $\pm$ 42,1   | 559                  | NR <sup>b</sup> |
| (ng•h/mL)                                                                                                                                                                         | (101) [60,3]         | (99,8) [39,5]    |                      |                 |
| t <sub>1/2z</sub>                                                                                                                                                                 | 8,50 $\pm$ 1,51      | 6,56 $\pm$ 0,876 | 9,59                 | NR <sup>b</sup> |
| (h)                                                                                                                                                                               | (8,39) [17,8]        | (6,51) [13,3]    |                      |                 |
| CL/F                                                                                                                                                                              | 963 $\pm$ 532        | 903 $\pm$ 354    | 151                  | NR <sup>b</sup> |
| (L/h)                                                                                                                                                                             | (834) [55,2]         | (845) [39,2]     |                      |                 |
| V <sub>z</sub> /F                                                                                                                                                                 | 11700 $\pm$ 6710     | 8480 $\pm$ 3190  | 2090                 | NR <sup>b</sup> |
| (L)                                                                                                                                                                               | (10100) [57,5]       | (7940) [37,7]    |                      |                 |
| t <sub>última</sub> <sup>a</sup>                                                                                                                                                  | 36,00                | 36,00            | 36,00                | 36,00           |
| (h)                                                                                                                                                                               | (24,00 - 36,00)      | (24,00 - 36,00)  |                      |                 |
| <sup>a</sup> Mediana (Min - Max)                                                                                                                                                  |                      |                  |                      |                 |
| <sup>b</sup> NR: no referido. Los valores de AUC, CL/F, t <sub>1/2</sub> y V <sub>z</sub> /F no fueron referidos debido a una extrapolación de % de AUC mayor de 20% de AUC total |                      |                  |                      |                 |

Estimaciones puntuales de la razón de la media geométrica con IC de 90% en  
sujetos MR de CYP2D6

| Comparación      | Parámetro      | Estimación | CI de 90%       |
|------------------|----------------|------------|-----------------|
| IR grave vs Sano | $C_{max}$      | 0,878      | (0,462 a 1,669) |
|                  | $AUC_{última}$ | 0,994      | (0,608 a 1,627) |
|                  | AUC            | 0,986      | (0,609 a 1,597) |
|                  | $t_{1/2z}$     | 0,776      | (0,671 a 0,898) |
|                  | CL/F           | 1,014      | (0,626 a 1,643) |
|                  | Vz/F           | 0,787      | (0,485 a 1,275) |

Nota: El modelo de análisis es  $\log(\text{parámetro PK}) = \text{Población}$  y se realizó para sujetos MR (7 con IR grave y 7 Sanos).

- Los valores de la media geométrica para  $C_{max}$  y AUC de Eliglustat fueron similares en sujetos con IR grave y sujetos sanos emparejados con fenotipo MR de CYP2D6 (0,878 y 0,986 veces, respectivamente). La administración conjunta de un único inhibidor débil de CYP3A (amlodipino) en sujetos MR de CYP2D6 con IR grave (N = 5, media geométrica [CV%] para  $C_{max}$  y AUC: 10,6 ng/mL [46,6] y 98,3 ng.h/mL [45,9], respectivamente) no parecía dar lugar a un aumento de las exposiciones a eliglustat en comparación con los sujetos MR con IR grave que recibieron tartrato de eliglustat solo (N = 2, media geométrica [CV%] para  $C_{max}$  y AUC: 15,2 ng/mL [12,9] y 104 ng.h/mL [30,3], respectivamente). Los valores medios de  $t_{1/2z}$  fueron más cortos en los sujetos con IR grave que en los sujetos sanos (6,56 frente a 8,50 horas) los valores y  $t_{max}$  fueron más largos (4,0 frente a 1,5 horas).
- No se puede llegar a una conclusión definitiva sobre el efecto de IR en MI de CYP2D6 ya que solo se incluyó un MI de CYP2D6 con IR grave que estuviera tomando medicaciones concomitantes. Los valores de  $AUC_{última}$  sustancialmente más altos en este sujeto en comparación con el sujeto sano MI de CYP2D6 (6,90 veces) o con MR de CYP2D6 sano (32,1 veces) o MR de CYP2D6 con IR grave (35,2 veces) se atribuyen, al menos en parte, al efecto combinado de 2 inhibidores de CYP administrados conjuntamente, un inhibidor de CYP2D6 (escitalopram) y un inhibidor de CYP3A (amlodipino).

Resultados de seguridad:

Se observó un total de un EAET leve en 1 sujeto, y el investigador lo consideró relacionado con el fármaco del estudio: fatiga en un sujeto sano. No se informó sobre eventos adversos graves y no hubo muertes ni abandonos debidos a EA. No hubo APCS emergentes del tratamiento que fueran  
5 clínicamente relevantes para los valores de laboratorio o para los signos vitales y los ECG.

#### Conclusión general:

Los efectos de la insuficiencia hepática leve y moderada en un sujeto se evaluaron en un estudio de fase 1 de dosis única descrito en el Ejemplo 1.  
10 Después de una dosis única de 84 mg,  $C_{max}$  y AUC de eliglustat fueron 1,22 y 1,15 veces mayores en los MR de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve, y 2,81 y 5,16 veces mayores en los MR de CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada en comparación con los MR CYP2D6 sanos.

Se pronosticaron exposiciones en estado estacionario en los MR de  
15 CYP2D6 con insuficiencia hepática leve y moderada utilizando el modelo PBPK. Se propusieron dosis de eliglustat que darían como resultado una exposición media en estado estacionario dentro de los intervalos de exposición eficaces y seguros para los MR de CYP2D6 con insuficiencia hepática cuando el eliglustat se administró solo o con inhibidores de CYP. Por lo tanto, en los  
20 metabolizadores rápidos de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve, no se recomienda ningún ajuste de la dosificación (es decir, 84 mg BID) cuando se administra eliglustat solo, y la dosificación de eliglustat se reduce a 84 mg QD cuando el eliglustat toma con un inhibidor débil de CYP2D6, o un inhibidor fuerte, moderado o débil de CYP3A. Eliglustat está contraindicado en  
25 metabolizadores rápidos de CYP2D6 con insuficiencia hepática moderada y en metabolizadores rápidos de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve cuando se administra conjuntamente con un inhibidor de CYP2D6 fuerte o moderado, ya que las exposiciones medias en estado estacionario se pronosticaron mucho más altas que el extremo superior de los intervalos de exposición eficaces y  
30 seguros. Eliglustat está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave debido a un potencial de concentraciones en plasma de eliglustat sustancialmente elevadas. Se propone una contraindicación para el uso de eliglustat en MI o ML de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve y moderada,

ya que se desconocen las exposiciones en estado estacionario. El efecto de la insuficiencia renal grave se evaluó en un estudio de fase 1 de dosis única descrito en el Ejemplo 2. Después de una dosis única de 84 mg,  $C_{max}$  y AUC de eliglustat fueron similares en MR de CYP2D6 con insuficiencia renal grave y

5 MR de CYP2D6 sanos.

Teniendo en cuenta la falta de efecto de la insuficiencia renal grave después de dosis únicas, no se espera que la administración repetida de eliglustat en los MR de CYP2D6 tenga un impacto sobre la exposición a eliglustat, ya que no se espera que el efecto dependiente del tiempo debido a la

10 inhibición de CYP2D6 basada en el mecanismo resulte afectado por la insuficiencia renal. Por lo tanto, no se propone un ajuste de dosis para los MR de CYP2D6 con IR leve, moderada y grave.

Se dispone de datos limitados o inexistentes en los MR, MI o ML de CYP2D6 con enfermedad renal en fase terminal y en los MI o ML de CYP2D6

15 con insuficiencia renal leve, moderada o grave; se debe evitar o no recomendar el uso de eliglustat en estos pacientes.