

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cerdelga 84 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 84,4 mg de eliglustato (sob a forma de tartarato).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 106 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsula com tampa opaca azul esverdeada pérola com corpo opaco branco pérola com “GZ02” impresso a preto no corpo da cápsula. O tamanho da cápsula é o “tamanho 2” (dimensões 18,0 x 6,4 mm).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cerdelga é indicado para o tratamento de longo prazo de doentes adultos com doença de Gaucher de tipo 1 (DG1), que são metabolizadores fracos (MF), metabolizadores intermédios (MI) ou metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Cerdelga deve ser iniciada e supervisionada por um médico com conhecimento no tratamento da doença de Gaucher.

Posologia

A dose recomendada é de 84 mg de eliglustato duas vezes por dia em metabolizadores intermédios (MI) e metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6. A dose recomendada é de 84 mg de eliglustato uma vez por dia, em metabolizadores fracos (MF) para a enzima CYP2D6.

Dose esquecida

Se for omitida uma dose, a dose prescrita deverá ser tomada na hora programada da toma seguinte; a dose seguinte não deve ser tomada em duplicado.

Populações especiais

Metabolizadores ultrarrápidos (MUR) e metabolizadores indeterminados da CYP2D6.

Eliglustato não deve ser utilizado em doentes que sejam metabolizadores ultra rápidos (MUR) ou indeterminados para a enzima CYP2D6 (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático

Eliglustato está contraindicado em metabolizadores extensivos (MEs) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C) (ver secções 4.3 e 5.2).

Eliglustato não é recomendado em metabolizadores extensivos (MEs) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático moderado (Child-Pugh classe B) (ver secções 4.3 e 5.2).

Nos metabolizadores extensivos (MEs) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A), não é necessário ajuste da dose e a dose recomendada é de 84 mg de eliglustato duas vezes ao dia.

Eliglustato não é recomendado em metabolizadores intermédios (MIs) ou fracos (MFs) para a enzima CYP2D6 com qualquer grau de compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2)

Eliglustato está contraindicado em metabolizadores extensivos (MEs) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático ligeiro ou moderado a tomar um inibidor moderado ou forte da enzima CYP2D6 (ver secções 4.3 e 5.2).

Nos metabolizadores extensivos (MEs) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático ligeiro, a tomar um inibidor fraco da CYP2D6 ou um inibidor potente, moderado ou fraco da CYP3A, deve ser considerada uma dose de 84 mg de eliglustato uma vez por dia (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose nos metabolizadores extensivos (MEs) para a CYP2D6 com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, sendo a dose recomendada 84 mg de eliglustato duas vezes ao dia (ver secções 4.4 e 5.2).

Eliglustato não é recomendado nos MEs para a enzima CYP2D6 com doença renal crónica terminal (DRCT) (ver secções 4.4 e 5.2).

O eliglustato não é recomendado nos metabolizadores intermédios (MIs) ou fracos (MFs) para a enzima CYP2D6 com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave ou com DRCT (ver secções 4.4 e 5.2).

Idosos

Existe uma experiência limitada no tratamento de idosos com eliglustato. Os dados indicam que não é necessário ajuste posológico (ver secções 5.1 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Cerdelga em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Cerdelga destina-se a ser tomado por via oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras, de preferência com água, e não devem ser esmagadas, dissolvidas ou abertas.

As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos. O consumo de toranja ou sumo de toranja deve ser evitado (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes que são metabolizadores intermédios (MI) ou extensivos (ME) para a enzima CYP2D6 a tomar um inibidor potente ou moderado da CYP2D6 concomitantemente com um inibidor potente ou moderado da CYP3A e doentes que são metabolizadores fracos (MF) para a enzima CYP2D6 a tomar um inibidor potente da CYP3A. A utilização de Cerdelga nestas condições resulta em concentrações

plasmáticas do eliglustato substancialmente elevadas (ver secção 4.4 e 4.5).

Devido a concentrações plasmáticas de eliglustato significativamente elevadas, o Cerdelga está contraindicado nos metabolizadores extensivos (MEs) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático grave e nos metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático ligeiro ou moderado a tomar um inibidor forte ou moderado da CYP2D6 (ver secções 4.2 e 5.2).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Início da terapêutica: genotipagem da CYP2D6

Antes do início do tratamento com Cerdelga, deve ser efetuada a genotipagem dos doentes quanto à CYP2D6 para se determinar o respetivo perfil de metabolizador para a enzima CYP2D6 (ver secção 4.2, Populações especiais).

Interações medicamentosas

Cerdelga é contraindicado em doentes que são metabolizadores intermédios (MI) ou extensivos (ME) para a enzima CYP2D6 a tomar um inibidor potente ou moderado da CYP2D6 concomitantemente com um inibidor potente ou moderado da CYP3A e doentes que são metabolizadores fracos (MF) para a enzima CYP2D6 a tomar um inibidor potente da CYP3A (ver secção 4.3).

Para a utilização de eliglustato com um inibidor potente ou moderado da CYP2D6 ou da CYP3A, ver secção 4.5.

A utilização de eliglustato com indutores potentes da CYP3A reduz substancialmente a exposição ao eliglustato, o que pode reduzir a efetividade terapêutica do eliglustato; por conseguinte, não se recomenda a administração concomitante (ver secção 4.5).

Doentes com cardiopatias preexistentes

A utilização de eliglustato em doentes com cardiopatias preexistentes não foi estudada durante os ensaios clínicos. Uma vez que é de prever que o eliglustato cause aumentos ligeiros nos intervalos do ECG em concentrações plasmáticas substancialmente elevadas, a utilização de eliglustato deve ser evitada em doentes com cardiopatias (insuficiência cardíaca congestiva, enfarte agudo do miocárdio recente, bradicardia, bloqueio cardíaco, arritmia ventricular), síndrome de QT longo e em associação com medicamentos antiarrítmicos de Classe IA (p. ex., quinidina) e de Classe III (p. ex., amiodarona, sotalol).

Doentes com compromisso hepático

Estão disponíveis dados limitados em metabolizadores extensivos (MEs) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático moderado. Não é recomendada a utilização de eliglustato nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Os dados são limitados ou inexistentes em metabolizadores intermédios (MIs) ou metabolizadores fracos (MFs) para a enzima CYP2D6 com qualquer grau de compromisso hepático. Não é recomendada a utilização de eliglustato nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

O uso concomitante de eliglustato com inibidores de CYP2D6 ou da CYP3A4 em metabolizadores extensivos (MEs) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático ligeiro pode resultar em elevação adicional das concentrações plasmáticas de eliglustato, com a magnitude do efeito dependente da enzima inibida e da potência do inibidor. Nos metabolizadores extensivos (MEs) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático ligeiro, a tomar um inibidor fraco da CYP2D6 ou um inibidor potente, moderado ou fraco da CYP3A, deve ser considerada uma dose de 84 mg uma vez por dia (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes com compromisso renal

Os dados são limitados ou inexistentes em metabolizadores extensivos (MEs), metabolizadores intermédios (MIs) ou metabolizadores fracos (MFs) para a enzima CYP2D6 com DRCT e em metabolizadores intermédios (MIs) ou metabolizadores fracos (MFs) para a enzima CYP2D6 com

compromisso renal ligeiro, moderado ou grave; não é recomendada a utilização de eliglustato nesses doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Monitorização da resposta clínica

Após 9 meses de tratamento (ver secção 5.1), alguns doentes sem terapêutica prévia apresentaram uma redução inferior a 20% de volume do baço (resultados subóptimos). Para estes doentes, deve ser considerada monitorização de melhoria adicional, ou uma modalidade alternativa de tratamento.

Para doentes com doença estável, que mudam de terapêutica de substituição enzimática para eliglustato, deve monitorizar-se a progressão a todos os domínios da doença (por exemplo, após 6 meses com monitorização regular daí para a frente), para avaliar a estabilização da doença. Para doentes individuais, com uma resposta subótima, deve ser considerado o reinício de terapêutica de substituição enzimática ou uma modalidade alternativa de tratamento.

Lactose

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou mal absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O eliglustato é metabolizado principalmente pela CYP2D6 e, em menor extensão, pela CYP3A4. A administração concomitante de substâncias que afetam a atividade da CYP2D6 ou da CYP3A4 pode alterar as concentrações plasmáticas do eliglustato. O eliglustato é um inibidor da gp-P e da CYP2D6 *in vitro*; a administração concomitante do eliglustato e de substâncias que são substratos da gp-P e da CYP2D6 pode aumentar a concentração plasmática dessas substâncias.

A lista de substâncias referidas na secção 4.5 não é uma lista exaustiva e para potenciais interações medicamentosas com eliglustato, o prescriptor é aconselhado a confirmar potenciais interações no RCM de todos os outros medicamentos prescritos.

Agentes que podem aumentar a exposição ao eliglustato

Cerdelga é contraindicado em doentes que são metabolizadores intermédios (MI) ou extensivos (ME) para a enzima CYP2D6 a tomar um inibidor potente ou moderado da CYP2D6 concomitantemente com um inibidor potente ou moderado da CYP3A, e em doentes que são metabolizadores fracos (MF) para a enzima CYP2D6 a tomar um inibidor potente da CYP3A (ver secção 4.3). A utilização de Cerdelga nestas condições resulta em concentrações plasmáticas do eliglustato substancialmente elevadas.

Inibidores da CYP2D6

Em metabolizadores intermédios (MI) e extensivos (ME):

Após doses repetidas de 84 mg de eliglustato duas vezes por dia em doentes não-MF, a administração concomitante de doses repetidas de 30 mg de paroxetina, um inibidor potente da CYP2D6, uma vez por dia resultou num aumento da C_{max} e da AUC_{0-12} do eliglustato de 7,3 e 8,9 vezes, respetivamente. Em MI e ME, deve ser considerada a dose de 84 mg de eliglustato uma vez por dia quando se utiliza concomitantemente com um inibidor potente da CYP2D6 (p. ex., paroxetina, fluoxetina, quinidina, bupropiona).

Para uma dosagem de 84 mg duas vezes por dia em doentes não-MF, é de prever que a utilização concomitante de inibidores moderados da CYP2D6 (p. ex., duloxetina, terbinafina, moclobemida, mirabegrom, cinacalcet, dronedarona) iria aumentar aproximadamente até 4 vezes a exposição ao eliglustato. Em MI e ME, deve proceder-se com cuidado relativamente aos inibidores moderados da CYP2D6.

Em metabolizadores extensivos (MEs) com compromisso hepático ligeiro ou moderado: ver secções 4.2, 4.3 e 4.4.

Em metabolizadores extensivos (MEs) com compromisso hepático grave: ver secções 4.2 e 4.3

Inibidores da CYP3A

Em metabolizadores intermédios (MI) e extensivos (ME):

Após doses repetidas de 84 mg de eliglustato duas vezes por dia em doentes não-MF, a administração concomitante de doses repetidas de 400 mg de cetoconazol, um inibidor potente da CYP3A, uma vez por dia, resultou num aumento da C_{max} e da AUC_{0-12} do eliglustato, de 3,8 e 4,3 vezes, respetivamente; serão de esperar efeitos semelhantes com outros inibidores potentes da CYP3A (p. ex., claritromicina, cetoconazol, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromicina, conivaptan, boceprevir). Em MI e ME, deve proceder-se com cuidado relativamente aos inibidores potentes da CYP3A.

Para uma dosagem de 84 mg duas vezes por dia com eliglustato em doentes não-MFs, é de prever que a utilização concomitante de inibidores moderados da CYP3A (p. ex., eritromicina, ciprofloxacina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina) iria aumentar aproximadamente até 3 vezes a exposição ao eliglustato. Em MIs e MEs, deve proceder-se com cuidado relativamente aos inibidores moderados da CYP3A.

Em metabolizadores extensivos (MEs) com compromisso hepático ligeiro: ver secções 4.2. e 4.4
Em metabolizadores extensivos (MEs) com compromisso hepático moderado ou grave: ver secções 4.2 e 4.3.

Em metabolizadores fracos (MF):

Para uma dosagem de 84 mg uma vez por dia com eliglustato em MF, é de prever que a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A (p. ex., cetoconazol, claritromicina, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromicina, conivaptan, boceprevir) iria aumentar a C_{max} e a AUC_{0-24} do eliglustato, em 4,3 e 6,2 vezes, respetivamente. É contraindicada a utilização de inibidores potentes da CYP3A em MF.

Para uma dosagem de 84 mg uma vez por dia com eliglustato em MF, é de prever que a utilização concomitante de inibidores moderados da CYP3A (p. ex., eritromicina, ciprofloxacina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina) iria aumentar a C_{max} e a AUC_{0-24} do eliglustato em 2,4 e 3,0 vezes, respetivamente. É contraindicada a utilização de inibidores moderados da CYP3A em MF.

Em MF, deve proceder-se com cuidado relativamente aos inibidores fracos da CYP3A (por exemplo, amlodipina, cilostazol, fluvoxamina, *goldenseal (Hydrastis Canadensis)*, isoniazida, ranitidina, ranolazina).

Inibidores da CYP2D6 utilizados em simultâneo com inibidores da CYP3A

Em metabolizadores intermédios (MI) e metabolizadores extensivos (ME):

Para uma dosagem de 84 mg duas vezes por dia com eliglustato em doentes não-MF, é de prever que a utilização concomitante de inibidores fortes ou moderados da CYP2D6 e de inibidores fortes ou moderados da CYP3A iria aumentar a C_{max} e a AUC_{0-12} , até 17 e 25 vezes, respetivamente. Em MI e ME, é contraindicada a utilização de inibidores potentes ou moderados da CYP2D6 concomitantemente com inibidores potentes ou moderados da CYP3A.

Os produtos à base de toranja contêm um ou mais componentes que inibem a CYP3A e podem aumentar as concentrações plasmáticas do eliglustato. O consumo de toranja ou de sumo de toranja deve ser evitado.

Agentes que podem diminuir a exposição ao eliglustato

Indutores potentes da CYP3A

Após doses repetidas de 127 mg de eliglustato duas vezes por dia em doentes não-MF, a administração concomitante de doses repetidas de 600 mg de rifampicina (um indutor potente da CYP3A bem como do transportador de efluxo gp-P) uma vez por dia resultou numa diminuição de aproximadamente 85% da exposição ao eliglustato. Após doses repetidas de 84 mg de eliglustato duas vezes por dia em doentes MF, a administração concomitante de doses repetidas de 600 mg de rifampicina uma vez por dia resultou numa diminuição de aproximadamente 95% da exposição ao eliglustato. Em MI, ME e MF, não se recomenda a utilização de um indutor potente da CYP3A (p. ex., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina e hipericão) com o eliglustato.

Agentes cuja exposição pode ser aumentada pelo eliglustato

Substratos da gp-P

Após uma dose única de 0,25 mg de digoxina, um substrato da gp-P, a administração concomitante de doses de 127 mg de eliglustato duas vezes por dia resultou num aumento de 1,7 e 1,5 vezes da C_{max} e da AUC_{last} da digoxina, respetivamente. Podem ser necessárias doses inferiores de substâncias que são substratos da gp-P (p. ex., digoxina, colquicina, dabigatran, fenitoína, pravastatina).

Substratos da CYP2D6

Após uma dose única de 50 mg de metoprolol, um substrato da CYP2D6, a administração concomitante de doses repetidas de 127 mg de eliglustato duas vezes por dia resultou num aumento de 1,5 e 2,1 vezes da C_{max} e da AUC do metoprolol, respetivamente. Podem ser necessárias doses inferiores de medicamentos que são substratos da CYP2D6. Estes incluem determinados antidepressivos (antidepressivos tricíclicos, p. ex. nortriptilina, amitriptilina, imipramina e desipramina, fenotiazinas, dextrometorfano e atomoxetina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de eliglustato em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é recomendado evitar a utilização de Cerdelga durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o eliglustato ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de eliglustato no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Cerdelga tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Foram observados efeitos nos testículos e inibição reversível da espermatogénese em ratos (ver secção 5.3). Desconhece-se a relevância destes resultados para o ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Cerdelga sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil global de reações adversas de Cerdelga baseia-se em 1400 doentes-anos de exposição ao tratamento e resultados agrupados dos períodos de análise primária e períodos de extensão de dois estudos pivotal de Fase 3 (ENGAGE e ENCORE), um estudo a longo prazo de Fase 2 (Estudo 304) com 8 anos de duração e um estudo suporte de Fase 3b (EDGE). Nestes quatro estudos um total de

393 doentes com idades compreendidas entre os 16-75 anos recebeu eliglustato durante um período mediano de 3,5 anos (até 9,3 anos).

A reação adversa notificada com mais frequência em ensaios clínicos com Cerdelga é a dispepsia, em aproximadamente 6% dos doentes.

Tabela com lista de reações adversas

As reações adversas estão distribuídas por classes de sistemas de órgãos e frequência ([muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$)]. As reações adversas dos dados dos estudos clínicos de longo prazo notificados em pelo menos 4 doentes são apresentadas na Tabela 1. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Tabela com lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias*, tonturas*, disgueusia
Cardiopatias	Palpitações
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Irritação na garganta
Doenças gastrointestinais	Dispepsia, dor abdominal superior*, diarreia*, náuseas, obstipação, dor abdominal*, doença do refluxo gastroesofágico, distensão abdominal*, gastrite, disfagia, vômito*, boca seca, flatulência
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pele seca, urticária*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, dor nas extremidades*, dores nas costas
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga

* A incidência da reação adversa foi igual ou superior com placebo em comparação com Cerdelga no estudo principal controlado por placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A mais elevada concentração plasmática de eliglustato observada até à data ocorreu num estudo de Fase 1 de escalonamento de dose, de dose única em participantes saudáveis, num participante a tomar uma dose equivalente a aproximadamente 21 vezes a dose recomendada para doentes com DG1. No momento do pico da concentração plasmática (59 vezes superior à das condições terapêuticas normais), o participante apresentou tonturas, acompanhadas por desequilíbrio, hipotensão, bradicardia, náuseas e vômitos.

No caso de uma sobredosagem aguda, o doente deve ser observado cuidadosamente e deve ser-lhe administrado tratamento sintomático e cuidados de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e metabolismo, produtos diversos do trato alimentar e metabolismo, código ATC: A16AX10.

Mecanismo de ação

O eliglustato é um inibidor potente e específico da glicosilceramida sintetase e atua como uma terapêutica de redução de substrato (TRS) para a DG1. A TRS tem como objetivo reduzir a taxa de síntese do principal substrato, a glicosilceramida (GL-1), de modo a corresponder à respetiva taxa de catabolismo, que se encontra comprometida nos doentes com DG1, evitando assim a acumulação de glicosilceramida e aliviando as manifestações clínicas.

Efeitos farmacodinâmicos

Em ensaios clínicos com doentes-naïve com DG1 sem tratamento anterior, os níveis plasmáticos de GL-1 estavam elevados na maioria desses doentes e diminuíram após tratamento com Cerdelga. Adicionalmente, num ensaio clínico com doentes DG1 estabilizados com terapêutica de substituição enzimática (TSE) (ou seja, que já tinham alcançado os objetivos terapêuticos com TSE antes de iniciarem o tratamento com Cerdelga), os níveis plasmáticos de GL-1 eram normais na maioria dos doentes e diminuíram com o tratamento com Cerdelga.

Eficácia e segurança clínicas

Os regimes posológicos recomendados (ver secção 4.2) baseiam-se nos dados do modelo de Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD) dos regimes de titulação da dose aplicados nos estudos clínicos para MI e ME, ou do modelo farmacocinético de base fisiológica para MF.

Estudo principal de Cerdelga com doentes-naïve com DG1 - estudo 02507(ENGAGE)

O estudo 02507 foi um estudo clínico multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em 40 doentes com DG1. No grupo do Cerdelga 3 (15%) doentes receberam uma dose inicial de 42 mg de eliglustato duas vezes por dia durante o período de análise primária com 9 meses de duração e 17 (85%) doentes receberam escalonamento da dose até 84 mg duas vezes por dia, com base na concentração plasmática.

Tabela 2: Alteração desde o momento da entrada no estudo (*linha de base*) até ao Mês 9 (período de análise primária) em doentes-naïve com DGI que receberam tratamento com Cerdelga no estudo 02507

	Placebo * (n=20) ^a	Cerdelga (n=20) ^a	Diferença (Cerdelga – Placebo) [IC 95%]	valor p ^b
Alteração percentual nos MN do volume do baço (%) (objetivo principal)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
Alteração absoluta no nível de hemoglobina (g/dl) (objetivo secundário)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
Alteração percentual nos MN do volume do fígado (%) (objetivo secundário)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Alteração percentual na contagem de plaquetas (%) (objetivo secundário)	-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001

MN = Múltiplos do normal, IC = intervalo de confiança

^a Na *linha de base*, os volumes médios do baço eram de 12,5 e 13,9 MN no grupo do placebo e no grupo do Cerdelga, respetivamente, e os volumes médios do fígado eram de 1,4 MN para ambos os grupos. Os níveis médios da hemoglobina eram de 12,8 e 12,1 g/dl e as contagens de plaquetas eram de 78,5 e 75,1 x 10⁹/l, respetivamente.

^b As estimativas e os valores p baseiam-se num modelo ANCOVA

* Todos os doentes transitaram para tratamento com Cerdelga após o Mês 9.

Durante o período de tratamento a longo prazo com Cerdelga em regime aberto (fase de extensão), todos os doentes com os dados completos que continuaram a receber Cerdelga apresentaram melhorias adicionais em toda a fase de extensão. Os resultados (alteração em relação à *linha de base*) após 18 meses, 30 meses e 4,5 anos de exposição a Cerdelga nos seguintes *endpoints* foram: alteração absoluta no nível de hemoglobina (g/dl) 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35], e 1,4 (1,31) [n=12]; aumento médio na contagem de plaquetas (mm³) 58,5 % (40,57%) [n=39], 74,6 (49,57%) [n=35] e 86,8% (54,20%) [n=12]; redução média do volume do baço (MN), 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32] e 65,6% (7,43%) [n=13]; e redução média do volume do fígado (MN) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32] e 23,4% (10,59%) [n=13].

Resultados clínicos a longo prazo em doentes-naïve com DGI - estudo 304

O estudo 304 foi um estudo multicêntrico, em regime aberto e de braço único de Cerdelga em 26 doentes. Dezanove doentes concluíram 4 anos de tratamento. Quinze (79%) destes doentes receberam um escalonamento de dose até 84 mg de eliglustato duas vezes por dia; 4 (21%) doentes continuaram a receber 42 mg duas vezes por dia.

Dezoito doentes concluíram 8 anos de tratamento. Um doente (6%) recebeu mais um escalonamento de dose até 127 mg duas vezes por dia. Catorze (78%) continuaram a receber 84 mg de Cerdelga duas vezes por dia. Três (17%) dos doentes continuaram a receber 42 mg duas vezes por dia. Dezasseis doentes tiveram avaliação de um *endpoint* de eficácia no ano 8.

Cerdelga demonstrou melhorias constantes no volume dos órgãos e nos parâmetros hematológicos ao longo do período de 8 anos de tratamento (ver Tabela 3).

Tabela 3: Alteração desde a linha de base até ao Ano 8 no estudo 304

	N	Valor na linha de base (Média)	Alteração relativamente à linha de base (Média)	Desvio padrão
Volume do baço (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Nível de hemoglobina (g/dL)	16	11,33	2,08	1,75
Volume do fígado (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Contagem de plaquetas ($\times 10^9/L$)	16	67,53	109,8%	114,73

MN = Múltiplos do normal

Estudo principal de Cerdelga em doentes com DG1 a fazer TSE previamente – Estudo 02607 (ENCORE)

O estudo 02607 foi um estudo clínico multicêntrico, de não-inferioridade, aleatorizado, em regime aberto, com controlo ativo em 159 doentes anteriormente estabilizados com TSE. No grupo do Cerdelga 34 (32%) doentes receberam um escalonamento da dose até 84 mg de eliglustato duas vezes por dia e 51 (48%) até 127 mg duas vezes por dia durante o período de análise primária com 12 meses de duração e 21 (20%) doentes continuaram a receber 42 mg duas vezes por dia.

Com base nos dados agregados de todas as doses testadas neste estudo, Cerdelga atingiu os critérios estabelecidos neste estudo para poder ser declarado não-inferior em relação ao Cerezyme (imiglucerase) quanto à manutenção da estabilidade do doente. Após 12 meses de tratamento, a percentagem de doentes que atingiram o objetivo composto principal (composto por todos os quatro componentes mencionados na Tabela 4) foi de 84,8% [95% intervalo de confiança 76,2% - 91,3%] para o grupo do Cerdelga em comparação com 93,6% [95% intervalo de confiança 82,5% - 98,7%] para o grupo do Cerezyme. Entre os doentes que não cumpriram os critérios de estabilidade para os componentes individuais, 12 dos 15 doentes Cerdelga e 3 dos 3 doentes Cerezyme permaneceram dentro dos objetivos terapêuticos para a DG1.

Não se constataram diferenças clinicamente significativas entre os grupos para qualquer um dos quatro parâmetros individuais de doença (ver Tabela 4).

Tabela 4: Alterações entre a *linha de base* e o Mês 12 (período de análise primária) em doentes com DG1 que mudaram para Cerdelga no estudo 02607

	Cerezyme (N=47)** Média [IC 95%]	Cerdelga (N=99) Média [IC 95%]
Volume do Baço		
Percentagem de doentes com volume do baço estável* ^a	100%	95,8%
Alteração percentual nos MN do volume do baço (%) [*]	-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
Nível de hemoglobina		
Percentagem de doentes com nível de hemoglobina estável ^a	100%	94,9%
Alteração absoluta no nível de hemoglobina (g/dl)	0,038 [-0,16, 0,23]	-0,21 [-0,35, -0,07]
Volume do fígado		
Percentagem de doentes com volume do fígado estável ^a	93,6%	96,0%
Alteração percentual nos MN do volume do fígado (%)	3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
Contagem de plaquetas		
Percentagem de doentes com contagem de plaquetas estável ^a	100%	92,9%
Alteração percentual na contagem de plaquetas (%)	2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

MN = Múltiplos do normal, IC = intervalo de confiança

* Exclui doentes com uma esplenectomia total.

** Todos os doentes transitaram para tratamento com Cerdelga após 52 semanas

^a Critérios de estabilidade baseados em alterações entre a *linha de base* e os 12 meses: diminuição do nível de hemoglobina $\leq 1,5$ g/dl, diminuição da contagem de plaquetas $\leq 25\%$, aumento do volume do fígado $\leq 20\%$ e aumento do volume do baço $\leq 25\%$.

Todo o número de doentes (N)=População por protocolo

Durante o tratamento a longo prazo com Cerdelga em regime aberto (fase de extensão), a percentagem de doentes com dados completos que atingiram o objetivo composto de estabilidade manteve-se nos 84,6% (n=136) após 2 anos, 84,8% (n=109) após 3 anos e 9.1% (n=45) após 4 anos. A maioria das descontinuações de fase de extensão foi devido à transição para produto comercial a partir do 3º ano em diante. Os parâmetros individuais de doença - volume do baço, volume do fígado, níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas - permaneceram estáveis durante os 4 anos (ver tabela 5).

Tabela 5: Alterações do Mês 12 (período de análise primária) para o Mês 48 em doentes com GD1 no período de tratamento a longo prazo no estudo 02607 com Cerdelga

	Ano 2		Ano 3		Ano 4	
	Cerezyme /Cerdelga ^a Média [95% IC]	Cerdelga ^b Média [95% IC]	Cerezyme /Cerdelga ^a Média [95% IC]	Cerdelga ^b Média [95% IC]	Cerezyme /Cerdelga ^a Média [95% IC]	Cerdelga ^b Média [95% IC]
Doentes no início do ano (N)	51	101	46	98	42	96
Doentes no final do ano (N)	46	98	42	96	21	44
Doentes com dados disponíveis (N)	39	97	16	93	3	42
Volume do Baço						
Doentes com volume do baço estável (%)*	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]
Alteração do volume do baço 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]
Nível de Hemoglobina						
Doentes com nível de hemoglobina estável (%)	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]
Alteração da linha de base no nível de hemoglobina (g/dL)	0,034[-0,31, 0,38]	-0,112[-0,26, 0,04]	0,363[-0,01, 0,74]	-0,103[-0,27, 0,07]	0,383[-1,62, 2,39]	0,290[0,06, 0,53]
Volume do Fígado						
Doentes com volume do fígado estável (%)	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]
Alteração da linha de base no volume do fígado 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]
Contagem de Plaquetas						
Doentes com contagem de plaquetas estável (%)	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]
Alteração da contagem de plaquetas (%)	-0,363[-6,60, 5,88]	2,216[-1,31, 5,74]	0,719[-8,20, 9,63]	5,403[1,28, 9,52]	-0,163[-35,97, 35,64]	7,501[1,01, 13,99]
Objetivo Composto de Estabilidade						
Doentes que estão estáveis com Cerdelga (%)	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 = Múltiplos de Normal, IC = intervalo de confiança

* Exclui doentes com esplenectomia total.

a Cerezyme/Cerdelga – Originalmente Aleatorizado para Cerezyme

b Cerdelga - Originalmente Aleatorizado para Cerdelga

Experiência Clínica em metabolizadores fracos (MF) e metabolizadores ultra rápidos (MUR) da CYP2D6

Para os MF ou MUR, existe experiência limitada no tratamento com Cerdelga. Nos períodos de análise primários dos três estudos clínicos, um total de 5 MF e 5 MUR foram tratados com Cerdelga. Todos os MF receberam 42 mg de eliglustato, duas vezes por dia, e quatro desses doentes tiveram uma resposta clínica adequada (80%). A maioria dos MUR (80%) recebeu um escalonamento de dose até 127 mg de eliglustato, duas vezes por dia, todos tiveram uma resposta clínica adequada. O único MUR que recebeu 84 mg, duas vezes por dia, não teve uma resposta adequada.

Espera-se que as exposições previstas de doentes que são MF com 84 mg de eliglustato uma vez por dia sejam semelhantes às exposições observadas em metabolizadores intermédios (MI) de CYP2D6 com 84 mg de eliglustato uma vez por dia.

Os doentes que são MUR podem não atingir concentrações adequadas para alcançar um efeito terapêutico. Não se podem dar recomendações de dosagem para MUR.

Efeitos na patologia do sistema esquelético

Após 9 meses de tratamento, no estudo 02507, a infiltração da medula óssea por células de Gaucher, tal como determinado pela pontuação total na escala de carga da medula óssea (Bone Marrow Burden, BMB) (avaliada por RM da coluna lombar e do fêmur), diminuiu, em média, 1,1 pontos em doentes tratados com Cerdelga (n=19) em comparação com os doentes que receberam placebo (n=20). Cinco doentes tratados com Cerdelga (26%) obtiveram a redução de, pelo menos, 2 pontos na pontuação BMB.

Após 18 e 30 meses de tratamento, a pontuação BMB diminuiu em média 2,2 pontos (n=18) e 2,7 (n=15) respetivamente para os doentes originalmente randomizados para Cerdelga, em comparação com um decréscimo médio de 1 ponto (n=20) e 0,8 (n=16) naqueles originalmente aleatorizados para placebo.

Após 18 meses de tratamento com Cerdelga na fase de extensão em regime aberto, a média (DMO) da pontuação T da densidade mineral óssea da coluna lombar aumentou de -1,14 (1,0118) na linha de base (n = 34) para -0,918 (1,1601) (n = 33) no intervalo normal. Após 30 meses e 4,5 anos de tratamento, a pontuação T aumentou ainda mais para -0,722 (1,1250) (n = 27) e -0,533 (0,8031) (n = 9), respetivamente.

Os resultados do estudo 304 indicam que os benefícios no sistema esquelético se mantêm ou continuam a aumentar durante um período de pelo menos 8 anos de tratamento com Cerdelga.

No estudo 02607, os resultados T e Z da coluna vertebral lombar e do fêmur BMD foram mantidos dentro do intervalo normal em doentes tratados com Cerdelga até 4 anos.

Avaliação eletrocardiográfica

Não foi observado qualquer efeito clinicamente significativo de prolongamento do intervalo QTc exercido pelo eliglustato com doses únicas de até 675 mg.

O intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca usando a correção Fridericia (QTcF) foi avaliado num estudo aleatorizado, cruzado, controlado por placebo e substância ativa (moxifloxacina 400 mg), de dose única em 47 participantes saudáveis. Neste ensaio com capacidade demonstrada para detetar pequenos efeitos, o limite superior do intervalo de confiança de 95% unilateral para o maior QTcF ajustado para o placebo e corrigido para a *linha de base* foi inferior a 10 mseg, o limiar de preocupação regulamentar. Embora não se tenha verificado qualquer efeito aparente na frequência cardíaca, foram observados aumentos relacionados com a concentração para a alteração desde a *linha de base* nos intervalos PR, QRS e QTc corrigida para o placebo. Com base no modelo de PK/PD, é de esperar que concentrações plasmáticas de eliglustato 11 vezes superiores à C_{max} humana prevista causem aumentos médios (limite superior do intervalo de confiança de 95%) nos intervalos PR, QRS e QTcF de 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) e 12,3 (14,2) mseg, respetivamente.

Idosos

Foram incluídos em ensaios clínicos um número limitado de doentes com idade igual (n =10) ou superior a 65 anos. Não foram encontradas diferenças significativas nos perfis de eficácia e segurança de doentes idosos e doentes mais jovens.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Cerdelga em todos os subgrupos da população pediátrica na doença de Gaucher de tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Cerdelga nos subgrupos da população pediátrica dos 24 meses até menos de 18 anos de idade na doença de Gaucher de tipo 1 e tipo 3 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A mediana do tempo necessário para atingir as concentrações plasmáticas máximas ocorre entre 1,5 a 6 horas após a dosagem, com baixa biodisponibilidade oral (< 5%) devido a um metabolismo de primeira passagem significativo. O eliglustato é um dos substratos do transportador de efluxo gp-P. Os alimentos não têm um efeito clínico relevante na farmacocinética do eliglustato. Após dosagem repetida com 84 mg de eliglustato duas vezes por dia em não MFs e uma vez por dia em MFs, o estado estacionário foi alcançado após 4 dias, com um rácio de acumulação igual ou inferior a 3 vezes.

Distribuição

O eliglustato liga-se de forma moderada às proteínas plasmáticas humanas (76 a 83%) e é distribuído principalmente no plasma. Após administração intravenosa, o volume de distribuição foi de 816 l, sugerindo uma ampla distribuição pelos tecidos nos humanos. Estudos não-clínicos demonstraram uma ampla distribuição do eliglustato nos tecidos, incluindo a medula óssea.

Biotransformação

O eliglustato é extensamente metabolizado com uma elevada depuração, principalmente pela CYP2D6 e, em menor extensão, pela CYP3A4. As principais vias metabólicas do eliglustato envolvem a oxidação sequencial da fração octanoílo, seguida da oxidação da fração 2,3-dihidro-1,4-benzodioxano ou uma combinação das duas vias, resultando em múltiplos metabolitos oxidativos.

Eliminação

Após administração oral, a maior parte da dose administrada é excretada na urina (41,8%) e nas fezes (51,4%), principalmente sob a forma de metabolitos. Após administração intravenosa, a depuração corporal total do eliglustato foi de 86 l/h. Após doses orais repetidas de 84 mg de eliglustato duas vezes por dia, a semivida da eliminação do eliglustato é de aproximadamente 4-7 horas em doentes não-MF e 9 horas em MF.

Características em grupos específicos

Fenótipo da CYP2D6

A análise da farmacocinética da população mostra que o fenótipo da CYP2D6 previsto com base no genótipo é o fator mais importante que afeta a variabilidade farmacocinética. Os indivíduos com um fenótipo previsto de metabolizador fraco para a enzima CYP2D6 (aproximadamente 5 a 10% da população) apresentam concentrações de eliglustato mais elevadas do que os metabolizadores intermédios ou extensivos para a enzima CYP2D6.

Sexo, peso corporal, idade e raça

Com base na análise da farmacocinética da população, o sexo, o peso corporal, a idade e a raça tiveram um impacto limitado ou nulo na farmacocinética do eliglustato.

Compromisso hepático:

Os efeitos de compromisso hepático ligeiro e moderado foram avaliados num estudo de fase 1 de dose única. Após uma dose única de 84 mg, a C_{max} e a AUC de eliglustato foram 1,2 e 1,2 vezes superiores em metabolizadores extensivos (MEs) de CYP2D6 com compromisso hepático ligeiro e 2,8 e 5,2 vezes superiores em metabolizadores extensivos (MEs) para a CYP2D6 com compromisso hepático moderado em comparação com metabolizadores extensivos para a enzima CYP2D6 (MEs) saudáveis.

Após doses repetidas de 84 mg de Cerdelga duas vezes por dia, C_{max} e AUC_{0-12} devem ser 2,4 e 2,9 vezes mais elevadas em metabolizadores extensivos (MEs) para a CYP2D6 com compromisso hepático ligeiro e 6,4 e 8,9 vezes maiores nos metabolizadores extensivos (MEs) para a CYP2D6 com compromisso hepático moderado, em comparação com metabolizadores extensivos (MEs) para a CYP2D6 saudáveis.

Após doses repetidas de 84 mg de Cerdelga uma vez por dia, C_{max} e AUC_{0-24} devem ser 3,1 e 3,2 vezes mais elevadas em metabolizadores extensivos (MEs) para a CYP2D6 com compromisso hepático moderado, em comparação com metabolizadores extensivos (MEs) para a CYP2D6 saudáveis a tomar 84 mg de Cerdelga duas vezes por dia (ver secções 4.2 e 4.4).

A fase estacionária da farmacocinética não pode ser prevista nos metabolizadores intermédios (MIs) nem nos metabolizadores fracos (MFs) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático ligeiro e moderado devido a dados de dose única limitados ou inexistentes. O efeito do compromisso hepático grave não foi estudado em indivíduos com qualquer fenótipo CYP2D6 (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Compromisso renal:

O efeito do compromisso renal grave foi avaliado num estudo de fase 1 de dose única. Após uma única dose de 84 mg, a C_{max} e a AUC de eligustato foram similares nos metabolizadores extensivos (MEs) para a CYP2D6 com compromisso renal grave e metabolizadores extensivos (MEs) para a CYP2D6 saudáveis.

Os dados são limitados ou não disponíveis em doentes com DRCT e em metabolizadores intermédios (MIs) ou metabolizadores fracos (MFs) para a CYP2D6 com compromisso renal grave (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os principais órgãos-alvo do eliglustato em estudos de toxicologia são o trato GI, os órgãos linfoides, o fígado apenas em ratos e, apenas nos ratos macho, o sistema reprodutor. Os efeitos do eliglustato nos estudos de toxicologia foram reversíveis e não apresentaram evidências de toxicidade retardada ou recorrente. As margens de segurança para os estudos de cronicidade em ratos e cães variaram entre 8 vezes e 15 vezes usando a exposição plasmática total e entre 1 e 2 vezes usando as exposições plasmáticas à fração não ligada (livre).

O eliglustato não demonstrou efeitos nas funções do SNC ou respiratória. Foram observados efeitos cardíacos dependentes da concentração em estudos não-clínicos: inibição dos canais iónicos cardíacos humanos, incluindo de potássio, sódio e cálcio, com concentrações ≥ 7 vezes a C_{max} humana prevista; efeitos mediados pelo canal iónico de sódio num estudo de eletrofisiologia ex-vivo em fibras de Purkinje caninas (2 vezes a C_{max} plasmática não ligada humana prevista) e aumentos nos intervalos QRS e PR em estudos de telemetria em cães e de condução cardíaca em cães anestesiados, com efeitos observados com concentrações 14 vezes a C_{max} plasmática total humana prevista ou 2 vezes a C_{max} plasmática não ligada humana prevista.

O eliglustato não foi mutagénico numa bateria padrão de testes de genotoxicidade e não demonstrou qualquer potencial carcinogénico em bioensaio vitalício padrão em murganhos e ratos. As exposições em estudos de carcinogenicidade foram aproximadamente 4 e 3 vezes superiores em murganhos e ratos, respetivamente, em relação à exposição plasmática total humana prevista ao eliglustato ou inferiores a 1 vez usando a exposição plasmática não ligada.

Em ratos macho que tinham atingido a maturidade, não foram observados efeitos nos parâmetros espermáticos com doses sistemicamente não-tóxicas. Foi observada inibição reversível da espermatogénese em ratos com uma exposição 10 vezes superior à exposição humana prevista baseada na AUC, uma dose sistemicamente tóxica. Em estudos de toxicidade por dose repetida em ratos, foi observada degenerescência do epitélio seminífero e hipoplasia segmentar dos testículos com uma exposição 10 vezes superior à exposição humana prevista baseada na AUC.

Foi demonstrada a transferência placentar do eliglustato e respectivos metabolitos em ratos. Às 2 e 24 horas pós-dose, 0,034% e 0,013% da dose marcada foram detetados nos tecidos fetais, respetivamente.

Com doses tóxicas para a progenitora em ratos, os fetos apresentaram uma incidência superior de ventrículos cerebrais dilatados, um número anormal de costelas ou vértebras lombares e muitos ossos exibiam ossificação deficiente. O desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos não foi afetado até uma exposição clinicamente relevante (baseada na AUC).

Um estudo sobre lactação em ratos mostrou que 0,23% da dose marcada era transferida para as crias durante 24 horas pós-dose, indicando a existência de excreção no leite do eliglustato e/ou respetivos materiais relacionados.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Hipromelose
Dibehenato de glicerilo

Invólucro da cápsula:

Gelatina
Silicato de alumínio e potássio (E555)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Indigotina (E132)

Tinta de impressão

Shellac
Óxido de ferro negro (E172)
Propilenoglicol
Solução de amónia, concentrada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PETG/COC.PETG/PCTFE-alumínio

Cada carteira-blister contém 14 cápsulas.
Cada embalagem contém 14, 56 ou 196 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/974/001 56 cápsulas

EU/1/14/974/002 196 cápsulas

EU/1/14/974/003 14 cápsulas

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de janeiro de 2015

Data da última renovação: 16 de dezembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Cerdelga em cada Estado-membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá chegar a acordo com as autoridades nacionais competentes relativamente ao conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição, e qualquer outro aspeto do programa.

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado-membro onde o Cerdelga é comercializado, é disponibilizado a cada profissional de saúde, que pretender receitar Cerdelga, um Guia para o Prescritor.

O Guia para o Prescritor deverá conter as seguintes mensagens essenciais:

- Cerdelga é indicado para o tratamento de longo prazo de doentes adultos com doença de Gaucher de tipo 1 (DG1).

- Antes do início do tratamento com Cerdelga, deve ser efetuada a genotipagem dos doentes quanto à CYP2D6 para se determinar o respetivo perfil de metabolizador para a enzima CYP2D6. Cerdelga é indicado para doentes que são metabolizadores fracos (MF), metabolizadores intermédios (MI) ou metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6.
- A dose recomendada é de 84 mg de eliglustato duas vezes por dia em metabolizadores intermédios (MI) e metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6. A dose recomendada é de 84 mg de eliglustato uma vez por dia, em metabolizadores fracos (MF) para a enzima CYP2D6.
- Os doentes devem ser informados que deve ser evitado o consumo de toranja ou sumo de toranja.
- Eliglustato é contraindicado em doentes que são metabolizadores intermédios (MIs) ou extensivos (MEs) para a enzima CYP2D6 a tomar um inibidor potente ou moderado da CYP2D6 concomitantemente com um inibidor potente ou moderado da CYP3A. Eliglustato também está contraindicado em doentes que são metabolizadores fracos (MFs) para a enzima CYP2D6 a tomar um inibidor potente da CYP3A. A utilização de Cerdelga nestas condições resulta em concentrações plasmáticas do eliglustato substancialmente elevadas. Isto pode causar ligeiros aumentos nos intervalos PR, QRS e QTc.
- A utilização de eligustato com indutores potentes da CYP3A reduz substancialmente a exposição ao eliglustato, o que pode reduzir a efetividade terapêutica do eliglustato; por conseguinte, não se recomenda a administração concomitante. Não é recomendada a utilização de um inibidor moderado da CYP3A com eliglustato em MFs.
- Deve ser considerada uma dose de 84 mg uma vez por dia quando um inibidor de CYP2D6 forte é utilizado concomitantemente em metabolizadores intermédios (MIs) e metabolizadores extensivos (MEs).
- Deve ser utilizado com cuidado com inibidores moderados da CYP2D6 em metabolizadores intermédios (MIs) e metabolizadores extensivos (MEs). Deve ser utilizado com cuidado com inibidores potentes ou moderados da CYP3A em metabolizadores intermédios (MIs) e metabolizadores extensivos (MEs). Deve ser utilizado com cuidado com inibidores fracos da CYP3A em metabolizadores fracos (MFs).
- O Cerdelga está contraindicado em metabolizadores extensivos (MEs) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático grave. O Cerdelga está contraindicado nos metabolizadores extensivos (MEs) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático ligeiro ou moderado a tomar um inibidor forte ou moderado da CYP2D6.
- Em metabolizadores extensivos (MEs) para a enzima CYP2D6 com compromisso hepático ligeiro a tomar um inibidor fraco da CYP2D6 ou um inibidor potente, moderado ou fraco da CYP3A, deve ser considerada uma dose de 84 mg de eliglustato uma vez por dia.
- O Cerdelga não está recomendado em metabolizadores intermédios (MIs) ou fracos (MFs) para a enzima CYP2D6 com qualquer grau de compromisso hepático,

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado-membro onde o Cerdelga é comercializado, é disponibilizado um cartão de alerta do doente a todos aqueles a quem foi receitado Cerdelga. O cartão de alerta do doente deverá conter as seguintes mensagens essenciais:

Informação para o Profissional de Saúde:

- Este doente está a utilizar eliglustato (Cerdelga) para o tratamento da doença de Gaucher tipo 1.
- Eliglustato não deve ser utilizado concomitantemente com medicamentos que podem ter um impacto nas enzimas do fígado, que desempenham um papel no metabolismo do eliglustato.

Além disso, o estado hepático ou renal do doente pode ter um impacto no metabolismo do eliglustato.

- Utilizar eliglustato com este tipo de produtos ou em doentes com compromisso hepático ou renal pode reduzir a eficácia de eliglustato ou pode aumentar os níveis de eliglustato no sangue do doente.

Informação para o doente:

- Antes de começar a utilizar outros medicamentos, consulte sempre o médico que lhe receitou eliglustato.
- Não consuma produtos à base de toranja.

- **Obrigaç o de concretizar as medidas de p s-autoriza o**

O Titular da Autoriza o de Introdu o no Mercado dever  completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descri�o	Data limite
De forma a investigar a segurança de eliglustato a longo-prazo em doentes a quem foi prescrito eliglustato, o Titular da AIM deve criar um sub-registo ao International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry para recolher dados de segurança de acordo com um protocolo acordado.	Os relatórios deste sub-registo devem ser submetidos com cada PSUR.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cerdelga 84 mg cápsulas
eliglustato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 84 mg de eliglustato (sob a forma de tartarato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 cápsulas
56 cápsulas
196 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cerdelga

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA PARA UM BLISTER : MANGA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cerdelga 84 mg cápsulas
eliglustato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 84 mg de eliglustato (sob a forma de tartarato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

Pressione para baixo a extremidade 1 e ao mesmo tempo puxe a extremidade 2.



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cerdelga

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER/CARTEIRA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cerdelga 84 mg cápsulas
eliglustato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genzyme Europe B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Cerdelga 84 mg cápsulas eliglustato

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cerdelga e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Cerdelga
3. Como tomar Cerdelga
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cerdelga
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cerdelga e para que é utilizado

Cerdelga contém a substância ativa eliglustato e é utilizado no tratamento de longo prazo de doentes adultos com doença de Gaucher de tipo 1.

A doença de Gaucher de tipo 1 é uma doença rara e hereditária na qual uma substância chamada glicosilceramida não é eficientemente degradada pelo seu organismo. Em consequência disso, a glicosilceramida acumula-se no baço, no fígado e nos ossos. Esta acumulação impede esses órgãos de funcionarem como deviam. Cerdelga contém a substância ativa eliglustato, a qual diminui a produção de glicosilceramida impedindo, assim, a sua acumulação. Por sua vez, isto ajuda os órgãos afetados a funcionarem melhor.

A velocidade com que o organismo degrada este medicamento varia de pessoa para pessoa. Em consequência disso, a quantidade deste medicamento no sangue pode variar entre os doentes, o que pode afetar a forma como o doente reagiria. Cerdelga destina-se a ser utilizado em doentes cujo organismo degrada este medicamento com uma velocidade normal (conhecidos como metabolizadores intermédios e metabolizadores extensivos) ou uma velocidade lenta (conhecidos como metabolizadores fracos). O seu médico vai determinar se Cerdelga é adequado para si antes de o começar a tomar, recorrendo a uma simples análise laboratorial.

A doença de Gaucher de tipo 1 é uma doença vitalícia e tem de continuar a tomar este medicamento conforme lhe foi receitado pelo seu médico para obter o máximo benefício proporcionado pelo medicamento.

2. O que precisa de saber antes de tomar Cerdelga

Não tome Cerdelga

- se tem alergia ao eliglustato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na

- secção 6).
- Se é um metabolizador intermédio ou extensivo e se usa medicamentos conhecidos por serem inibidores potentes ou moderados da CYP2D6 (por exemplo, quinidina e terbinafina) utilizados em associação com inibidores potentes ou moderados da CYP3A (por exemplo, eritromicina e itraconazol). A combinação destes medicamentos vão interferir com a capacidade do seu organismo para degradar o Cerdelga e isso pode resultar em níveis mais elevados da substância ativa no seu sangue (consultar a secção “Outros medicamentos e Cerdelga” para obter uma lista alargada de medicamentos).
 - Se é um metabolizador fraco e se usa medicamentos conhecidos por serem inibidores potentes da CYP3A (por exemplo itraconazol). Este tipo de medicamentos pode interferir com a capacidade do seu organismo para degradar o Cerdelga e isso pode resultar em níveis mais elevados da substância ativa no seu sangue (consultar a secção “Outros medicamentos e Cerdelga” para obter uma lista alargada de medicamentos).
 - Se é um metabolizador extensivo e tem uma função do fígado (hepática) severamente reduzida.
 - Se é um metabolizador extensivo e tem uma função do fígado (hepática) ligeira ou moderadamente reduzida enquanto toma um inibidor forte ou moderado da enzima CYP2D6.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Cerdelga, se:

- estiver a ser tratado atualmente, ou estiver prestes a iniciar tratamento, com algum dos medicamentos indicados na secção “*Outros medicamentos e Cerdelga.*”
- tiver tido um ataque de coração ou insuficiência cardíaca.
- tiver um batimento do coração lento.
- tiver um batimento do coração irregular ou anormal, incluindo uma doença do coração chamada síndrome de prolongamento do intervalo QT.
- tiver outros problemas cardíacos.
- estiver a tomar um medicamento antiarrítmico (usado para tratar o batimento irregular do coração), tal como a quinidina, a amiodarona ou o sotalol.
- é um metabolizador extensivo e tem uma função do fígado (hepática) moderadamente reduzida.
- é um metabolizador intermédio ou fraco e tem algum nível da função do fígado (hepática) reduzida.
- se é um metabolizador intermédio ou fraco e tem uma função dos rins (renal) reduzida.
- se é um doente com doença renal crónica terminal (DRCT).

Crianças e adolescentes

Cerdelga não foi testado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes.

Outros medicamentos e Cerdelga

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Medicamentos que não podem ser tomados em associação uns com os outros e com Cerdelga

Cerdelga não pode ser utilizado com determinados tipos de medicamentos. Estes medicamentos podem interferir com a capacidade do seu organismo para degradar Cerdelga e isto pode resultar em níveis mais elevados de Cerdelga no sangue. Estes medicamentos são conhecidos como inibidores potentes ou moderados da CYP2D6 e inibidores potentes ou moderados da CYP3A. Existem muitos medicamentos nestas categorias e dependendo da forma como o seu corpo degrada Cerdelga, os efeitos podem variar de pessoa para pessoa. Fale com o seu médico sobre estes medicamentos antes de começar a tomar Cerdelga. O seu médico irá determinar que medicamentos pode utilizar com base na velocidade que o seu corpo degrada eliglustato.

Medicamentos que podem aumentar o nível de Cerdelga no sangue, tais como:

- paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, duloxetina, bupropiom, moclobemida – **antidepressivos** (usados para tratar a depressão)
- droderona, quinidina, verapamilo – **medicamentos antiarrítmicos** (usados para tratar o batimento do coração irregular)

- ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, telitromicina – **antibióticos** (usados para tratar infecções)
- terbinafina, itraconazol, fluconazol, posaconazol, voriconazol – **antifúngicos** (usados para tratar infecções causadas por fungos)
- mirabegrom – usado para tratar uma doença chamada bexiga hiperativa
- cinacalcet – **calcimimético** (usado em alguns doentes dialisados e em cânceros específicos)
- atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – **antirretrovirais** (usados para tratar o VIH)
- cobicistat – usados para melhorar o efeito de **antirretrovirais** (usados para tratar o VIH)
- aprepitant – **antiemético** (usado para reduzir os vômitos)
- diltiazem – **anti-hipertensor** (usado para aumentar o fluxo sanguíneo e diminuir a frequência cardíaca)
- conivaptan – **diurético** (usado para aumentar níveis baixos de sódio no sangue)
- boceprevir, telaprevir – **antiviral** (usado para tratar Hepatite C)
- imatinib – **antineoplásico** (usado para tratar cancro)
- amlopidina, ranolazina – usado para tratar angina
- cilostazol – usado para tratar a dor semelhante a câibras que sente nas pernas ao andar e que é causada por um fornecimento insuficiente de sangue nas pernas
- isoniazida – usado para tratar tuberculose.
- cimetidina, ranitidina – **antiácidos** (usados para tratar indigestão)
- goldenseal – (também conhecido como *Hydrastis canadensis*) um preparado à base de ervas, obtido sem prescrição médica, utilizado como um auxiliar à digestão

Medicamentos que podem diminuir o nível de Cerdelga no sangue:

- rifampicina, rifabutina – **antibióticos** (usados para tratar infecções)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – **antiepiléticos** (usados para tratar a epilepsia e convulsões)
- Erva de São João – (também conhecida como *Hypericum perforatum* ou hipericão) um preparado à base de plantas obtido sem receita médica, usado para tratar a **depressão** e outras doenças

Cerdelga pode aumentar o nível dos seguintes tipos de medicamentos no sangue:

- dabigatrano – **anticoagulante** (usado para tornar o sangue mais fino)
- fenitoína – **antiepilético** (usado para tratar a epilepsia e convulsões)
- nortriptilina, amitriptilina, imipramina, desipramina – **antidepressivos** (usados para tratar a depressão)
- fenotiazinas – **antipsicóticos** (usados para tratar a esquizofrenia e psicoses)
- digoxina – usada para tratar a **insuficiência cardíaca e a fibrilhação auricular**
- colquicina – usada para tratar a **gota**
- metoprolol – usado **para baixar a tensão arterial e/ou reduzir a frequência cardíaca**
- dextrometorfano – **medicamento para a tosse**
- atomoxetina – usada para tratar a **perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA)**
- pravastatina – usada para **baixar o nível do colesterol e prevenir as doenças cardíacas**

Cerdelga com alimentos e bebidas

Evitar o consumo de toranja ou sumo de toranja, uma vez que podem aumentar o nível de Cerdelga no sangue.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico e este irá discutir consigo se pode tomar ou não este medicamento durante a gravidez.

A substância ativa deste medicamento demonstrou passar em quantidades residuais para o leite materno em animais. Não se recomenda a amamentação durante o tratamento com este medicamento. Informe o seu médico se estiver a amamentar.

Não existem efeitos conhecidos sobre a fertilidade com as doses normais.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Cerdelga sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Cerdelga contém lactose

Se o seu médico lhe tiver dito que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Cerdelga

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se for um metabolizador intermédio ou um metabolizador extensivo:

Engula uma cápsula de 84 mg inteira duas vezes por dia com água. Pode ser tomado com ou sem alimentos. Tome uma cápsula de manhã e uma cápsula à noite.

Se for um metabolizador fraco:

Engula uma cápsula de 84 mg inteira uma vez por dia com água. Pode ser tomado com ou sem alimentos. Tome uma cápsula à mesma hora todos os dias.

Não abra, esmague, dissolva ou mastigue a cápsula antes de a engolir. Se não conseguir engolir a cápsula inteira, informe o seu médico.

Continue a tomar Cerdelga todos os dias até o seu médico lhe dar indicação em contrário.

Como tirar o blister/carteira da manga

Fazendo pressão com o polegar e outro dedo ao mesmo tempo numa das extremidades da manga (1), puxe cuidadosamente o blister/carteira para fora para abrir a manga (2).



Se tomar mais Cerdelga do que deveria

Se tomar mais cápsulas do que lhe foi indicado, consulte o seu médico imediatamente. Pode sentir tonturas acompanhadas por perda de equilíbrio, batimento do coração lento, náuseas, vômitos e sensação de desmaio.

Caso se tenha esquecido de tomar Cerdelga

Tome a cápsula seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Cerdelga

Não pare de tomar Cerdelga sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dores de cabeça
- Tonturas
- Alteração do paladar (disgueusia)
- Palpitações
- Irritação na garganta
- Azia (dispepsia)
- Sentir-se enjoado (náuseas)
- Diarreia
- Prisão de ventre
- Dor abdominal
- Dores de estômago (dor abdominal superior)
- Doença do refluxo ácido (doença do refluxo gastroesofágico)
- Inchaço (distensão abdominal)
- Inflamação do estômago (gastrite)
- Dificuldade em engolir (disfasia)
- Vômitos
- Boca seca
- Gases (flatulência)
- Pele seca
- Urticária
- Dores articulares (artralgia)
- Dores nos braços, pernas ou costas
- Cansaço (fadiga)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cerdelga

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, na manga e no blister após “VAL.” O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cerdelga

- A substância ativa é o eliglustato (sob a forma de tartarato). Cada cápsula contém 84 mg de eliglustato.
- Os outros componentes são:
 - Na cápsula: celulose microcristalina, lactose mono-hidratada (ver secção 2 em “Cerdelga contém lactose”), hipromelose e dibehenato de glicerilo.

- No invólucro da cápsula: gelatina, silicato de alumínio e potássio (E555), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172) e indigotina (E132).
- Na tinta de impressão: shellac, óxido de ferro negro (E172), propilenoglicol e solução de amónia, concentrada.

Qual o aspeto de Cerdelga e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Cerdelga possuem tampa opaca azul esverdeada pérola com corpo opaco branco pérola com “GZ02” impresso a preto no corpo da cápsula.

Embalagens de 14 cápsulas numa carteira-blistar, 56 cápsulas em 4 carteiras-blistar com 14 cápsulas cada ou 196 cápsulas em 14 carteiras-blistar com 14 cápsulas cada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

Fabricante

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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-aventis, 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 AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España

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

France

sanofi-aventis France
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

Italia

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

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

Genzyme Europe 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-aventis 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

Sverige

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.