

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cerdelga 21 mg capsule  
Cerdelga 84 mg capsule

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Cerdelga 21 mg capsule

Fiecare capsulă conține eliglustat 21 mg (sub formă de tartrat).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 27 mg (sub formă de monohidrat).

Cerdelga 84 mg capsule

Fiecare capsulă conține eliglustat 84,4 mg (sub formă de tartrat).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 106 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Cerdelga 21 mg capsule

Capsule cu capac opac de culoare alb perlat, și corp opac de culoare albă perlat, imprimate cu „GZ04”, în negru pe corpul capsulei. Mărimea capsulei este „mărimea 4” (dimensiuni 14 x 5 mm).

Cerdelga 84 mg capsule

Capsule cu capac opac, de culoare albastru-verzui perlat, și corp opac, de culoare albă perlat, imprimate cu „GZ02”, în negru, pe corpul capsulei. Mărimea capsulei este „mărimea 2” (dimensiuni 18 x 6,4 mm).

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Cerdelga este indicat pentru tratamentul de lungă durată la pacienții adulți cu boala Gaucher de tip 1 (BG1), care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.

Copii și adolescenți (de la 6 la <18 ani) cu greutate  $\geq 15$  kg

Cerdelga este indicat la copii și adolescenți cu BG1 cu vârsta de 6 ani și peste, cu o greutate corporală minimă de 15 kg, care sunt stabili sub terapie de substituție enzimatică (TSE) și care sunt CYP2D6 ML, MI sau MR.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Cerdelga trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în gestionarea bolii Gaucher.

### Selectarea pacientului

Înainte de inițierea tratamentului cu Cerdelga, pacienții trebuie să fie genotipați pentru CYP2D6 pentru a determina statusul metabolizatorului CYP2D6.

Eliglustat nu trebuie utilizat la pacienții care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) prin intermediul CYP2D6 sau metabolizatori de tip nedeterminat (vezi pct. 4.4).

### Doze

#### *Adulți*

La MI și MR prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, administrată de două ori pe zi.

La ML prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, administrată o dată pe zi.

*Copii și adolescenți (de la 6 la <18 ani) cu greutate  $\geq 15$  kg*

Tabel 1: Copii și adolescenți (de la 6 la <18 ani) cu greutate  $\geq 15$  kg

Greutate	CYP2D6 MR și MI	CYP2D6 ML
$\geq 50$ kg	84 mg de două ori pe zi	84 mg o dată pe zi
25 la < 50 kg	84 mg de două ori pe zi	42 mg o dată pe zi
15 la < 25 kg	42 mg de două ori pe zi	21 mg o dată pe zi

Cerdelga se administrează pe cale orală la copiii care pot înghiți capsula intactă.

#### *Doză omisă*

Dacă este omisă o doză, doza prescrisă trebuie administrată la următorul moment planificat; doza următoare nu trebuie dublată.

#### *Pacienți vârstnici*

Există o experiență limitată privind tratamentul cu eliglustat la vârstnici. Datele indică faptul că nu este considerată necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Table 2: Pacienți cu insuficiență hepatică

Tipul de metabolizatori CYP2D6	Insuficiență hepatică	Inhibitori	Ajustarea dozei
MR	Ușoară (clasificare Child-Pugh clasa A)	Eliglustat în monoterapie	Nu este necesară ajustarea dozei
	Moderată (clasificare Child-Pugh clasa B)	Eliglustat în monoterapie	Nu este recomandat (vezi pct. 5.2)

Tipul de metabolizatori CYP2D6	Insuficiență hepatică	Inhibitori	Ajustarea dozei
	Severă (clasificare Child-Pugh clasa C)	Eliglustat în monoterapie Eliglustat + orice inhibitor CYP	Contraindicat (vezi pct. 4.3 și 5.2)
	Ușoară (clasificare Child-Pugh clasa A) sau moderată (clasificare Child-Pugh clasa B)	Eliglustat + inhibitor CYP2D6 puternic sau moderat	Contraindicat (vezi pct. 4.3 și 5.2)
	Ușoară (clasificare Child-Pugh clasa A)	Eliglustat + inhibitor CYP2D6 slab; sau inhibitor CYP3A puternic, moderat sau slab	Trebuie avută în vedere o doză pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.2)
MI sau ML	Oricare	N/A	Nu este recomandat (vezi pct. 5.2)

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

**Table 3: Pacienți cu insuficiență renală**

Tipul de metabolizatori CYP2D6	Insuficiență renală	Ajustarea dozei
MR	Ușoară, moderată sau severă	Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2)
	Boală renală în stadiu terminal (BRST)	Nu este recomandat (vezi pct. 4.4 și 5.2)
MI sau ML	Ușoară, moderată sau severă, or BSRT	Nu este recomandat (vezi pct. 4.4 și 5.2)

#### *Copii (cu vârsta < 6 ani) cu greutate < 15 kg*

Datele privind siguranța și eficacitatea eliglustatului sunt limitate la copii cu vârsta sub 6 ani.

Nu există date care să susțină utilizarea eliglustat la copii cu greutatea sub 15 kg. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1.

#### Mod de administrare

Cerdelga trebuie administrat pe cale orală. Capsulele trebuie înghițite întregi, preferabil cu apă, și nu trebuie zdrobite sau dizolvate.

Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut (vezi pct. 4.5).

Amestecarea conținutului capsulei (pulbere de eliglustat) cu alimente sau băuturi nu a fost studiată.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Cerdelga este contraindicată la pacienți care sunt MI sau MR prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A și pacienți care sunt ML prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic al CYP3A (vezi pct. 4.5).

Cerdelga este contraindicat la MR prin intermediul CYP2D6, cu insuficiență hepatică severă și la MR

prin intermediul CYP2D6, cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, la care se administrează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Pacienți cu afecțiuni cardiace preexistente

Utilizarea eliglstat la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente nu a fost evaluată în cadrul studiilor clinice. Deoarece se anticipează că eliglstat poate provoca prelungirea ușoară a intervalelor pe ECG la concentrații plasmatice semnificativ crescute, utilizarea eliglstat trebuie evitată la pacienții cu afecțiuni cardiace (insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic acut recent, bradicardie, bloc cardiac, aritmii ventriculare), cu sindrom de interval QT prelungit și în asociere cu medicamente antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină) și clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

##### Pacienți cu insuficiență hepatică și utilizare concomitentă cu alte medicamente

Administrarea concomitentă de eliglstat cu inhibitori ai CYP2D6 sau CYP3A4 la MR prin intermediul CYP2D6 cu insuficiență hepatică ușoară poate determina creșterea în continuare a concentrațiilor plasmatice de eliglstat, mărimea efectului depinzând de enzima inhibată și de potența inhibitorului. La MR CYP2D6 cu insuficiență hepatică ușoară, la care se administrează un inhibitor slab al CYP2D6 sau un inhibitor puternic, moderat sau slab al CYP3A, este recomandată o doză unică zilnic (de exemplu dacă luați o doză de 84 mg de două ori pe zi, ajustați la 84 mg o dată pe zi) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

##### Pacienți cu insuficiență renală

Sunt disponibile date limitate sau nu sunt disponibile date la MR, MI și ML prin intermediul CYP2D6, cu boală renală în stadiu terminal, precum și la MI sau la ML prin intermediul CYP2D6 cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă; utilizarea eliglstat la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

##### Monitorizarea răspunsului clinic

Anumiți pacienți netratați anterior au prezentat o scădere a volumului splinei cu mai puțin de 20% (rezultate sub-optimale) după 9 luni de tratament (vezi pct. 5.1). La acești pacienți, trebuie avute în vedere monitorizarea pentru o ameliorare suplimentară sau o modalitate alternativă de tratament.

La pacienții cu boală stabilă, la care se schimbă tratamentul de la terapia de substituție enzimatică la eliglstat, trebuie efectuată supravegherea progresiei bolii (de exemplu după 6 luni, cu supraveghere la intervale regulate ulterior), în funcție de toți parametrii bolii, pentru a se evalua stabilitatea bolii. Pentru fiecare pacient în parte care prezintă un răspuns sub-optimal, trebuie avute în vedere reluarea terapiei de substituție enzimatică sau o modalitate alternativă de tratament.

##### Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Eliglstat este metabolizat, în principal, de către CYP2D6 și, într-o măsură mai mică, de către CYP3A4. Administrarea concomitentă a substanțelor care influențează activitatea CYP2D6 sau a CYP3A4 poate afecta concentrațiile plasmatice ale eliglstat. Eliglstat este un inhibitor *in vitro* al glicoproteinei P și CYP2D6; administrarea concomitentă a eliglstat cu substanțe care sunt substrat al glicoproteinei P sau al CYP2D6 poate crește concentrația plasmatică a acestor substanțe.

Lista medicamentelor incluse la pct. 4.5 nu este cuprinzătoare și medicului prescriptor i se recomandă să citească Rezumatul caracteristicilor produsului pentru toate celelalte medicamente prescrise, cu scopul de a afla posibile interacțiuni medicamentoase cu eliglустat.

#### Medicamente care pot crește expunerea la eliglустat

Cerdelga este contraindicat la pacienții care sunt MI sau MR prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A, și la pacienții care sunt ML prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic al CYP3A (vezi pct. 4.3). Utilizarea eliglустat în aceste situații determină concentrații plasmatice semnificativ crescute de eliglустat.

##### *Inhibitori ai CYP2D6 la MI și MR*

După administrarea repetată a eliglустat în doze de 84 mg, de două ori pe zi, la pacienți care nu sunt metabolizatori lenți, adăugarea paroxetinei, un inhibitor puternic al CYP2D6, administrată repetat în doză de 30 mg, o dată pe zi, a determinat o creștere de 7,3 ori a valorii  $C_{max}$  și, respectiv, de 8,9 ori a valorii  $ASC_{0-12}$  pentru eliglустat. La MI și MR, atunci când se administrează concomitent un inhibitor puternic al CYP2D6 (de exemplu paroxetină, fluoxetină, chinidină, bupropionă), se recomandă o doză zilnică unică de 84 mg eliglустat (luată o dată pe zi).

Pentru administrarea unei doze de 84 mg eliglустat, de două ori pe zi, la pacienți care nu sunt metabolizatori lenți, se anticipează că utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP2D6 (de exemplu duloxetină, terbinafină, moclobemidă, mirabegron, cinacalcet, dronedaronă) crește expunerea la eliglустat de aproximativ până la 4 ori. La MI și MR, inhibitorii moderați ai CYP2D6 trebuie utilizați cu prudență.

##### *Inhibitori ai CYP2D6 la MR cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată*

Vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4.

##### *Inhibitori ai CYP2D6 la MR cu insuficiență hepatică severă*

Vezi pct. 4.2 și 4.3.

##### *Inhibitori ai CYP3A la MI și MR*

După administrarea repetată a eliglустat în doze de 84 mg, de două ori pe zi, la pacienți care nu sunt metabolizatori lenți, adăugarea ketoconazolului, un inhibitor puternic al CYP3A, administrat repetat în doză de 400 mg, o dată pe zi, a determinat o creștere de 3,8 ori a valorii  $C_{max}$  și, respectiv, de 4,3 ori a valorii  $ASC_{0-12}$  pentru eliglустat; se așteaptă efecte similare și pentru alți inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu claritromicină, ketoconazol, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromicină, conivaptan, boceprevir). La MI și MR, inhibitorii puternici ai CYP3A trebuie utilizați cu prudență.

Pentru administrarea eliglустat în doze de 84 mg, de două ori pe zi, la pacienți care nu sunt metabolizatori lenți, se anticipează că utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A (de exemplu eritromicină, ciprofloxacina, fluconazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidină) crește expunerea la eliglустat de aproximativ până la 3 ori. La MI și MR, inhibitorii moderați ai CYP3A trebuie utilizați cu prudență.

##### *Inhibitori ai CYP3A la MR cu insuficiență hepatică ușoară*

Vezi pct. 4.2 și 4.4.

##### *Inhibitori ai CYP3A la MR cu insuficiență hepatică moderată sau severă*

Vezi pct. 4.2 și 4.3

##### *Inhibitori ai CYP3A la ML*

Pentru administrarea eliglустat în doze de 84 mg, o dată pe zi, la pacienți care sunt metabolizatori lenți, se anticipează că utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A (de exemplu ketoconazol, claritromicină, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir,

posaconazol, voriconazol, telitromicină, conivaptan, boceprevir) crește valorile  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24}$  pentru eliglustat de 4,3 ori și, respectiv, de 6,2 ori. La ML, este contraindicată utilizarea inhibitorilor puternici ai CYP3A.

Pentru administrarea eliglustat în doze de 84 mg, o dată pe zi, la pacienți care sunt metabolizatori lenți, se anticipează că utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A (de exemplu eritromicină, ciprofloxacina, fluconazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidină) crește valorile  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24}$  pentru eliglustat de 2,4 ori și, respectiv, de 3,0 ori. La ML, nu este recomandată utilizarea concomitentă cu eliglustat a inhibitorilor moderați ai CYP3A.

La ML, este necesară prudență în cazul utilizării inhibitorilor slabi ai CYP3A (de exemplu amlodipină, cilostazol, fluvoxamină, goldenseal, izoniazidă, ranitidină, ranolazină).

#### *Inhibitori ai CYP2D6 utilizați simultan cu inhibitori ai CYP3A*

##### *La MI și MR:*

Pentru administrarea eliglustat în doze de 84 mg, de două ori pe zi, la pacienți care nu sunt metabolizatori lenți, se anticipează că utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP2D6 și a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A crește de până la 17 ori valoarea  $C_{max}$  și, respectiv, de 25 ori valoarea  $ASC_{0-12}$ . La MI și MR, este contraindicată administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A.

Produsele pe bază de grepfrut conțin una sau mai multe substanțe care inhibă CYP3A și pot crește concentrațiile plasmatice ale eliglustat. Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut.

#### Medicamente care pot scădea expunerea la eliglustat

##### *Inductori puternici ai CYP3A*

După administrarea repetată a eliglustat în doze de 127 mg, de două ori pe zi, la pacienți care nu sunt metabolizatori lenți, adăugarea rifampicinei (un inductor puternic al CYP3A, precum și al transportorului de eflux glicoproteina P), administrată repetat în doză de 600 mg, o dată pe zi, a determinat o scădere de aproximativ 85% a expunerii la eliglustat. După administrarea repetată de eliglustat în doze de 84 mg, de două ori pe zi, la pacienți care sunt metabolizatori lenți, adăugarea rifampicinei, administrată repetat în doză de 600 mg, o dată pe zi, a determinat o scădere de aproximativ 95% a expunerii la eliglustat. La MI, MR și ML, nu este recomandată utilizarea unui inductor puternic al CYP3A (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutină și sunătoare) împreună cu eliglustat.

#### Medicamente la care eliglustat poate crește expunerea

##### *Substraturi ale glicoproteinei P*

După administrarea unei doze unice de 0,25 mg digoxină, un substrat al glicoproteinei P, administrarea concomitentă de eliglustat în doze de 127 mg, de două ori pe zi, a determinat o creștere de 1,7 ori a valorii  $C_{max}$  și, respectiv, de 1,5 ori a valorii  $ASC_{0-ultima\ concentrație\ cuantificabilă}$  pentru digoxină. Pot fi necesare doze mai mici de medicamente care sunt substraturi ale glicoproteinei P (de exemplu digoxină, colchicină, dabigatran, fenitoină, pravastatin).

##### *Substraturi ale CYP2D6*

După administrarea unei doze unice de 50 mg metoprolol, un substrat al CYP2D6, administrarea concomitentă de eliglustat în doze repetate de 127 mg, de două ori pe zi, a determinat o creștere de 1,5 ori a valorii  $C_{max}$  și, respectiv, de 2,1 ori a valorii  $ASC$  pentru metoprolol. Pot fi necesare doze mai mici de medicamente care sunt substraturi ale CYP2D6. Acestea includ anumite antidepressiv (antidepressiv triciclice, de exemplu nortriptilină, amitriptilină, imipramină și desipramină), fenotiazine, dextrometorfan și atomoxetină.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea eliglstat la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Cerdelga în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eliglstat/ metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția eliglstat în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Cerdelga, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### Fertilitatea

La șobolan, s-au observat efecte asupra testiculului și inhibarea reversibilă a spermatogenezei (vezi pct. 5.3).

Nu se cunoaște relevanța acestor rezultate pentru om.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Cerdelga poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, la pacienții care prezintă amețea după administrarea acestuia.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecvent raportată reacție adversă la eliglstat este dispepsia, raportată la aproximativ 6% dintre pacienții incluși în studii clinice cumulate, și la 10,5% (pentru ambele cohorte) dintre pacienții copii și adolescenți din studiul ELIKIDS. Per total, profilul de siguranță al eliglstat la pacienții copii și adolescenți observat în contextul dezvoltării clinice a fost în concordanță cu profilul de siguranță stabilit la adulți.

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență [(foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ )]. Reacțiile adverse din studii clinice desfășurate pe perioade îndelungate, raportate la minimum 4 pacienți sunt prezentate în Tabelul 4. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 4: Lista tabelară a reacțiilor adverse**

Aparate, sisteme și organe	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*, amețea*, disgeuzie
Tulburări cardiace	Palpitații
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Iritație faringiană, tuse
Tulburări gastrointestinale	Dispepsie, durere în etajul abdominal superior*, diaree*, greață, constipație, durere abdominală*, boală de reflux gastroesofagian, distensie abdominală*, gastrită, disfagie, vărsături*, xerostomie, flatulență
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Xerodermie, urticarie*
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului	Artralgie, dureri la nivelul extremităților*,



conjunctiv	dorsalgie*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate

\* În studiul pivot, placebo-controlat, incidența reacției adverse a fost egală sau mai mare pentru placebo decât pentru eliglstat.

### Copii și adolescenți

În studiul ELIKIDS la copii și adolescenți, Cohorta 1 (eliglstat în monoterapie), cele mai frecvente reacții adverse au fost dispepsia (9,8%) și pielea uscată (3,6%). În Cohorta 2 (terapie asociată eliglstat/imiglucereză), cele mai frecvente reacții adverse au fost cefaleea, dispepsia, gastrita și fatigabilitatea (fiecare manifestată la 16,7% (1/6) dintre pacienți). Din cei 57 de pacienți înrolați, 53 (93%, 48/51 în Cohorta 1) au prezentat cel puțin un eveniment advers determinat de tratament (TEAE), fără diferențe semnificative în funcție de grupa de vârstă, sex sau tip de BG. Niciun pacient nu a întrerupt definitiv tratamentul din cauza TEAE.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În cadrul unui studiu de fază I pentru stabilirea dozei, efectuat la subiecți sănătoși, a apărut cea mai mare concentrație plasmatică de eliglstat observată până în prezent, la un subiect care a luat o doză echivalentă cu doza recomandată pentru pacienții cu BG1, multiplicată de aproximativ 21 de ori. La momentul înregistrării celei mai mari concentrații plasmatice (de 59 ori mai mare decât în condiții terapeutice normale), subiectul a prezentat amețea asociată cu dezechilibru, hipotensiune arterială, bradicardie, greață și vărsături.

În eventualitatea unui supradozaj acut, pacientul trebuie monitorizat atent și trebuie să i se administreze tratament simptomatic și de susținere.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, diferite produse pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX10

#### Mecanism de acțiune

Eliglstat este un inhibitor puternic și specific al glucozilceramid-sintetazei, care acționează ca terapie de reducere a substratului (TRS) în BG1. Obiectivul TRS este reducerea vitezei de sinteză a substratului principal, glucozilceramida (GL-1), pentru a echivala viteza sa diminuată de catabolism la pacienții cu BG1, prevenind astfel acumularea glucozilceramidei și ameliorând manifestările clinice.

#### Efecte farmacodinamice

În studiile clinice efectuate la pacienți netratați anterior pentru BG1, valorile concentrației plasmatice a GL-1 au fost crescute la majoritatea acestor pacienți și au scăzut după tratamentul cu eliglstat. În plus, în cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți cu BG1 stabiliți cu terapie de substituție enzimatică (TSE) (de exemplu, care au atins deja obiectivele terapeutice cu TSE înainte de inițierea

tratamentului cu eliglstat), valorile concentrației plasmatice a GL-1 au fost normale la cei mai mulți pacienți și au scăzut după tratamentul cu eliglstat.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Schemele recomandate ale dozelor (vezi pct. 4.2) se bazează pe modele fie ale datelor de FC/FD obținute din schemele de stabilire treptată a dozei, utilizate în studiile clinice la MI și MR, fie ale datelor de FC fiziologică la ML.

#### *Studiu pivot cu eliglstat la pacienții netratați anterior pentru BG1 – Studiul 02507(ENGAGE)*

Studiul 02507 a fost un studiu clinic multicentric, placebo-controlat, dublu-orb, randomizat, efectuat la 40 de pacienți cu BG1. În grupul la care s-a administrat eliglstat, 3 (15%) pacienți au fost tratați cu o doză inițială de 42 mg eliglstat de două ori pe zi în perioada analizei primare cu durată de 9 luni, iar 17 (85%) pacienți au fost tratați cu o doză care a fost crescută treptat până la 84 mg de două ori pe zi, pe baza concentrației plasmatice minime.

**Tabelul 5: Modificare de la momentul inițial până în luna a 9-a (perioada analizei primare), la pacienți cu BG1 care nu au fost tratați anterior și care au fost tratați cu eliglstat în studiul 02507**

		Placebo (n=20) <sup>a</sup>	Eliglstat (n=20) <sup>a</sup>	Diferență (Eliglstat – Placebo) [ÎI 95%]	Valoarea p <sup>b</sup>
Modificare procentuală a volumului splinei MN (%) (criteriu final principal de evaluare)		2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	<0,0001
Modificare absolută a valorii hemoglobinei (g/dl) (criteriu final secundar de evaluare)	(g/dl)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
	(mmol/l)	-0,34	0,43	0,76 [0,35;1,17]	
Modificare procentuală a volumului ficatului MN (%) (criteriu final secundar de evaluare)		1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Modificare procentuală a numărului de trombocite (%) (criteriu final secundar de evaluare)		-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	<0,0001

MN = Multipli ai valorii normale, ÎI = Interval de încredere

<sup>a</sup> La momentul inițial, volumele medii ale splinei au fost 12,5 MN și, respectiv, de 13,9 MN pentru grupurile la care s-a administrat placebo și, respectiv, eliglstat, iar volumele medii ale ficatului au fost 1,4 MN pentru ambele grupuri. Valorile medii ale hemoglobinei au fost de 12,8 g/dl (7,954 mmol/l) și, respectiv, de 12,1 g/dl (7,51 mmol/l), iar numărul de trombocite a fost de  $78,5 \times 10^9/l$  și, respectiv, de  $75,1 \times 10^9/l$ .

<sup>b</sup> Estimările și valorile p se bazează pe un model ANCOVA.

\* Toți pacienții au trecut la tratamentul cu eliglstat după luna 9 în cadrul studiului.

În timpul perioadei de tratament deschis de lungă durată cu eliglstat (etapa de extensie a studiului), toți pacienții cu date complete care au continuat tratamentul cu eliglstat au prezentat îmbunătățiri suplimentare pe tot parcursul etapei de extensie. Rezultatele (modificarea față de valoarea inițială) obținute după 18 luni, 30 de luni și 4,5 ani de expunere la tratamentul cu eliglstat din perspectiva următoarelor criterii finale de evaluare au fost: modificarea absolută a valorilor hemoglobinei 1,1 g/dl (1,03) [0,68 mmol/, (0,64); n=39], 1,4 g/dl (0,93) [0,87 mmol/l (0,58); n=35] și 1,4 g/dl (1,31) [0,87 mmol/, (0,81); n=12]; creșterea medie a numărului de trombocite ( $mm^3$ ) 58,5% (40,57%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35] și 86,8% (54,20%) [n=12]; scăderea medie a volumului splinei (MN) 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32] și 65,6% (7,43%) [n=13], precum și scăderea medie a volumului ficatului (MN) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32] și 23,4% (10,59%) [n=13].

*Rezultate clinice de lungă durată la pacienții cu BG1, care nu au fost tratați anterior – studiul 304*

Studiul 304 a fost un studiu multicentric, deschis, cu un singur braț, efectuat cu eliglusterat la 26 de pacienți dintre care 19 au finalizat 4 ani de tratament. Dintre acești pacienți 15 (79%) au fost tratați cu o doză crescută treptat până la 84 mg eliglusterat, administrată de două ori pe zi; 4 (21%) pacienți au continuat tratamentul cu 42 mg de două ori pe zi.

În studiu, 18 pacienți au finalizat 8 ani de tratament. Din cei 18 pacienți un pacient (6%) a beneficiat de o creștere ulterioară a dozei până la 127 mg administrat de două ori pe zi; 14 (78%) pacienți au continuat tratamentul cu eliglusterat 84 mg, administrat de două ori pe zi; 3 (17%) pacienți au continuat tratamentul cu 42 mg, administrat de două ori pe zi. În anul 8, pentru 16 pacienți s-a efectuat o analiză a criteriului final de evaluare a eficacității tratamentului.

Eliglusterat a demonstrat îmbunătățiri susținute ale volumelor organelor și ale parametrilor hematologici în timpul perioadei de tratament cu durată de 8 ani (vezi Tabelul 6).

**Tabelul 6: Modificare de la momentul inițial până în al 8-lea an, în studiul 304**

		N	Valoarea inițială (medie)	Modificare față de valoarea inițială (medie)	Deviație standard
Volumul splinei (MN)		15	17,34	-67,9%	17,11
Valoarea hemoglobinei	(g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
	(mmol/l)		7,04	1,29	1,09
Volumul ficatului (MN)		15	1,60	-31,0%	13,51
Număr de trombocite ( $\times 10^9/l$ )		16	67,53	109,8%	114,73

MN = Multipli ai valorii normale

*Studiul pivot efectuat cu eliglusterat la pacienți cu BG1, care au schimbat tratamentul de la TSE – studiul 02607 (ENCORE)*

Studiul 02607 a fost un studiu clinic multicentric, de non-inferioritate, controlat cu tratament activ, deschis, randomizat, efectuat la 159 de pacienți stabili anterior cu TSE. În grupul la care s-a administrat eliglusterat, 34 (32%) de pacienți au fost tratați cu o doză crescută treptat până la 84 mg eliglusterat de două ori pe zi și 51 (48%) de pacienți cu până la 127 mg de două ori pe zi în timpul perioadei de analiză primară cu durată de 12 luni, iar 21 (20%) de pacienți au continuat să fie tratați cu 42 mg de două ori pe zi.

Pe baza datelor agregate obținute pentru toate dozele evaluate în acest studiu, eliglusterat a întrunit criteriul stabilit pentru acest studiu, de a fi declarat non-inferior imiglucerazei în a menține pacientul stabil. După 12 luni de tratament, procentul de pacienți care au întrunit criteriul final principal compus de evaluare (compus din toate cele patru componente menționate în Tabelul 7) a fost de 84,8% [interval de încredere 95% 76,2% - 91,3%] pentru grupul tratat cu eliglusterat, comparativ cu 93,6% [interval de încredere 95% 82,5% - 98,7%], pentru grupul tratat cu imiglucerază. Dintre pacienții care nu au întrunit criteriile de stabilitate pentru fiecare componentă în parte, 12 din 15 pacienți tratați cu eliglusterat și 3 din 3 pacienți tratați cu imiglucerază s-au menținut în obiectivele terapeutice pentru BG1.

Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic între grupuri pentru niciunul dintre cei patru parametri individuali ai bolii (vezi Tabelul 7).

**Tabelul 7: Modificări față de la momentul inițial la luna a 12-a (perioada de analiză primară) la pacienții cu BG1 care au trecut la tratamentul cu eliglustat, în studiul 02607**

		Imiglucerază (N=47)** Medie [ÎÎ 95%]	Eliglustat (N=99) Medie [ÎÎ 95%]
Volumul splinei			
Procent de pacienți cu volum stabil al splinei* <sup>a</sup>		100%	95,8%
Modificare procentuală a volumului splinei MN (%) <sup>*</sup>		-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Valoarea hemoglobinei			
Procent de pacienți cu valoare stabilă a hemoglobinei <sup>a</sup>		100%	94,9%
Modificare absolută a valorii hemoglobinei	(g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
	(mmol/l)	0,024 [-0,099; 0,14]	-0,13 [-0,22; 0,043]
Volumul ficatului			
Procent de pacienți cu volum stabil al ficatului <sup>a</sup>		93,6%	96,0%
Modificare procentuală a volumului ficatului MN (%)		3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Număr de trombocite			
Procent de pacienți cu număr stabil de trombocite <sup>a</sup>		100%	92,9%
Modificare procentuală a numărului de trombocite (%)		2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = Multipli ai valorii normale, ÎÎ = interval de încredere

\* Sunt excluși pacienții cu splenectomie totală.

\*\* Toți pacienții au trecut la tratamentul cu eliglustat după 52 săptămâni

<sup>a</sup> Criteriile de stabilitate bazate pe modificările de la momentul inițial până la 12 luni: o scădere a valorii hemoglobinei  $\leq 1,5$  g/dl (0,93 mmol/l), o scădere a numărului de trombocite  $\leq 25\%$ , o creștere a volumului ficatului  $\leq 20\%$  și o creștere a volumului splinei  $\leq 25\%$ .

Numărul total de pacienți (N)= Populația *per protocol*

În timpul perioadei de tratament deschis, de lungă durată cu eliglustat (etapa de extensie), procentul de pacienți cu date complete, care au întrunit criteriul final compus de evaluare a stabilității s-a menținut la 84,6% după 2 ani, la 84,4% (n=109) după 3 ani și la 91,1% (n=45) după 4 ani. În etapa de extensie, majoritatea cazurilor de întrerupere a tratamentului au fost determinate de trecerea la administrarea produsului comercial, începând cu anul 3. Parametrii de boală individuali care constau în volumul splinei, volumul ficatului, valorile hemoglobinei și numărul de trombocite au rămas stabili pe parcursul celor 4 ani (vezi Tabelul 8).

**Tabelul 8: Modificări de la luna a 12-a (perioada de analiză primară) până la luna 48 în cazul pacienților cu boală Gaucher de tip 1 aflați în perioada de tratament de lungă durată cu eliglustat, în studiul 02607**

		Anul 2		Anul 3		Anul 4	
		Imiglucerază /Eliglustat <sup>a</sup> Medie [Î 95%]	Eliglustat <sup>b</sup> Medie [Î 95%]	Imiglucerază /Eliglustat <sup>a</sup> Medie [Î 95%]	Eliglustat <sup>b</sup> Medie [Î 95%]	Imiglucerază /Eliglustat <sup>a</sup> Medie [Î 95%]	Eliglustat <sup>b</sup> Medie [Î 95%]
Pacienți la începutul anului (N)		51	101	46	98	42	96
Pacienți la finalul anului (N)		46	98	42	96	21	44
Pacienți cu date disponibile (N)		39	97	16	93	3	42
<b>Volumul splinei</b>							
Pacienți cu volum stabil al splinei (%)*		31/33 (93,9) [0,798, 0,993]	69/72 (95,8) [0,883, 0,991]	12/12 (100,0) [0,735, 1,000]	65/68 (95,6) [0,876, 0,991]	2/2 (100,0) [0,158, 1,000]	28/30 (93,3) [0,779, 0,992]
Modificarea volumului splinei MN (%)*		-3,946[-8,80, 0,91]	-6,814[-10,61, -3,02]	-10,267[-20,12, -0,42]	-7,126[-11,70, -2,55]	-27,530[-89,28, 34,22]	-13,945[-20,61, -7,28]
<b>Valoarea hemoglobinei</b>							
Pacienți cu valoare stabilă a hemoglobinei (%)		38/39 (97,4) [0,865, 0,999]	95/97 (97,9) [0,927, 0,997]	16/16 (100,0) [0,794, 1,000]	90/93 (96,8) [0,909, 0,993]	3/3 (100,0) (0,292, 1,000)	42/42 (100,0) [0,916, 1,000]
Modificarea valorii hemoglobinei față de momentul initial	(g/dl)	0,034[-0,31, 0,38]	-0,112[-0,26, 0,04]	0,363[-0,01, 0,74]	-0,103[-0,27, 0,07]	0,383[-1,62, 2,39]	0,290[0,06, 0,53]
	(mmol/l)	0,021[-0,19, -0,24]	-0,077[-0,16, -0,025]	0,23[-0,006;-0,46]	-0,064[-0,17; 0,043]	0,24 [-1,01; 1,48]	0,18 [0,0374; -0,33]
<b>Volumul ficatului</b>							
Pacienți cu volum stabil al ficatului (%)		38/39 (97,4) (0,865, 0,999)	94/97 (96,9) (0,912, 0,994)	15/16 (93,8) [0,698, 0,998]	87/93 (93,5) (0,865, 0,976)	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	40/42 (95,2) [0,838, 0,994]
Modificarea volumului ficatului față de momentul initial MN (%)		0,080[-3,02, 3,18]	2,486[0,50, 4,47]	-4,908[-11,53, 1,71]	3,018[0,52, 5,52]	-14,410[-61,25, 32,43]	-1,503[-5,27, 2,26]
<b>Numărul de trombocite</b>							
Pacienți cu număr stabil de trombocite (%)		33/39 (84,6) [0,695, 0,941]	92/97 (94,8) [0,884, 0,983]	13/16 (81,3) [0,544, 0,960]	87/93 (93,5) [0,865, 0,976]	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	40/42 (95,2) [0,838, 0,994]
Modificarea numărului de trombocite (%)		-0,363[-6,60, 5,88]	2,216[-1,31, 5,74]	0,719[-8,20, 9,63]	5,403[1,28, 9,52]	-0,163[-35,97, 35,64]	7,501[1,01, 13,99]
<b>Criteriu final compus de evaluare a stabilității</b>							
Pacienți stabili pe tratamentul cu eliglustat (%)		30/39 (76,9) [0,607, 0,889]	85/97 (87,6) [0,794, 0,934]	12/16 (75,0) [0,476, 0,927]	80/93 (86,0) [0,773, 0,923]	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	38/42 (90,5) [0,774, 0,973]

MN = Multipli ai valorii normale, Î = interval de încredere

\* Excluce pacienții cu splenectomie totală.

<sup>a</sup> Imiglucerază/Eliglustat – Randomizați initial la imiglucerază

<sup>b</sup> Eliglustat - Randomizați inițial la eliglustat

## Experiență clinică la ML sau MUR prin intermediul CYP2D6

Experiența privind tratamentul cu eliglустat la pacienții care sunt ML sau MUR este limitată. În perioadele de analiză primară din cele trei studii clinice, au fost tratați cu eliglустat un total de 5 ML și 5 MUR. Toți pacienții ML au fost tratați cu eliglустat administrat în doză de 42 mg de două ori pe zi, iar patru dintre acești pacienți (80%) au prezentat un răspuns clinic adecvat. Majoritatea MUR (80%) au fost tratați cu o doză crescută treptat până la 127 mg eliglустat, administrată de două ori pe zi, dintre care toți au prezentat un răspuns clinic adecvat. Pacientul MUR care a fost tratat cu o doză de 84 mg, administrată de două ori pe zi, nu a prezentat un răspuns adecvat.

La pacienții care sunt ML, expunerile anticipate pentru doza de 84 mg eliglустat, administrată o dată pe zi, sunt de așteptat să fie similare cu expunerile observate la MI prin intermediul CYP2D6, pentru doza de 84 mg eliglустat, administrată de două ori pe zi. Este posibil ca pacienții care sunt MUR să nu atingă concentrații adecvate pentru a obține efect terapeutic. Nu se pot face recomandări privind dozele pentru MUR.

## Efecte asupra patologiei sistemului osos scheletic

După 9 luni de tratament în cadrul studiului 02507, infiltrarea măduvei osoase cu celule Gaucher, determinată cu ajutorul scorului de infiltrare a măduvei osoase (Bone Marrow Burden, BMB) evaluat prin IRM la nivelul coloanei lombare și femurului) a scăzut în medie cu 1,1 puncte la pacienții tratați cu eliglустat (n=19) comparativ cu absența modificării în cazul pacienților care au primit placebo (n=20). Cinci pacienți tratați cu eliglустat (26%) au obținut o scădere de cel puțin 2 puncte a scorului BMB total.

După 18 luni și 30 de luni de tratament cu Cerdelga, scorul BMB a scăzut în medie cu 2,2 puncte (n=18) și respectiv 2,7 puncte (n=15) în cazul pacienților randomizați inițial la eliglустat comparativ cu o scădere medie de 1 punct (n=20) și 0,8 puncte (n=16) în cazul pacienților randomizați inițial la placebo.

După 18 luni de tratament cu eliglустat în etapa de extensie deschisă, scorul T mediu (DS) al densității minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei vertebrale lombare a crescut de la -1,14 (1,0118) la momentul inițial (n=34) la -0,918 (1,1601) (n=33) în intervalul valorilor normale. După 30 de luni și 4,5 ani de tratament, scorul T a crescut în continuare la -0,722 (1,1250) (n=27) și respectiv -0,533 (0,8031) (n=9).

Rezultatele studiului 304 indică faptul că ameliorarea patologiei scheletice se menține sau continuă să se îmbunătățească în timpul a cel puțin 8 ani de tratament cu eliglустat.

În studiul 02607, scorurile T și Z care măsoară densitatea masei osoase a coloanei vertebrale lombare și a femurului s-au menținut în cadrul intervalului valorilor normale la pacienții tratați cu eliglустat, timp de până la 4 ani.

## Evaluare electrocardiografică

Nu s-au observat efecte semnificative din punct de vedere clinic de prelungire a intervalului QTc pentru eliglустat, administrat în doze unice de până la 675 mg.

Intervalul QT corectat pentru frecvența cardiacă prin metoda Fridericia (QTcF) a fost evaluat în cadrul unui studiu cu doză unică, randomizat, încrucișat, controlat cu placebo și cu tratament activ (moxifloxacină 400 mg), efectuat la 47 de subiecți sănătoși. În cadrul acestui studiu cu capacitate demonstrată de a depista efecte minore, limita superioară a intervalului de încredere 95% unidirecțional pentru cel mai mare interval QTcF ajustat față de placebo și corectat în raport cu valoarea inițială a fost sub 10 msec, limita de interes din punct de vedere reglementar. Deși nu a existat niciun efect aparent asupra frecvenței cardiace, în cazul modificării intervalelor PR, QRS și QTc față de momentul inițial, modificare corectată în raport cu placebo, au fost observate creșteri legate de concentrație. Pe baza modelelor de tip FC/FD, este de așteptat ca valori ale concentrației plasmatice a eliglустat de 11 ori mai mari decât valoarea  $C_{max}$  anticipată la om să provoace creșteri

medii (limita superioară a intervalului de încredere 95%) ale intervalelor PR, QRS și QTcF de 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) și, respectiv, de 12,3 (14,2) msec.

### Vârșnici

În studiile clinice au fost înrolați un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 ani (n=10) și peste. Nu au fost observate diferențe semnificative între profilurile de eficacitate și siguranță observate la pacienții vârstnici față de cei mai tineri.

### Copii și adolescenți

#### *Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani)*

Studiul EFC13738 (ELIKIDS) este un studiu multicentric, de fază 3, deschis, cu două cohorte, în desfășurare, pentru evaluarea siguranței și farmacocineticii (FC) eliglstat în monoterapie (Cohorta 1) sau în asociere cu imiglucereză (Cohorta 2) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani, cu BG1 și BG3. Cohorta 1 a înrolat pacienți cu BG1 și BG3 cărora li s-a administrat TSE timp de cel puțin 24 de luni și care au atins obiective terapeutice prespecificate în ceea ce privește valoarea hemoglobinei (vârste cuprinse între 2 și < 12 ani:  $\geq 11,0$  g/dl (6,827 mmol/l); pentru vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani:  $\geq 11,0$  g/dl (6,827 mmol/l) pentru femei și  $\geq 12,0$  g/dl (7,452 mmol/l) pentru bărbați), număr de trombocite ( $\geq 100000/\text{mm}^3$ ), și volumul splinei ( $< 10,0$  MN) și volumul ficatului ( $< 1,5$  MN), și nu au avut boală pulmonară asociată bolii Gaucher, boală severă a oaselor, sau trombocitopenie persistentă. Cohorta 2 a înrolat pacienți cu BG1 și BG3 care, în pofida tratamentului continuu cu TSE timp de  $\geq 36$  luni, prezentau cel puțin o manifestare clinică severă a BG (de exemplu boală pulmonară, boală osoasă simptomatică sau trombocitopenie persistentă).

Au existat 51 pacienți în Cohorta 1 (n=46 BG1 și n=5 BG3) și 6 în Cohorta 2 (n=3 BG1 și n=3 BG3). Pacienților li s-a administrat doza conform fenotipului prezis CPY2D6 (MR, MI, ML) și categoriei de greutate, cu o potențială creștere a dozei din cauza creșterii greutății corporale și a expunerii farmacocinetice mai scăzute (pe baza rezultatelor analizelor farmacocinetice individuale și subgrupurilor). În studiu nu a fost înrolat niciun pacient sub 15 kg la momentul inițial. În timpul perioadei de 52 de săptămâni, 28 de pacienți (49,2%) au prezentat cel puțin o creștere a dozei.

Profilul de siguranță al eliglstat observat în acest studiu este în concordanță cu profilul de siguranță al eliglstat la adulți și nu au fost identificate reacții adverse noi (vezi pct. 4.8).

Principalele criterii de evaluare a eficacității pentru Cohorta 1 au inclus modificarea față de momentul inițial până la 52 de săptămâni (perioada de analiză primară) pentru hemoglobină (g/dl), trombocite (%), volumul splinei (%) și volumul ficatului (%). Majoritatea pacienților din studiu (96%) tratați cu eliglstat în monoterapie și-au menținut parametrii clinici asociați cu boala Gaucher (Tabelul 9) în limitele obiectivelor terapeutice prespecificate pentru intrarea în studiu. Dintre cei trei pacienți cu vârsta sub 6 ani tratați cu eliglstat în monoterapie, doi au trecut la imiglucereză. Din 51 de pacienți, 47 din Cohorta 1 au fost menținuți în monoterapie cu eliglstat pe parcursul a 52 de săptămâni.

Patru pacienți (n=2 BG1, n=2 BG3) au necesitat trecerea la imiglucereză din cauza scăderii parametrilor clinici asociați cu boala Gaucher. Dintre cei 4 pacienți, unul (BG3) a întrerupt studiul și 3 au început tratamentul de urgență. În plus, unul dintre cei 3 pacienți (BG1) care au inițiat terapia de salvare s-a retras din studiu în timpul perioadei de analiză primară.

Dintre cei cinci pacienți cu BG3 tratați cu eliglstat în monoterapie, unul a întrerupt studiul din cauza COVID-19 și 2 pacienți s-au calificat pentru terapia de urgență; dintre cei doi care s-au calificat pentru terapia de urgență, unul a întrerupt studiul și celălalt a finalizat PAP în terapia de urgență, așa cum s-a menționat mai sus. Datele privind eficacitatea eliglstatului în monoterapie la copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani (n=3) și cu BG3 (n=5) sunt limitate; nu se poate trage nicio concluzie semnificativă clinic.

Criteriul principal de evaluare a eficacității pentru pacienții din Cohorta 2 a fost procentul de pacienți cu îmbunătățire a manifestărilor severe (evidențelor severe) care au făcut ca pacientul să fie eligibil

pentru includere în Cohorta 2 după 52 de săptămâni de tratament. Pentru eficacitatea terapiei combinate, 4 din 6 pacienți nu au îndeplinit criteriul final principal; nu se poate trage nicio concluzie cu privire la utilizarea terapiei combinate la copii și adolescenți.

**Tabelul 9 Modificări de la momentul inițial până la 52 de săptămâni (perioada de analiză primară) la pacienții cu BG tratați cu eliglustat în monoterapie (Cohorta 1) în studiul EFC13738**

Vârsta (ani) [n]	Parametri clinici asociați cu boala Gaucher	Media (SD) la momentul inițial	Media (SD) în săptămâna 52	Modificare medie (SD)
2 to < 6 [n = 3]	Valoarea hemoglobinei (g/dl) (mmol/l)	12,5 (0,76) 7,61 (0,47)	11,93 (0,60) 7,41 (0,37)	-0,32 g/dl (0,20) -0,25 mmol/l (0,01)
BG1: n = 2 BG3: n = 1	Număr de trombocite (x10 <sup>9</sup> /L)	261,50 (59,33)	229,33 (90,97)	-12,19% (26,05)
	Volumul splinei (MN)	3,84 (1,37)	5,61 (2,56)	42,12% (16,64)
	Volumul ficatului (MN)	1,22 (0,27)	1,43 (0,02)	21,23% (26,97)
6 to < 12 [n = 15]	Valoarea hemoglobinei (g/dl) (mmol/L)	13,70 (1,17) 8,51 (0,73)	13,21 (1,22) 8,2 (0,76)	-0,49 g/dl (1,17) -0,3 mmol/L (0,73)
BG1: n = 14 BG3: n = 1	Număr de trombocite (x10 <sup>9</sup> /l)	216,40 (51,80)	231,73 (71,62)	7,25% (20,50)
	Volumul splinei (MN)	3,01 (0,86)	2,93 (0,82)	0,11% (19,52)
	Volumul ficatului (MN)	1,02 (0,20)	1,03 (0,16)	2,22% (13,86)
12 to < 18 [n = 33]	Valoarea hemoglobinei (g/dl) (mmol/l)	13,75 (0,97) 8,54 (0,60)	13,37 (1,20) 8,3 (0,75)	-0,38 g/dl (1,01) -0,24 mmol/l (0,63)
BG1: n = 30 BG3: n = 3	Număr de trombocite (x10 <sup>9</sup> /l)	210,64 (49,73)	177,11 (50,92)	-14,36% (20,67)
	Volumul splinei (MN)	3,48 (1,78)	3,41 (1,65)	1,79% (26,11)
	Volumul ficatului (MN)	0,93 (0,16)	0,92 (0,18)	-1,47% (10,39)

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu eliglustat la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala Gaucher de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Perioada mediană pentru a atinge concentrații plasmatice maxime este cuprinsă între 1,5 și 6 ore de la administrarea dozei, cu o biodisponibilitate orală scăzută (<5%), din cauza metabolizării semnificative la primul pasaj hepatic. Eliglustat este un substrat al transportorului de eflux al gp P. Alimentele nu au un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii eliglustat. După administrarea repetată a unor doze de 84 mg eliglustat, de două ori pe zi, la non-metabolizatori lenți și o dată pe zi la metabolizatori lenți, starea de echilibru a fost atinsă după 4 zile, în condițiile unui indice de acumulare cu valori triple sau mai mici.

### Distribuție

Eliglustat se leagă în proporție moderată de proteinele plasmatice umane (76 - 83%) și se distribuie, în principal, în plasmă. După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție a fost de 816 l, ceea ce sugerează o distribuție largă în țesuturi la om. Studiile non-clinice au demonstrat o distribuție largă a eliglustat în țesuturi, inclusiv în măduva osoasă.

### Metabolizare



Eliglustat este metabolizat extensiv, cu un clearance crescut, în special de către CYP2D6 și, într-o proporție mai mică, de către CYP3A4. Căile metabolice principale ale eliglustat implică oxidarea secvențială a radicalului de octanoil, urmată de oxidarea radicalului 2,3-dihidro-1,4-benzodioxan, sau o combinație a celor două căi, care determină obținerea mai multor metaboliți oxidativi.

### Eliminare

După administrarea orală, cea mai mare parte a dozei administrate se excretă în urină (41,8%) și fecale (51,4%), în principal sub formă de metaboliți. După administrarea intravenoasă, clearance-ul corporal total al eliglustat a fost de 86 l/oră. După administrarea orală repetată a unor doze de 84 mg eliglustat, de două ori pe zi, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al eliglustat este de aproximativ 4-7 ore la non-ML și 9 ore la ML.

### Caracteristici pentru grupe specifice de pacienți

#### *Fenotip CYP2D6*

Analiza farmacocinetică populațională evidențiază faptul că fenotipul CYP2D6 prezis pe baza genotipului este cel mai important factor care afectează variabilitatea farmacocineticii. Persoanele cu un fenotip prezis de metabolizator lent prin intermediul CYP2D6 (aproximativ 5 - 10% din populație) prezintă concentrații de eliglustat mai mari decât metabolizatorii intermediari sau rapizi prin intermediul CYP2D6.

#### *Sex, greutate corporală, vârstă și rasă*

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, sexul, greutatea corporală, vârsta și rasa au avut un impact limitat sau nu au avut niciun impact asupra farmacocineticii eliglustat.

#### *Copii și adolescenți*

La pacienții copii și adolescenți tratați cu scheme de tratament în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 4.2), expunerile la starea de echilibru ( $C_{max}$  și ASC) au fost comparabile și în limitele observate la pacienții adulți.

#### *Insuficiență hepatică:*

Efectele insuficienței hepatice ușoare și moderate au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază 1 cu doză unică. După administrarea unei singure doze de 84 mg, valorile  $C_{max}$  și ASC pentru eliglustat au fost de 1,2 ori și de 1,2 ori mai mari la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență hepatică ușoară și de 2,8 ori și de 5,2 ori mai mari la MR prin intermediul CYP2D6 cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu MR prin intermediul CYP2D6 sănătoși.

După administrarea repetată a unei doze de eliglustat 84 mg de două ori pe zi, valorile prezise ale  $C_{max}$  și  $ASC_{0-12}$  sunt de 2,4 ori și de 2,9 ori mai mari la MR prin intermediul CYP2D6 cu insuficiență hepatică ușoară și de 6,4 ori și de 8,9 ori mai mari la MR prin intermediul CYP2D6 cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu MR prin intermediul CYP2D6 sănătoși.

După administrarea repetată a unei doze de eliglustat 84 mg o dată pe zi, valorile prezise ale  $C_{max}$  și  $AUC_{0-24}$  sunt de 3,1 și de 3,2 ori mai mari la MR prin intermediul CYP2D6 cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu MR prin intermediul CYP2D6 sănătoși la care se administrează eliglustat 84 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Expunerea la starea de echilibru farmacocinetic nu a putut fi prezisă la MI și la ML prin intermediul CYP2D6, cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, ca urmare a faptului că există date limitate sau nu există date privind administrarea în doză unică. Efectul insuficienței hepatice severe nu a fost studiat la subiecți cu fenotip CYP2D6 (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

#### *Insuficiență renală:*

Efectul insuficienței renale severe a fost evaluat în cadrul unui studiu de fază I cu doză unică. După administrarea unei singure doze de 84 mg, valorile  $C_{max}$  și ASC pentru eliglustat au fost similare la MR prin intermediul CYP2D6 cu insuficiență renală severă și la MR prin intermediul CYP2D6 sănătoși.

Au fost disponibile date limitate sau nu au fost disponibile date la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și la MI sau la ML prin intermediul CYP2D6, cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Principalele organe țintă pentru eliglustat în cadrul studiilor de toxicologie sunt tractul gastro-intestinal, organele limfoide, ficatul - doar la șobolan, și aparatul reproducător - doar la șobolanul mascul. Efectele eliglustat în cadrul studiilor de toxicologie au fost reversibile și nu a existat nicio dovadă de toxicitate întârziată sau recurentă. În cadrul studiilor cu administrare cronică efectuate la șobolan și câine, valorile limitelor de siguranță au variat între 8 ori și 15 ori pentru expunerea plasmatică totală și între 1 și 2 ori pentru expunerile plasmatice la medicamentul nelegat (fracția liberă).

Eliglustat nu a avut efecte asupra funcțiilor sistemului nervos central (SNC) sau aparatului respirator. În studii non-clinice, s-au observat efecte cardiace dependente de concentrație: inhibarea canalelor ionice cardiace la om, inclusiv a canalelor de potasiu, sodiu și calciu, la concentrații mai mari sau egale cu de 7 ori valoarea  $C_{max}$  prezisă la om; efecte mediate de canalele ionice de sodiu, în cadrul unui studiu al electrofiziologiei fibrelor Purkinje de câine, efectuat *ex-vivo* (valori duble față de  $C_{max}$  plasmatică prezisă pentru fracția liberă a medicamentului la om); și prelungirea intervalelor QRS și PR, în cadrul unor studii de telemetrie efectuate la câine și de conducere cardiacă efectuate la câinele anesteziat, cu efecte observate la concentrații de 14 ori mai mari decât valoarea prezisă a  $C_{max}$  plasmatice totale la om, sau de 2 ori mai mari decât valoarea prezisă a  $C_{max}$  pentru fracția liberă a medicamentului la om.

Eliglustat nu a fost mutagen în cadrul unei baterii standard de teste de genotoxicitate și nu a arătat niciun potențial carcinogen în testele biologice standard efectuate pe durata vieții la șoarece și șobolan. În cadrul studiilor privind carcinogenitatea, valorile expunerii la eliglustat au fost de aproximativ 4 și 3 ori mai mari la șoarece și, respectiv, la șobolan decât valoarea prezisă medie a expunerii plasmatice totale la om sau mai mari cu un factor de multiplicare mai mic de 1 decât expunerea plasmatică la fracția liberă a medicamentului.

Nu au fost observate efecte asupra parametrilor spermei la șobolanul mascul matur, pentru doze non-toxice la nivel sistemic. La șobolan, a fost observată inhibarea reversibilă a spermatogenezei, în cazul unor expuneri la eliglustat de 10 ori mai mari decât valoarea prezisă a expunerii la om pe baza ASC, în condițiile administrării unei doze toxice la nivel sistemic. În cadrul unor studii de toxicitate, cu doze repetate, au fost observate degenerarea epiteliului seminifer și hipoplazia segmentară a testiculului pentru expuneri de 10 ori mai mari decât valoarea prezisă a expunerii la om pe baza ASC.

La șobolan, a fost observată traversarea placentei de către eliglustat și metaboliții săi. La 2 ore și la 24 de ore după administrarea dozei, 0,034% și, respectiv, 0,013 % din doza marcată a fost depistată în țesutul fetal.

La șobolan, în cazul administrării unor doze toxice pentru mamă, feteșii au prezentat o incidență mai mare de apariție a dilatărilor la nivelul ventriculilor cerebrali, a unui număr anormal de coaste sau vertebre lombare, iar mai multe oase au prezentat osificare deficitară. Dezvoltarea embriofetală la șobolan și iepure nu a fost afectată pentru expuneri până la cea relevantă din punct de vedere clinic (pe baza ASC).

Un studiu privind alăptarea, efectuat la șobolan, a arătat că 0,23% din doza marcată a trecut la pui în perioada de 24 ore de la administrarea dozei, ceea ce indică excreția în lapte a eliglustat și/sau a metaboliților săi.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Capsula conține

Celuloză microcristalină (E460)

Lactoză monohidrat

Hipromeloză 15 mPa.S, 2910

Dibehenat de glicerol

#### Învelișul capsulei

##### *Capsule 21 mg*

Gelatină (E441)

Silicat de aluminiu și potasiu (E555)

Dioxid de titan (E171)

##### *Capsule 84 mg*

Gelatină

Silicat de aluminiu și potasiu (E555)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Indigotină (E132)

#### Cerneala de inscripționare

Șerlac

Oxid negru de fer (E172)

Propilenglicol (E1520)

Soluție de amoniac, concentrată (E527)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Cerdelga 21 mg capsule

2 ani

Cerdelga 84 mg capsule

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din PETG/COC.PETG/PCTFE-aluminiu

#### Cerdelga 21 mg capsule

Fiecare blister conține 14 capsule.

Fiecare cutie conține 56 capsule.

Mărime de ambalaj: 56 capsule în 4 blistere a câte 14 capsule fiecare.

#### Cerdelga 84 mg capsule

Fiecare blister tip portofel conține 14 capsule.

Fiecare cutie conține 14, 56 sau 196 capsule.

Mărime de ambalaj: 14 capsule în 1 blister tip portofel, 56 capsule în 4 blistere tip portofel a câte 14 capsule fiecare sau 196 capsule în 14 blistere tip portofel a câte 14 capsule fiecare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Țările de Jos

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Cerdelga 21 mg capsule

EU/1/14/974/004 56 capsule

Cerdelga 84 mg capsule

EU/1/14/974/001 56 capsule

EU/1/14/974/002 196 capsule

EU/1/14/974/003 14 capsule

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 ianuarie 2015

Data ultimei reautorizări: 16 decembrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Cerdelga 21 mg capsule  
Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
Bourgoin Jallieu  
38300  
Franța

Cerdelga 84 mg capsule  
Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Franța

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de începerea comercializării Cerdelga în fiecare Stat Membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să agreeze conținutul și formatul programului educațional, inclusiv căile de comunicare, modul de distribuire și orice alte aspecte ale programului, cu Autoritatea Națională Competentă.

Programul educațional are ca scop reducerea la minimum a motivelor de îngrijorare specifice privind siguranța.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare Stat Membru în care se comercializează Cerdelga, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății, pentru care se anticipează că vor prescrie Cerdelga, le este asigurat accesul la/ li se furnizează materiale educaționale pentru medici.

1. Materiale educaționale pentru medici:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului
- Ghidul pentru medicii prescriptori
- Cardul pacientului

**Ghidul pentru medicii prescriptori** trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Cerdelga este indicat pentru tratamentul de lungă durată la pacienți adulți cu boală Gaucher de tip 1 (BG1). Cerdelga este indicat, de asemenea, la copii și adolescenți cu BG1 cu vârsta de 6 ani și peste, cu o greutate corporală minimă de 15 kg, care sunt stabili sub terapie de substituție enzimatică (TSE) și care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR).
- Înainte de inițierea tratamentului cu Cerdelga, trebuie efectuată genotiparea CYP2D6 a pacienților, pentru determinarea tipului de metabolizator prin intermediul CYP2D6. Cerdelga este indicat la pacienții care sunt ML, MI sau MR prin intermediul CYP2D6.
- Pentru pacienții adulți: la pacienții care sunt MI sau MR prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, administrată de două ori pe zi. La pacienții care sunt ML, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, administrată o dată pe zi.
- Pentru pacienții copii și adolescenți: la pacienții care sunt MI, MR sau ML prin intermediul CYP2D6 doza recomandată este următoarea:

Greutate	CYP2D6 MR și MI	CYP2D6 ML
≥ 50 kg	84 mg de două ori pe zi	84 mg o dată pe zi
25 până la < 50 kg	84 mg de două ori pe zi	42 mg o dată pe zi
≥15 până la < 25 kg	42 mg de două ori pe zi	21 mg o dată pe zi

- Pacienții trebuie informați că trebuie să evite consumul de grepfrut sau suc de grepfrut.
- Administrarea eliglustat este contraindicată la pacienții care sunt MI sau MR prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un

inhibitor puternic sau moderat al CYP3A. De asemenea, administrarea eliglstat este contraindicată la pacienții care sunt ML prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic al CYP3A. Utilizarea eliglstat în aceste situații determină concentrații plasmatice semnificativ crescute de eliglstat. Acest fapt poate provoca creșteri ușoare ale intervalelor PR, QRS și QTc.

- Utilizarea eliglstat împreună cu inductori puternici ai CYP3A scade semnificativ expunerea la eliglstat, ceea ce poate diminua eficacitatea terapeutică; prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă. Utilizarea eliglstat împreună cu un inhibitor moderat al CYP3A nu este recomandată la metabolizatorii lenți (ML).
- Se recomandă administrarea unei doze de eliglstat 84 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu un inhibitor CYP2D6 puternic la MI și MR.
- Se recomandă prudență în cazul utilizării inhibitorilor moderați ai CYP2D6 la MI și la MR. Se recomandă prudență în cazul utilizării inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A la MI și la MR. Se recomandă prudență în cazul utilizării inhibitorilor slabi ai CYP3A la ML.
- Cerdelga este contraindicat la MR prin intermediul CYP2D6 cu insuficiență hepatică severă. Cerdelga este contraindicat la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, la care se administrează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6.
- Trebuie avută în vedere administrarea unei doze de eliglstat 84 mg o dată pe zi la MR prin intermediul CYP2D6 cu insuficiență hepatică ușoară, la care se administrează un inhibitor slab al CYP2D6 sau un inhibitor puternic, moderat sau slab al CYP3A.
- Cerdelga nu se recomandă la MI sau ML prin intermediul CYP2D6, cu insuficiență hepatică de orice grad.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare Stat Membru în care se comercializează Cerdelga, tuturor pacienților/apartinătorilor care se preconizează că vor utiliza Cerdelga le este furnizat un pachet de informare.

## 2. Pachetul de informare conține

- Prospectul
- Cardul pacientului

Cardul pacientului trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- Acest pacient utilizează eliglstat (Cerdelga) pentru tratamentul bolii Gaucher de tip 1.
- Eliglstat nu trebuie utilizat concomitent cu medicamente care pot influența enzimele ficatului care joacă un rol în metabolizarea eliglstat. În plus, calitatea funcției hepatice sau renale a pacientului poate influența metabolizarea eliglstat.
- Utilizarea eliglstat împreună cu astfel de medicamente sau la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală poate, fie să diminueze eficacitatea eliglstat, fie să crească valorile eliglstat în sângele pacientului.

Informații pentru pacient/apartinători:

- Adresați-vă întotdeauna medicului care v-a prescris eliglstat înainte de a începe să utilizați alte medicamente.



- Nu consumați produse din grepfrut.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Pentru a investiga siguranța de lungă durată a administrării eliglstat la pacienții cărora li se prescrie eliglstat, DAPP trebuie să creeze un sub-registru la registrul pentru boala Gaucher <i>International Collaborative Gaucher Group</i> (ICGG), pentru a colecta date privind siguranța, în conformitate cu protocolul aprobat.	Q3 2025

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cerdelga 21 mg capsule  
eliglustat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține eliglustat 21 mg (sub formă de tartrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule

56 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Țările de Jos

**12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/974/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cerdelga 21 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cerdelga 84 mg capsule  
eliglustat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține eliglustat 84 mg (sub formă de tartrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule

14 capsule  
56 capsule  
196 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Țările de Jos

**12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cerdelga 84 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****AMBALAJ INTERMEDIAR PENTRU UN BLISTER: CUTIE TIP PORTOFEL****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cerdelga 84 mg capsule  
eliglustat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține eliglustat 84 mg (sub formă de tartrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

Apăsați în jos (1) în timp ce trageți blisterul (2).

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**



**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Țările de Jos

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cerdelga 84 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cerdelga 21 mg capsule  
eliglustat

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi B.V.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER / PORTOFEL**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cerdelga 84 mg capsule  
eliglustat

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi B.V.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

**Cerdelga 21 mg capsule**

**Cerdelga 84 mg capsule**

eliglustat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Cerdelga și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cerdelga
3. Cum să luați Cerdelga
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cerdelga
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Cerdelga și pentru ce se utilizează**

Cerdelga conține substanța activă eliglustat și este utilizat pentru tratamentul de lungă durată la pacienți adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutate de cel puțin 15 kg, cu boala Gaucher de tip 1.

Cerdelga pentru utilizare la copii este destinat acelor copii a căror boală este ținută sub control prin terapie de substituție enzimatică. Medicul va determina dacă Cerdelga este adecvat pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră înainte să începeți să îl luați, printr-un test de laborator obișnuit.

Boala Gaucher de tip 1 este o afecțiune rară, ereditară, în care o substanță denumită glucozilceramidă nu este metabolizată eficient de organismul dumneavoastră. În consecință, glucozilceramida se acumulează în splina, ficatul și oasele dumneavoastră. Acumularea sa împiedică funcționarea corectă a acestor organe. Cerdelga conține substanța activă eliglustat, care scade producția de glucozilceramidă, prevenind astfel acumularea acesteia. La rândul său, acest lucru ajută organele afectate să funcționeze mai bine.

Viteza de metabolizare a acestui medicament diferă de la persoană la persoană. În consecință, cantitatea de medicament din sânge poate diferi de la pacient la pacient, ceea ce poate influența modul în care un pacient răspunde la tratament. Cerdelga este destinată administrării la pacienți ai căror organism metabolizează acest medicament cu o viteză normală (cunoscute ca metabolizatori intermediari sau metabolizatori rapizi) sau cu viteză mică (cunoscute ca metabolizatori lenți).

Boala Gaucher de tip 1 este o afecțiune pe care o veți avea toată viața și trebuie să continuați să luați acest medicament așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră, pentru a obține cele mai mari beneficii din administrarea acestui medicament.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cerdelga

### Nu luați Cerdelga

- Dacă sunteți alergic la eliglstat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă sunteți un metabolizator intermediar sau rapid și luați medicamente cunoscute ca inhibitori puternici sau moderați ai CYP2D6 (de exemplu chinidină și terbinafină) împreună cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (de exemplu eritromicină și itraconazol). Asocierea dintre aceste medicamente va influența capacitatea organismului dumneavoastră de a metaboliza Cerdelga și acest fapt poate duce la concentrații mai mari ale substanței active în sânge (vezi pct. „Cerdelga împreună cu alte medicamente”, pentru o listă extinsă de medicamente).
- Dacă sunteți un metabolizator lent și luați medicamente cunoscute ca inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu itraconazol). Astfel de medicamente vor influența capacitatea organismului dumneavoastră de a metaboliza Cerdelga și acest fapt poate duce la concentrații mai mari ale substanței active în sânge (vezi pct. „Cerdelga împreună cu alte medicamente”, pentru o listă extinsă de medicamente).
- Dacă sunteți un metabolizator rapid și aveți funcția ficatului scăzută sever.
- Dacă sunteți un metabolizator rapid și aveți funcția ficatului scăzută ușor sau moderat și utilizați un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Cerdelga, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- sunteți tratat în prezent sau urmează să începeți un tratament cu oricare dintre medicamentele enumerate la pct. „*Cerdelga împreună cu alte medicamente*”.
- ați avut infarct miocardic sau aveți insuficiență cardiacă.
- aveți un ritm lent al bătailor inimii.
- aveți un ritm al bătailor inimii neregulat sau anormal, inclusiv o afecțiune cardiacă denumită sindrom de interval QT prelungit.
- aveți orice alte probleme cu inima.
- luați un medicament antiaritmie (utilizat pentru tratarea bătailor neregulate ale inimii), precum chinidină, amiodaronă sau sotalol.
- sunteți un metabolizator rapid și aveți funcția ficatului scăzută moderat.
- sunteți un metabolizator intermediar sau lent și aveți funcția ficatului scăzută, oricare este gradul de scădere.
- sunteți un metabolizator intermediar sau lent și aveți funcția rinichiului scăzută.
- sunteți un pacient cu boală renală în stadiu terminal (BRST).

### Copii și adolescenți

Cerdelga nu este destinat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 6 ani sau cu greutatea sub 15 kg.

### Cerdelga împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### Medicamente care atunci când sunt administrate concomitent nu trebuie luate împreună cu Cerdelga

Cerdelga nu trebuie utilizat împreună cu anumite tipuri de medicamente. Aceste medicamente pot influența capacitatea organismului dumneavoastră de a metaboliza Cerdelga și acest fapt poate duce la concentrații mai mari de Cerdelga în sânge. Aceste medicamente sunt cunoscute ca inhibitori puternici sau moderați ai CYP2D6 și inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A. În aceste categorii sunt incluse multe medicamente, iar efectele pot fi diferite de la persoană la persoană, în funcție de modul în care organismul dumneavoastră metabolizează Cerdelga. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră despre aceste medicamente înainte de a începe să luați Cerdelga. Medicul dumneavoastră va stabili ce medicamente puteți utiliza în funcție de cât de repede metabolizează organismul dumneavoastră eliglstatul.

### Medicamente care pot crește concentrația de Cerdelga din sânge, cum sunt:

- paroxetină, fluoxetină, fluvoxamină, duloxetină, bupropionă, moclobemidă – **medicamente antidepressive** (utilizate în tratarea depresiei)
- dronedaronă, chinidină, verapamil – **medicamente antiaritmice** (utilizate în tratarea bătailor neregulate ale inimii)
- ciprofloxacina, claritromicină, eritromicină, telitromicină – **medicamente antibiotice** (utilizate în tratarea infecțiilor)
- terbinafină, itraconazol, fluconazol, posaconazol, voriconazol – **medicamente antifungice** (utilizate în tratarea infecțiilor cu ciuperci)
- mirabegron – utilizat în tratarea hiperactivității vezicii urinare
- cinacalcet – **medicament calcimimetic** (utilizat la unii pacienți care efectuează ședințe de dializă și în anumite tipuri de cancer)
- atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – **medicamente antiretrovirale** (utilizate în tratarea infecției cu HIV)
- cobicistat – utilizat pentru a ameliora efectele antiretroviralilor (utilizate în tratarea infecției cu HIV)
- aprepitant – **medicament antiemetic** (utilizat pentru diminuarea vărsăturilor)
- diltiazem – **medicament antihipertensiv** (utilizat pentru creșterea fluxului sanguin și scăderea frecvenței bătailor inimii)
- conivaptan – **medicament diuretic** (utilizat pentru creșterea concentrațiilor scăzute de sodiu în sânge)
- boceprevir, telaprevir – **medicament antiviral** (utilizat în tratarea hepatitei C)
- imatinib – **medicament anticanceros** (utilizat în tratarea cancerului)
- amlodipină, ranolazină – utilizate în tratarea anginei pectorale
- cilostazol – utilizat în tratarea durerilor sub formă de crampe de la nivelul picioarelor, care apar când mergeți, fiind provocate de circulația insuficientă a sângelui la nivelul picioarelor
- izoniazidă – utilizată în tratarea tuberculozei
- cimetidină, ranitidină – **medicamente antiacide** (utilizate în tratarea indigestiei)
- goldenseal – (cunoscut și sub denumirea de *Hydrastis canadensis*) un preparat pe bază de plante care se obține fără prescripție medicală, utilizat pentru ușurarea digestiei.

### Medicamente care pot scădea concentrația de Cerdelga din sânge:

- rifampicină, rifabutină – **medicamente antibiotice** (utilizate în tratarea infecțiilor)
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină – **antiepileptice** (utilizate în tratarea epilepsiei și a convulsiilor)
- sunătoare – (cunoscută și sub denumirea de *Hypericum perforatum*) un preparat pe bază de plante eliberat fără prescripție medicală, utilizat pentru tratarea **depresiei** și a altor afecțiuni.

### Cerdelga poate crește concentrația următoarelor tipuri de medicamente în sânge:

- dabigatran – **medicament anticoagulant** (utilizat pentru subțierea sângelui)
- fenitoină – **medicament antiepileptic** (utilizat în tratarea epilepsiei și a convulsiilor)
- nortriptilină, amitriptilină, imipramină, desipramină – **medicamente antidepressive** (utilizate în tratarea depresiei)
- fenotiazine – **medicamente antipsihotice** (utilizate în tratarea schizofreniei și psihozei)
- digoxină – utilizată în tratarea **insuficienței cardiace și a fibrilației atriale**
- colchicină – utilizată în tratarea **gutei**
- metoprolol – utilizat pentru **scăderea tensiunii arteriale și/sau a frecvenței bătailor inimii**
- dextrometorfan – **medicament pentru tuse**
- atomoxetină – utilizată în tratarea **tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD)**
- pravastatină – utilizată pentru **scăderea valorilor colesterolului și prevenirea afecțiunilor inimii**.

### Cerdelga împreună cu alimente și băuturi

Evitați consumul de grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece poate crește concentrația de Cerdelga în

sângele dumneavoastră.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă spuneți medicului dumneavoastră; acesta va discuta cu dumneavoastră dacă puteți lua acest medicament în timpul sarcinii.

La animale, s-a demonstrat că substanța activă din acest medicament trece în cantități foarte mici în laptele matern. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu acest medicament. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Nu se cunosc efecte asupra fertilității la doze normale.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Cerdelga poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje la pacienții care prezintă amețală după administrare.

### **Cerdelga conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Cerdelga**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cerdelga este disponibil în 2 concentrații diferite. Capsulele care conțin 84 mg eliglstat sunt de culoare albastru-verzui și alb, iar capsulele care conțin 21 mg eliglstat sunt de culoare complet albă. Când administrați acest medicament copilului dumneavoastră, vă rugăm să vă asigurați că acesta ia doza corectă.

Cerdelga va fi utilizată pe cale orală la copii care pot înghiți capsula intactă.

Capsulele de Cerdelga trebuie luate întregi cu apă în fiecare zi la aceeași oră. Medicamentul fi luat cu sau fără alimente. Pacienții care își iau doza zilnică împărțită în două administrări pe zi, trebuie să ia o capsulă dimineața și o capsulă seara.

Nu deschideți, nu zdrobiți, nu dizolvați și nu mestecați capsula înainte de a o înghiți. Dacă nu puteți să înghițiți capsula întreagă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Amestecarea conținutului capsulei (pulbere de eliglstat) cu alimente sau băuturi nu a fost studiată.

### **Doza recomandată pentru adulți:**

#### **Dacă sunteți metabolizator intermediar sau metabolizator rapid:**

Înghițiți o capsulă de 84 mg întreagă, de două ori pe zi, cu apă. Puteți lua medicamentul cu sau fără alimente. Luați o capsulă dimineața și o capsulă seara.

#### **Dacă sunteți metabolizator lent:**

Înghițiți o capsulă de 84 mg întreagă, o dată pe zi, cu apă. Puteți lua medicamentul cu sau fără alimente. Luați o capsulă în fiecare zi, în același moment al zilei.

### **Doza recomandată pentru copii:**

Cantitatea din acest medicament pe care o ia copilul dumneavoastră depinde de greutatea sa corporală și de modul în care metabolizează medicamentul. Medicul va stabili acest lucru înainte de începerea tratamentului.



Greutate	Dacă copilul dumneavoastră este <u>metabolizator intermediar sau metabolizator rapid</u>	Dacă copilul dumneavoastră este <u>metabolizator lent</u>
La sau peste 50 kg	O capsulă de 84 mg (albastru-verzui și alb) de două ori pe zi	O capsulă de 84 mg (albastru-verzui de și alb) o dată pe zi
25 kg până la mai puțin de 50 kg	O capsulă de 84 mg (albastru-verzui și alb) de două ori pe zi	Două capsule de 21 mg (albe) o dată pe zi
15 kg până la mai puțin de 25 kg	Două capsule de 21 mg (albe) de două ori pe zi	O capsulă de 21 mg (albă) o dată pe zi

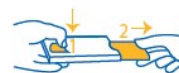
Continuați să luați Cerdelga în fiecare zi, pentru cât timp vă spune medicul dumneavoastră.

#### Cum se scoate capsula de 21 mg

Rupeți folia care acoperă capsula cu degetul mare sau degetul arătător și împingeți capsula afară.

#### Cum se scoate blisterul din cutia tip portofel pentru capsula de 84 mg

În timp ce apăsați cu degetul mare și arătătorul la un capăt al cutiei tip portofel (1), trageți ușor blisterul în afară, pentru a deschide cutia tip portofel (2).



#### Dacă luați mai mult Cerdelga decât trebuie

Dacă luați mai multe capsule decât vi s-a spus, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să aveți amețea, asociată cu pierderea echilibrului, bătăi lente ale inimii, greață, vărsături și senzație de leșin.

#### Dacă uitați să luați Cerdelga

Luați următoarea capsulă la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### Dacă încetați să luați Cerdelga

Nu încetați să luați Cerdelga fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Durere de cap
- Amețeli
- Modificare a simțului gustativ (disgeuzie)
- Palpitații
- Iritație în gât
- Tuse
- Arsuri la stomac (dispepsie)
- Durere de stomac (durere în partea superioară a abdomenului)
- Diaree
- Senzație de rău (greață)
- Constipație
- Durere abdominală
- Reflux acid (reflux gastroesofagian)

- Balonare (distensie abdominală)
- Inflamație la stomac (gastrită)
- Dificultate la înghițire (disfagie)
- Vărsături
- Uscăciune la nivelul gurii
- Gaze (flatulență)
- Uscăciune la nivelul pielii
- Pete pe piele în relief (urticarie)
- Dureri articulare (artralgii)
- Durere la nivelul brațelor, picioarelor sau spatelui
- Oboseală (fatigabilitate).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Cerdelga**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, cutia tip portofel și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Cerdelga**

Substanța activă este eliglустat (sub formă de tartrat).

Cerdelga 21 mg capsule

Fiecare capsulă conține eliglустat 21 mg.

Celelalte componente sunt:

- În capsulă: celuloză microcristalină (E460), lactoză monohidrat (vezi pct. 2, la „Cerdelga conține lactoză”), hipromeloză 15 mPa.S, 2910 și dibehenat de glicerol.
- În învelișul capsulei: gelatină (E441), silicat de aluminiu și potasiu (E555), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172).
- În cerneala de inscripționare: șerlac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol (E1520) și soluție de amoniac, concentrată (E527).

Cerdelga 84 mg capsule

Fiecare capsulă conține eliglустat 84 mg.

Celelalte componente sunt:

- În capsulă: celuloză microcristalină (E460), lactoză monohidrat (vezi pct. 2, la „Cerdelga conține lactoză”), hipromeloză și dibehenat de glicerol.
- În învelișul capsulei: gelatină (E441), silicat de aluminiu și potasiu (E555), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172) și indigotină (E132).
- În cerneala de inscripționare: șerlac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol (E1520) și soluție de amoniac, concentrată (E527).

### **Cum arată Cerdelga și conținutul ambalajului**

Cerdelga 21 mg capsule

Capsulele de Cerdelga 21 mg au un capac opac de culoare alb perlat și corp opac de culoare albă perlat, imprimate cu „GZ04” cu cerneală neagră pe capsulă.

Mărime de ambalaj: cutie cu 56 capsule în 4 blistere a câte 14 capsule fiecare.

Cerdelga 84 mg capsule

Capsulele de Cerdelga 84 mg au un capac opac de culoare albastru-verzui perlat și corp opac de culoare albă perlat, imprimate cu „GZ02” cu cerneală neagră pe capsulă.

Mărimi de ambalaj: 14 capsule în blister tip portofel, în cutie cu 56 capsule în 4 blistere tip portofel a câte 14 capsule fiecare sau 196 capsule în 14 blistere tip portofel a câte 14 capsule fiecare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Țările de Jos

### **Fabricantul**

Cerdelga 21 mg capsule  
Patheon Franța  
40 Boulevard de Champaret  
Bourgoin Jallieu  
38300  
Franța

Cerdelga 84 mg capsule  
Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Franța

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

Genzyme Ireland Ltd  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536 389

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Acest prospect a fost revizuit în .**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.