

**CERDELGA<sup>®</sup>**  
**(hemitartarato de eliglustate)**

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

**Cápsula Dura**

**100 mg**

## CERDELGA®

### hemitartarato de eliglustate

#### APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de 100 mg com 60 cápsulas duras.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

**Princípio ativo:** 100 mg de hemitartrato de eliglustate que corresponde a 84 mg de eliglustate.

**Excipientes:** celulose microcristalina, lactose monoidratada, hipromelose e beenato de glicerila.

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para tratamento, de longo prazo, de pacientes adultos com Doença de Gaucher tipo 1 (DG1), que são metabolizadores pobres (MP), intermediários (MI) ou extensos (ME) da CYP2D6.

Antes do início do tratamento, deve ser realizada a genotipagem dos pacientes quanto ao perfil metabolizador da CYP2D6 (vide item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

A eficácia de CERDELGA em pacientes virgens de tratamento não foi comparada diretamente com a terapia de reposição enzimática (vide item “RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de CERDELGA foi avaliada em três estudos clínicos realizados com pacientes com DG1.

#### Estudo fase 3 de CERDELGA em Pacientes Virgens de Tratamento para DG1 – Primeiro ensaio (ENGAGE)

O primeiro estudo foi multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego, randomizado, que avaliou a eficácia e segurança de CERDELGA em 40 pacientes virgens de tratamento com DG1 de 16 anos ou mais (média de idade de 30,4 anos) com esplenomegalia e anormalidades hematológicas pré-existentes. Solicitou-se que os pacientes não recebessem terapias de redução do substrato (TRS) em um período de seis meses ou terapia de reposição enzimática (TRE) em um período de nove meses antes da randomização; com exceção de cinco pacientes, os demais não receberam terapia prévia. Os pacientes foram estratificados de acordo com o valor basal do volume do baço ( $\leq 20$  ou  $> 20$  múltiplos do normal [MN]) e randomizados na proporção 1:1 para receber CERDELGA ou placebo durante o período cego de nove meses de análise primária. Os pacientes randomizados para o tratamento com eliglustate receberam uma dose inicial de 42 mg duas vezes ao dia, com um possível aumento de dose para 84 mg duas vezes ao dia na quarta semana, baseado na concentração plasmática terminal na segunda semana.

O desfecho primário foi o percentual de mudança no volume do baço (em MN) do valor basal para nove meses em comparação ao placebo. Os desfechos secundários foram: mudança absoluta do nível de hemoglobina, mudança percentual do volume do fígado (em MN), e mudança percentual na contagem de plaquetas do valor basal para nove meses em comparação ao placebo.

No início do estudo, os volumes médios de baço eram de 12,5 e 13,9 MN nos grupos placebo e CERDELGA respectivamente, e os volumes médios de fígado eram de 1,4 MN para ambos os grupos. Os níveis médios de hemoglobina eram 12,8 e 12,1 g/dL, e a contagem de plaquetas era 78,5 e 75,1 x 10<sup>9</sup>/L, respectivamente.

Durante o período de análise primária de nove meses, CERDELGA demonstrou melhoras estatisticamente significativas em todos os desfechos primários e secundários quando comparado ao placebo, conforme mostrado na Tabela 1.

#### Tabela 1: Alteração a partir do valor basal até o nono mês de tratamento, em pacientes virgens de tratamento para DG1, que receberam tratamento com CERDELGA no primeiro ensaio

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

MN = Múltiplos do Normal, IC = Intervalo de Confiança

\* Estimativas e o valor “p” são baseados no modelo ANCOVA que inclui grupo de tratamento, grupo de gravidade de linha de base de baço ( $\leq 20$  MN,  $> 20$  MN) e parâmetros de valor de linha de base.

\*\* Todos os pacientes fizeram a transição para o tratamento com CERDELGA após 9 meses.

Durante um período aberto de tratamento a longo prazo com CERDELGA (fase extensão), todos os pacientes com dados completos que continuaram a receber CERDELGA demonstraram melhora durante 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 desfechos foram: aumento médio no nível de hemoglobina (1,1 g/dL [n=39], 1,4 g/dL [n=35] e 1,4 g/dL [n=12]), aumento médio da contagem de plaquetas [mm<sup>3</sup>] (58,5% [n = 39], 74,6% [n=35] e 86,8% [n=12]) e redução média no volume do baço [MN] (46,5% [n=38], 54,2% [n=32] e 65,6% [n=13]) e redução média do volume do fígado [MN] (13,7% [n=38], 18,5% [n=32] e 23,4 [n=13]).

Após nove meses de tratamento, a infiltração da medula óssea pelas células de Gaucher, como determinado pelo valor total de Carga de Medula Óssea, do inglês Bone Marrow Burden (BMB) score (avaliado por ressonância nuclear magnética (RNM) da coluna vertebral e do fêmur), diminuiu em média de 1,1 pontos em pacientes tratados com CERDELGA (n = 19), em comparação com nenhuma mudança em pacientes randomizados com placebo (p = 0,0021) (n=20). Cinco pacientes tratados com CERDELGA (26%) alcançaram uma redução de pelo menos dois pontos no score BMB após nove meses em comparação com nenhum dos pacientes tratados com placebo. Após 18 meses e 30 meses de tratamento, o valor de BMB diminuiu em média 2,2 pontos (n=18) e 2,7 (n=15) pontos, respectivamente, para os pacientes originalmente randomizados para CERDELGA, em comparação com uma diminuição média de 1 ponto (n=20) e 0,8 (n=16) naqueles originalmente randomizados para placebo.

Para Densidade Mineral Óssea (DMO) na linha de base, a média (desvio-padrão, DP) do valor de T-escore de coluna vertebral foi -1,07 (0,82) no grupo de CERDELGA (n=17) e -1,12 (1,19) no grupo placebo (n=18), ambos na faixa de osteopenia. Após nove meses de tratamento, a média do valor de T-escore de coluna vertebral foi -1,03 (0,83) no grupo de CERDELGA e -1,22 (1,15) no grupo placebo (p = 0,1413). Após 18 meses de tratamento com CERDELGA em uma fase de extensão aberta, a média (DP) da DMO da coluna vertebral 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, o T-score aumentou para -0,722 (1,1250) (n=27) e -0,533 (0,8031) (n=9), respectivamente. Na avaliação inicial, a média do valor de Z-escore da coluna vertebral foi -1,15 (0,94) e -1,17 (1,18) no grupo de CERDELGA (n=19) e nos grupos placebo (n=20), respectivamente. Depois de nove meses de tratamento, o valor médio de Z-escore da coluna vertebral foi -1,08 (0,92) no grupo de eliglustate e -1,27 (1,15) no grupo placebo (p = 0,0604). Após 18 e 30 meses de tratamento com CERDELGA em uma fase de extensão aberta, o valor médio de Z-escore da coluna vertebral em todos os pacientes aumentou de -1,208 (1,0546) na linha de base (n=38) para -0,949 (1,1447) (n=31). Após 30 meses e 4,5 anos, o Z-escore aumentou ainda para -0,761 (1,0760) (n=31) e -0,478 (0,7870) (n=9), respectivamente.

### Resultados de Estudos Clínicos de Longo Prazo em Pacientes virgens de tratamento – Segundo ensaio (Estudo 304)

O segundo ensaio foi um estudo de braço único, aberto, multicêntrico de fase 2 de CERDELGA com pacientes adultos com DG1, virgens de tratamento. Solicitou-se que os pacientes não tivessem recebido tratamento com TRS, TRE ou corticosteroide dentro de 12 meses, ou bisfosfonatos dentro de três meses antes da inscrição. Vinte e seis pacientes foram inscritos, dos quais, 77% (p < 0,0001) atingiram o desfecho primário em 12 meses, definido como uma resposta

em pelo menos dois de três parâmetros (hemoglobina, plaquetas e baço), que eram anormais no início do estudo: um aumento  $\geq 0,5$  g/dL de hemoglobina; um aumento  $\geq 15\%$  de plaquetas; e/ou uma redução  $\geq 15\%$  no volume total do baço (baseado em ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada espiral). Dados de longo prazo sobre os desfechos visceral e hematológico para 19 pacientes que foram avaliados em relação à eficácia no final do ano 4 são demonstrados na Tabela 2 e até 16 pacientes que tiveram uma avaliação em relação à eficácia no ano 8 são mostrados na Tabela 3.

**Tabela 2: Alteração a partir do valor basal até o quarto ano em pacientes virgens de tratamento com DG1 recebendo tratamento com CERDELGA no segundo ensaio**

	N	Valor Basal (Média)	Alteração a partir do Valor Basal (Média)	Desvio padrão	95% de Intervalo de Confiança	Valor p
Volume do Baço	18	17,32 MN	-62,5%	11,63	(-68,3; -56,7)	< 0,0001
Nível de Hemoglobina	19	11,30 g/dL	2,27 g/dL	1,45	(1,57; 2,97)	< 0,0001
Volume do Fígado	18	1,70 MN	-28,0%	13,80	(-34,9; -21,2)	< 0,0001
Contagem de Plaquetas	19	68,68 x 10 <sup>9</sup> /L	95,1%	89,41	(50,7; 139,4)	0,0003

MN = Múltiplos do Normal

**Tabela 3: Alteração a partir do valor basal até o oitavo ano em pacientes virgens de tratamento com DG1 recebendo tratamento com CERDELGA no segundo ensaio.**

	N	Valor Basal (Média)	Alteração a partir do Valor Basal (Média)	Desvio padrão
Volume do Baço	15	17,34 MN	-67,9%	17,11
Nível de Hemoglobina	16	11,33 g/dL	2,08 g/dL	1,75
Volume do Fígado	15	1,60 MN	-31,0%	13,51
Contagem de Plaquetas	16	67,53 x 10 <sup>9</sup> /L	109,8%	114,73

MN = Múltiplos do Normal

Foram observadas na maioria dos pacientes, melhora na infiltração da medula óssea do fêmur (conforme avaliado por RNM) depois de quatro anos e oito anos de tratamento com eliglustate. A densidade mineral óssea (DMO) média total da coluna vertebral aumentou em 9,9% g/cm<sup>2</sup> (n = 15, p = 0,0176) após quatro anos de tratamento, e em 12,6% (DP 16,56) após 8 anos. Na linha de base (n = 15), a média (DP) do valor T-escore da coluna vertebral estava na faixa de osteopenia, -1,63 (1,07), e alcançou a faixa de normalidade após quatro anos de tratamento, -0,88 (1,26) (p = 0,0139). Após oito anos de tratamento, a média (DP) do valor T-score da coluna vertebral aumentou para -0,59 (1,294). Na linha de base, a média (DP) do valor Z-escore da coluna vertebral foi de -1,21 (0,948) e, após quatro anos de tratamento foi de -0,48 (1,073) (p = 0,0044). Após oito anos de tratamento, o valor Z-escore médio da coluna vertebral (DP) foi de -0,29 (1,088). A DMO do fêmur estava na faixa normal no início do estudo e mostrou pouca mudança.

### **Estudo de fase 3 em pacientes que mudaram o tratamento de terapia de reposição enzimática (TRE) para CERDELGA – Terceiro ensaio (ENCORE)**

O terceiro ensaio foi um estudo clínico multicêntrico, de não inferioridade, controlado por ativo, aberto e randomizado, que avaliou a segurança e eficácia de CERDELGA, comparado à CEREZYME®, em 159 pacientes (média de idade de 37,4 anos) previamente tratados para DG1 com TRE (três anos ou mais de TRE com doses entre 30-130 U/kg/mês em

pelo menos seis dos últimos nove meses), que atingiram objetivos terapêuticos pré-estabelecidos na linha de base. Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para receber CERDELGA ou CEREZYME® durante o período de 12 meses de análise primária. Os pacientes randomizados para tratamento com eliglustate, receberam dose inicial de 42 mg duas vezes ao dia, com aumento da dose para 84 mg e 127 mg duas vezes ao dia, possivelmente nas semanas quatro e oito, baseando-se na concentração plasmática terminal de CERDELGA durante as semanas dois e seis, respectivamente.

No início do estudo, os volumes médios de baço foram de 2,6 e 3,2 MN nos grupos de CEREZYME® e CERDELGA, respectivamente, e volumes de fígado de 0,9 MN em ambos os grupos. Os níveis médios de hemoglobina foram 13,8 e 13,6 g/dL, e a contagem de plaquetas de 192 e 207 x 10<sup>9</sup>/L, respectivamente.

O desfecho composto primário requisitou estabilidade em todos os quatro domínios de componentes (nível de hemoglobina, contagem de plaquetas, volume do fígado e volume do baço) com base em mudanças entre o início do estudo e 12 meses após. A estabilidade foi definida pelos seguintes limites pré-especificados de mudança: redução do nível de hemoglobina de < 1,5 g/dL, redução na contagem de plaquetas de < 25%, aumento de volume do fígado em < 20%, e aumento de volume do baço em < 25%. Os percentuais de pacientes que preencheram os critérios para a estabilidade nos componentes individuais do desfecho composto, foram avaliados como desfechos secundários de eficácia.

CERDELGA atingiu o critério para ser declarado não inferior a CEREZYME® na manutenção da estabilidade do paciente. Após 12 meses de tratamento, o percentual de pacientes atingindo o desfecho composto primário foi 84,8% para o grupo CERDELGA comparado a 93,6% para o grupo CEREZYME®. O limite inferior de 95% do IC da diferença de 8,8%, -17,6%, estava dentro da margem de não inferioridade pré-especificada de 25%. Ao décimo segundo mês, os percentuais de pacientes de CERDELGA e CEREZYME®, respectivamente, que atingiram os critérios de estabilidade para os componentes individuais do desfecho composto foram: nível de hemoglobina, 94,9% e 100%; contagem de plaquetas, 92,9% e 100%; volume do baço, 95,8% e 100%; e volume do fígado, 96,0% e 93,6%. Dos pacientes que não atingiram os critérios de estabilidade para componentes individuais, 12 de 15 pacientes de CERDELGA e três de três pacientes de CEREZYME® permaneceram dentro dos objetivos terapêuticos para DG1.

As alterações médias do valor basal nos parâmetros hematológicos e viscerais através de 12 meses de tratamento são mostradas na Tabela 4. Não houve diferenças clinicamente significativas entre os grupos para quaisquer dos quatro parâmetros.

**Tabela 4: Alterações médias do valor basal até o décimo segundo mês em pacientes com DG1 que mudaram para CERDELGA no terceiro ensaio**

	CEREZYME® (N=47)** Média [IC 95%]	CERDELGA (N=99) Média [IC 95%]
Mudança percentual no volume do baço MN (%)*	-3,01 [-7,47; 1,06]	-6,17 [-9,17; -2,93]
Mudança absoluta no nível de hemoglobina (g/dL)	0,038 [-0,14; 0,25]	-0,21 [-0,36; -0,08]
Mudança percentual no volume do fígado MN (%)	3,57 [0,43; 5,83]	1,78 [0,13; 3,86]
Mudança Percentual na contagem plaquetária (%)	2,93 [-2,25; 7,52]	3,79 [0,55; 7,31]

MN = Múltiplos do Normal, IC = Intervalo de Confiança

\* Exclui pacientes com esplenectomia total.

\*\* Todos os pacientes fizeram a transição para o tratamento com CERDELGA após 12 meses.

Durante o período aberto do tratamento prolongado com CERDELGA (fase de extensão), o percentual de pacientes com dados completos que atenderam o parâmetro de estabilidade de desfecho primário foi mantido em 84,6% (n=136) após 2 anos, 84,4% (n=109) após 3 anos e 91,1% (n=45) após 4 anos. A maioria das interrupções do período de extensão foi devido à transição para o produto comercial a partir do 3º ano.

Os parâmetros individuais da doença, de volume do baço, volume do fígado, níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas permaneceram estáveis por 4 anos.

No início do estudo, as DMO do fêmur e da coluna vertebral estavam na faixa normal e os valores médios de BMB escore estavam na faixa moderadamente afetada para ambos grupos de tratamento. Após 12 meses de tratamento, as alterações médias na DMO e no BMB escore foram semelhantes para ambos os braços de tratamento, CERDELGA e

CEREZYME®, e não foram significativamente diferentes da linha de base. As pontuações de DMO do fêmur e BMB escore da coluna vertebral e do fêmur foram mantidas dentro do intervalo normal em pacientes tratados com CERDELGA por até 4 anos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Lukina E, Watman N, Arreguin EA, et al. Improvements in hematologic, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood*. 2010a;116:4095-4098.
- 2) Lukina E, Watman N, Arreguin EA, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood*. 2010b;116(6):893-899.
- 3) Mistry PK, Lukina E, Turkia HB, et al. Effect of Oral Eliglustat on Splenomegaly in Patients With Gaucher Disease Type 1 The ENGAGE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;313(7):695-706.doi:10.1001/jama.2015.459.
- 4) Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 [Epub ahead of print].
- 5) Cerdelga. Module 5, Clinical Study Report. GZGD02507/EFC12813.ENGAGE Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial.Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Shankar SP, Baris H, Ghosn M, Mehta A, Packman S, Pastores G, Petakov M, Assouline S, Balwani M, Danda S, Hadjiev E, Ortega A, Gaemers SJM, Tayag R, Peterschmitt MJ. *Am J Hematol*. 2017 Nov;92(11):1170-1176. doi: 10.1002/ajh.24877. Epub 2017 Oct 3
- 6) Cerdelga. Module 5, Clinical Study Report. DRI12816/GZGD00304. PHASE 2 A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H, Phillips M, Pastores GM, Rosenthal DI, Kaper M, Singh T, Puga AC, Bonate PL, Peterschmitt MJ.*Blood*. 2010 Aug 12;116(6):893-9. doi: 10.1182/blood-2010-03-273151. Epub 2010 May 3.
- 7) Cerdelga. Module 5, Clinical Study Report. EFC12812. ENCORE Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, Ghosn M, Mehta A, Packman S, Pastores G, Petakov M, Assouline S, Balwani M, Danda S, Hadjiev E, Ortega A, Shankar S, Solano MH, Ross L, Angell J, Peterschmitt MJ. *JAMA*. 2015 Feb 17;313(7):695-706. doi: 10.1001/jama.2015.459.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

A Doença de Gaucher é causada por uma deficiência da enzima lisossomal,  $\beta$ -glicosidase ácida, que resulta no acúmulo de seu principal substrato natural, a glicosilceramida (GL-1) em células de Gaucher, especialmente no fígado, baço e medula óssea. CERDELGA é um inibidor potente e específico da glicosilceramida sintetase, e age como uma terapia de redução do substrato (TRS) para a DG1. O objetivo da TRS é reduzir a taxa de síntese da GL-1, para que ela coincida com a taxa de deficiência de catabolismo em pacientes com DG1, impedindo assim, o acúmulo da GL-1 e aliviando as manifestações clínicas.

Em ensaios clínicos realizados em pacientes com DG1 nunca tratados anteriormente, os níveis plasmáticos de GL-1 estavam elevados na maioria dos pacientes e diminuíram após o tratamento com CERDELGA. Adicionalmente, em um estudo clínico em pacientes com DG1 estabilizados com terapia de reposição enzimática (TRE) (por exemplo, já tendo atingido objetivos terapêuticos com a TRE antes do início do tratamento com CERDELGA), os níveis plasmáticos de GL-1 estavam normais na maioria dos pacientes e diminuíram após tratamento com CERDELGA.

### Avaliação eletrocardiográfica

Não foi observado efeito de CERDELGA clinicamente significativo no prolongamento QTc para doses únicas de até 675 mg.

O intervalo QT corrigido da frequência cardíaca, usando a correção de Fridericia (QTcF), foi avaliado em um estudo de dose única, controlado e cruzado (cross-over) com placebo e ativo (moxifloxacino 400 mg), randomizado, em 47 indivíduos saudáveis. Neste estudo, com comprovada capacidade de detectar pequenos efeitos, o limite superior do intervalo de confiança unilateral de 95% para o maior valor, ajustado por placebo e de valor de base corrigido por QTcF, foi inferior a 10 mseg, o limiar para preocupação regulatória.

Enquanto não houve efeito aparente sobre a frequência cardíaca, aumentos relacionados à concentração foram observados para as mudanças no valor basal, corrigidas por placebo, dos intervalos PR, QRS e QTc. Baseado em modelos de farmacocinética/ farmacodinâmica, é esperado que concentrações plasmáticas de eliglustate em 11 vezes a  $C_{max}$  prevista para o humano possam causar 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) msec, respectivamente.

## Propriedades Farmacocinéticas

### - Absorção

Mudanças desejadas nos volumes de baço e de fígado, e parâmetros hematológicos (hemoglobina, contagem de plaquetas) foram vistos depois de 6 e 3 meses, respectivamente, em pacientes virgens de tratamento no estudo ENGAGE e no estudo de Fase 2. O tempo médio para atingir a concentração plasmática máxima ocorre entre 1,5 e 3 horas após a administração, com biodisponibilidade oral baixa (< 5%), devido ao significativo metabolismo de primeira passagem. O eliglustate é um substrato do transportador de efluxo gp-P. Alimentos não têm um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de eliglustate. Após doses repetidas de 84 mg de eliglustate duas vezes ao dia, o estado de equilíbrio foi alcançado em 4 dias, com uma taxa de acumulação de 3 vezes ou menos.

### - Distribuição

O eliglustate é moderadamente ligado às proteínas plasmáticas humanas (76 a 83%) sem partição significativa de células sanguíneas. Após administração intravenosa (IV) de dose única de 42 mg, o volume de distribuição foi de 816 L, sugerindo ampla distribuição nos tecidos. Estudos não clínicos demonstraram uma ampla distribuição de eliglustate nos tecidos, incluindo a medula óssea.

### - Metabolismo

O eliglustate é extensamente metabolizado com alta depuração, principalmente pela CYP2D6 e, em menor extensão, pela CYP3A4. As vias metabólicas primárias de eliglustate envolvem a oxidação sequencial do radical octanoil, seguido pela oxidação do radical 2,3-dihidro-1,4-benzodioxano, ou uma combinação das duas vias, o que resulta em múltiplos metabólitos oxidativos. Não é esperado que os metabólitos contribuam para a ação farmacológica de CERDELGA.

### - Eliminação

Após administração oral, a maior parte da dose administrada é excretada na urina (41,8%) e nas fezes (51,4%), principalmente como metabólitos, com menos de 1% da droga não modificada. Após a administração IV de dose única de 42 mg, a depuração corporal total do eliglustate foi de 86 L/h. Após doses repetidas de 100 mg de CERDELGA duas vezes ao dia, a meia-vida de eliminação do eliglustate é de aproximadamente 4-7 horas em não-MPs e de 9 horas em MPs.

## Populações especiais

A análise farmacocinética populacional demonstra que o fenótipo preditivo da CYP2D6 baseado no genótipo é o fator mais importante que afeta a variabilidade farmacocinética. Indivíduos com um fenótipo preditivo de metabolização lenta da CYP2D6 (aproximadamente 5 a 10% da população) apresentam concentrações mais altas de eliglustate do que metabolizadores intermediários ou extensos da CYP2D6.

Com base na análise farmacocinética populacional, observou-se pouco ou nenhum impacto do gênero, peso corpóreo, idade e etnia na farmacocinética de eliglustate.

### - Insuficiência hepática

Os efeitos da insuficiência hepática leve e moderada foram avaliados em um estudo de fase 1 de dose única. Após uma dose única de 84 mg, a  $C_{max}$  do eliglustate e a AUC foram 1,22 e 1,15 vezes mais altas nos MEs da CYP2D6 com insuficiência hepática leve e 2,81 e 5,16 vezes maiores nos MEs da CYP2D6 com insuficiência hepática moderada em comparação com MEs da CYP2D6 saudáveis. Após doses repetidas de 84 mg de eliglustate duas vezes por dia, a  $C_{max}$  e AUC<sub>0-12</sub> foram 2,38 e 2,85 vezes maiores nos MEs da CYP2D6 com insuficiência hepática leve e 6,41 e 8,86 vezes maiores em MEs da CYP2D6 com insuficiência hepática moderada em comparação com MEs saudáveis.

A exposição à farmacocinética no estado de equilíbrio não pode ser prevista em MIs e MPs da CYP2D6 com insuficiência hepática leve e moderada devido a dados limitados ou inexistentes de dose única. O efeito da insuficiência hepática grave não foi estudado em indivíduos com qualquer fenótipo CYP2D6 (vide itens “POSOLOGIA E MODO DE USAR”, “CONTRAINDICAÇÕES” e “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

#### **- Insuficiência renal**

O efeito da insuficiência renal grave foi avaliado em um estudo de dose única de fase 1. Após uma dose única de 84 mg de eliglustate, a  $C_{max}$  e a AUC foram similares nos MEs da CYP2D6 com insuficiência renal grave e MEs da CYP2D6 saudáveis.

Estão disponíveis dados limitados ou inexistentes em pacientes com ESRD e em MIs da CYP2D6 ou MP com insuficiência renal grave (vide itens “POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

A glicosilceramida sintetase é inibida por CERDELGA, com uma  $IC_{50}$  “in vitro” de aproximadamente 10 ng/mL em microssomas e em células humanas intactas. “In vivo”, CERDELGA diminuiu significativamente os níveis de GL-1 nos tecidos periféricos de ratos e cães normais e em modelos de ratos com GD1 após doses orais bem toleradas.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

CERDELGA é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente da fórmula.

CERDELGA é contraindicado em pacientes MIs ou MEs da CYP2D6 que estejam tomando um inibidor potente ou moderado da CYP2D6 concomitantemente com um inibidor potente ou moderado da CYP3A, e para pacientes MPs da CYP2D6 que estejam tomando um potente inibidor da CYP3A. A utilização de CERDELGA sob estas condições resultam em concentrações plasmáticas substancialmente elevadas de eliglustate (vide item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Estão disponíveis dados limitados ou inexistentes de MIs e MPs com qualquer grau de comprometimento hepático; o uso de CERDELGA nestes pacientes está contraindicado uma vez que o metabolismo é a via de eliminação predominante (vide itens “POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

Devido ao aumento significativo da concentração plasmática de eliglustate, CERDELGA é contraindicado em MEs com insuficiência hepática moderada ou grave e em MEs com insuficiência hepática leve que estejam tomando um inibidor forte ou moderado da CYP2D6 (vide itens “POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Interações Medicamentosas**

CERDELGA é contraindicado em pacientes MIs ou MEs da CYP2D6 que estejam tomando um inibidor potente (como paroxetina, fluoxetina e quinidina) ou moderado (como duloxetina e terbinafina) da CYP2D6 concomitantemente com um inibidor potente (como claritromicina e itraconazol) ou moderado (como eritromicina e fluconazol) da CYP3A, e para pacientes MPs da CYP2D6 que estejam tomando um potente inibidor da CYP3A. A utilização de CERDELGA sob estas condições prejudica as principais vias metabólicas de eliglustate e resulta em concentrações plasmáticas substancialmente elevadas de eliglustate. Embora não tenham sido registrados aumentos significativos de QTc em um estudo QT/QTc (TQT) aprofundado em voluntários sadios, baseado em um modelo de farmacocinética/farmacodinâmica, com elevações plasmáticas de eliglustate em 11 vezes a  $C_{máx}$  prevista em humanos, leves aumentos nos intervalos PR, QRS e QTc são esperados.

Para uso de CERDELGA com um inibidor potente ou moderado da CYP2D6 ou CYP3A, vide item “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”. O uso de CERDELGA com indutores potentes da CYP3A (como rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e Erva de São João), diminui substancialmente a exposição ao eliglustate, o que reduz o efeito terapêutico de CERDELGA. Dessa forma, a administração concomitante não é recomendada (vide item “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

#### **Pacientes com condições cardíacas pré-existentes**

O uso de CERDELGA em pacientes com doenças cardíacas pré-existentes não foi estudado durante os ensaios clínicos. Uma vez que é previsto que CERDELGA cause leves aumentos nos intervalos do ECG a concentrações plasmáticas substancialmente elevadas, o uso de CERDELGA deve ser evitado em pacientes com doença cardíaca (insuficiência cardíaca congestiva, recente infarto agudo do miocárdio, bradicardia, bloqueio cardíaco, arritmia ventricular), síndrome



do QT longo, e em combinação com medicamentos antiarrítmicos da Classe IA (ex.: quinidina, procainamida) e Classe III (ex.: amiodarona, sotalol).

#### **Pacientes com insuficiência hepática e renal**

O uso concomitante de CERDELGA com inibidores da CYP2D6 ou CYP3A4 em pacientes MEs da CYP2D6 com insuficiência hepática leve pode resultar em elevação adicional das concentrações plasmáticas de eliglustate, com a magnitude do efeito dependendo da enzima inibida e da potência do inibidor. Em pacientes MEs da CYP2D6 com insuficiência hepática leve tomando inibidor fraco da CYP2D6 fraco, ou um inibidor de CYP3A forte, moderado ou fraco, deve ser considerada uma dose de 84 mg de eliglustate uma vez por dia (vide itens “POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

Estão disponíveis dados inexistentes ou limitados de pacientes MEs, MIS ou MPs da CYP2D6 com doença renal terminal com insuficiência renal leve, moderada ou grave, portanto o uso de CERDELGA nestes pacientes não é recomendado (vide itens “POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

#### **- Gravidez**

Não foram realizados estudos clínicos sobre o uso de CERDELGA em mulheres grávidas. Em ratas, foi observada a transferência placentária de vestígios de eliglustate e seus metabólitos (vide item “TOXICOLOGIA”).

Estudos em animais não indicaram danos direto ou indireto em relação à toxicidade reprodutiva. Como medida preventiva, é aconselhável evitar a utilização de CERDELGA durante a gravidez.

**Categoria de Gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

Não há informação disponível sobre o uso durante o trabalho de parto.

#### **- Lactação**

Não se sabe se eliglustate é excretado no leite humano. A excreção de vestígios de eliglustate ou materiais relacionados foi observada no leite em ratas. A descontinuação da amamentação ou descontinuação da terapia com CERDELGA deve ser decidida levando-se em consideração o benefício da amamentação para o lactente e o benefício terapêutico para a lactante.

#### **Populações especiais**

##### **- Pacientes idosos**

Um número limitado de pacientes com idade acima de 65 anos foi incluído nos ensaios clínicos. Não foram encontradas diferenças significativas nos perfis de eficácia e segurança entre pacientes idosos e pacientes mais jovens.

##### **- População pediátrica**

A eficácia e segurança de CERDELGA em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos não foi estabelecida. Não há dados disponíveis.

##### **- Pacientes com comprometimento hepático**

CERDELGA é contraindicado em pacientes MIs ou MPs da CYP2D6 com qualquer grau de comprometimento hepático e em MEs da CYP2D6 com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B) ou grave (Child-Pugh Classe C) (vide itens “CONTRAINDICAÇÕES” e “PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS”).

Em MEs da CYP2D6 com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A), não é necessário ajuste da dose e a dose recomendada é de 84 mg de eliglustate, duas vezes ao dia (vide item “PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS”).

CERDELGA é contraindicado em MEs da CYP2D6 com insuficiência hepática leve tomando um inibidor da CYP2D6 forte ou moderado. Em MEs da CYP2D6 com insuficiência hepática leve, tomando um inibidor fraco da CYP2D6 ou um inibidor forte, moderado ou fraco da CYP3A, deve ser considerada uma dose de 84 mg de eliglustate, uma vez por dia (vide itens “CONTRAINDICAÇÕES” e “PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS”).

#### **- Pacientes com comprometimento renal**

Em MEs da CYP2D6 com insuficiência renal leve, moderada ou grave, não é necessário ajuste da dose e a dose recomendada é de 84 mg de eliglustate duas vezes ao dia (vide item “PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS”).

CERDELGA não é recomendado em pacientes MEs da CYP2D6 com doença renal terminal (vide itens “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS”).

Em MIs ou PM da CYP2D6 com insuficiência renal leve, moderada, grave ou com doença renal terminal, CERDELGA não é recomendado (vide itens “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS”).

#### **- Uso em metabolizadores ultrarrápidos (MURs) e indeterminados da CYP2D6**

CERDELGA não deve ser utilizado em pacientes que são metabolizadores ultrarrápidos (MURs) ou indeterminados da CYP2D6. Pacientes MURs podem não alcançar a concentração adequada para um efeito terapêutico. Uma recomendação de dose não pode ser fornecida para MURs.

#### **- Uso em metabolizadores pobres (MPs)**

A dose de CERDELGA uma vez ao dia não foi estudada em MPs. No entanto, a exposição sistêmica prevista para estes pacientes está dentro da faixa observada nos estudos clínicos.

#### **Toxicologia**

Os principais órgãos-alvo para CERDELGA em estudos toxicológicos são o trato gastrointestinal, órgãos linfáticos, fígado (apenas rato) e sistema reprodutivo (apenas rato macho). Os efeitos do eliglustate em estudos toxicológicos foram reversíveis e não exibiram evidência alguma de toxicidade tardia ou recorrente. As margens de segurança para os estudos de exposição crônica em ratos e cães variou entre 8 e 15 vezes.

O eliglustate não teve efeitos sobre o SNC ou funções respiratórias. Efeitos cardíacos dependente da concentração foram observados em estudos não clínicos: inibição dos canais iônicos cardíacos humanos, incluindo potássio, sódio e cálcio, em concentrações  $\geq 7$  vezes do  $C_{\text{máx}}$  humano previsto; efeitos mediados pelo canal iônico de sódio em um estudo eletrofisiológico ex-vivo em fibras de Purkinje em cães (7 vezes do  $C_{\text{máx}}$  humano previsto); e aumentos nos intervalos QRS e PR em estudos de telemetria e condução cardíaca em cães anestesiados, com efeitos percebidos em concentrações de 14 vezes do  $C_{\text{máx}}$  humano previsto.

Transferência placentária de quantidades vestigiais de eliglustate e seus metabolitos foi demonstrado em rato. Após 2 e 24 horas da dose, 0,034% e 0,013% da dose indicada foi detectada em tecido fetal, respectivamente.

Em doses maternas tóxicas em ratos, os fetos mostraram uma maior incidência dos ventrículos cerebrais dilatados, número anormal de costelas ou vértebras lombares, e muitos ossos mostrou ossificação pobre. O desenvolvimento embrionário em ratos e coelhos não foi afetado até exposição clinicamente relevante (com base na AUC).

#### **Carcinogenicidade**

CERDELGA não foi carcinogênico em bioensaios de carcinogenicidade durante a vida toda de camundongos e de ratos analisados mesmo nas maiores doses avaliadas. As exposições nestas doses eram de aproximadamente 4 e 3 vezes maiores, respectivamente, do que a média prevista de eliglustate exposta a humanos.

#### **Mutagênese**

CERDELGA não foi mutagênico em uma bateria padrão de testes de genotoxicidade.

#### **Prejuízo na fertilidade**

Em ratos machos maduros, efeitos nos parâmetros de esperma não foram observados em doses bem toleradas. Inibição reversível da espermatogênese foi observada a uma dose sistemicamente tóxica em ratos. Efeitos similares na espermatogênese não foram vistos em um estudo experimental em macacos, com concentrações plasmáticas iguais ou superiores aos valores medidos em ensaios clínicos em paciente com Doença de Gaucher tipo 1.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Embora não tenham sido realizados estudos específicos, baseando-se em experiência clínica, CERDELGA tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

CERDELGA não foi associado com dependência e não é esperado que tenha potencial para abuso.

### **Intolerância à Lactose**

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção de glicose-galactose, não devem tomar este medicamento.

**Este medicamento contém LACTOSE.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Potencial de efeito de outros medicamentos sobre concentração plasmática de CERDELGA**

CERDELGA é metabolizado principalmente pela CYP2D6 e, em menor extensão, pela CYP3A4. CERDELGA também é um substrato do transportador de efluxo glicoproteína-P (gp-P).

CERDELGA é contraindicado em pacientes MIs ou MEs da CYP2D6 que estejam tomando um inibidor potente ou moderado da CYP2D6 concomitantemente com um inibidor potente ou moderado da CYP3A, e para pacientes MPs da CYP2D6 que estejam tomando um potente inibidor da CYP3A (vide item “CONTRAINDICAÇÕES”). A utilização de CERDELGA sob estas condições resulta em concentrações plasmáticas substancialmente elevadas de eliglustate.

### **Inibidores da CYP2D6**

- Em metabolizadores intermediários (MIs) e extensos (MEs)

Após doses repetidas de 84 mg duas vezes ao dia de eliglustate (equivalente a 100 mg de hemitartrato de eliglustate) em pacientes não MPs, a administração concomitante com paroxetina, um inibidor potente da CYP2D6, resultou em um aumento de 7,3 e 8,9 vezes na  $C_{\text{máx}}$  e  $AUC_{0-12}$  do eliglustate, respectivamente. Uma dose de 84 mg de CERDELGA uma vez ao dia deve ser considerada quando um inibidor potente da CYP2D6 (como fluoxetina e quinidina) é utilizado concomitante com CERDELGA em MIs e MEs.

Considerando dose de 84 mg de CERDELGA duas vezes ao dia em não-MPs, é previsto que o uso concomitante de inibidores moderados da CYP2D6 (como duloxetina e terbinafina) possa aumentar a exposição ao eliglustate em aproximadamente quatro vezes. Deve-se tomar cuidado com o uso de inibidores moderados da CYP2D6 em MIs e MEs.

Em pacientes MEs com insuficiência hepática leve: vide item “POSOLOGIA E MODO DE USAR”.

Em pacientes MEs com insuficiência hepática moderada ou : vide item “CONTRAINDICAÇÕES”.

### **Inibidores da CYP3A**

- Em metabolizadores intermediários (MIs) e extensos (MEs)

Após doses repetidas de 84 mg de CERDELGA duas vezes ao dia em pacientes não MPs, a administração concomitante com cetoconazol, um inibidor potente da CYP3A e gp-P, resultou em um aumento de 3,8 e 4,3 vezes na  $C_{\text{máx}}$  e  $AUC_{0-12}$  do eliglustate, respectivamente. Efeitos semelhantes são esperados para outros inibidores potentes da CYP3A (como claritromicina e itraconazol). É previsto que inibidores moderados da CYP3A (como eritromicina e fluconazol) possam aumentar a exposição ao eliglustate em aproximadamente três vezes. Deve-se tomar cuidado com inibidores potentes da CYP3A em MIs e MEs.

Em pacientes MEs com insuficiência hepática leve: vide item “POSOLOGIA E MODO DE USAR”.

Em pacientes MEs com comprometimento hepático moderado ou : vide item “CONTRAINDICAÇÕES”.

- Em metabolizadores pobres (MPs)

Considerando dose de 100 mg de CERDELGA uma vez ao dia em paciente MPs, é previsto que o uso concomitante de inibidores potentes da CYP3A possa aumentar em 4,3 e 6,2 vezes a  $C_{\text{máx}}$  e a  $AUC_{0-24}$  do eliglustate, respectivamente. O uso de inibidores potentes da CYP3A concomitantemente a CERDELGA em MPs é contraindicado.

Considerando dose de 84 mg de CERDELGA uma vez ao dia em paciente MPs, é previsto que o uso concomitante de inibidores moderados da CYP3A possa aumentar em 2,4 e 3,0 vezes a  $C_{\text{máx}}$  e a  $AUC_{0-24}$  do eliglustate, respectivamente. O uso de inibidores moderados da CYP3A concomitantemente a CERDELGA em MPs não é recomendado.

Deve-se tomar cuidado com inibidores fracos da CYP3A (como anlodipino, cilostazol, fluvoxamina, goldenseal, isoniazida, ranitidina e ranolazina) em MPs.

### **Inibidores da CYP2D6 utilizados simultaneamente com inibidores da CYP3A**

- Em metabolizadores intermediários (MIs) e extensos (MEs)

Considerando dose de 84 mg de CERDELGA duas vezes ao dia em não-MPs, é previsto que o uso concomitante de inibidores potentes ou moderados da CYP2D6 e inibidores potentes ou moderados da CYP3A possam aumentar em até 17 e 25 vezes a  $C_{máx}$  e a  $AUC_{0-12}$ , respectivamente. O uso de inibidores potentes ou moderados da CYP2D6 concomitante a um inibidor potente ou moderado da CYP3A é contraindicado em MIs e MEs.

- Em todos os pacientes

Produtos com toranja (grapefruit) e carambola contêm um ou mais componentes que inibem a CYP3A e podem aumentar as concentrações plasmáticas de eliglustate. Deve-se evitar o consumo de toranja (grapefruit) e carambola ou de seus sucos.

### **Indutores potentes da CYP3A**

A administração concomitante de doses repetidas de rifampicina (um indutor potente da CYP3A, bem como transportador efluxo gp-P) e CERDELGA, resultou em uma diminuição de aproximadamente 85% na exposição ao eliglustate em não-MPs e aproximadamente 95% em MPs. Não é recomendada a coadministração de CERDELGA com indutores potentes da CYP3A (como rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, e erva de São João) em MPs, MIs e MEs.

### **Potencial de CERDELGA afetar outros medicamentos**

CERDELGA é um inibidor “in vitro” da gp-P e da CYP2D6.

### **Substratos da gp-P**

A administração concomitante com digoxina, um substrato gp-P, resultou em aumento de 1,7 e 1,5 vezes na  $C_{máx}$  e  $AUC_{last}$  da digoxina, respectivamente. Podem ser necessárias doses mais baixas de substâncias que são substratos da gp-P (como colchicina, etexilato de dabigatrana e digoxina).

### **Substratos da CYP2D6**

A administração concomitante com metoprolol, um substrato da CYP2D6, resultou em um aumento de 1,5 e 2,1 vezes na  $C_{máx}$  e AUC de metoprolol, respectivamente. Podem ser necessárias doses mais baixas de substratos da CYP2D6. Estes incluem certos antidepressivos (antidepressivos tricíclicos, como nortriptilina, amitriptilina e imipramina) e fenotiazinas.

### **Interferências em exames laboratoriais e não laboratoriais**

Não conhecido.

### **Interação com alimentos**

CERDELGA pode ser ingerido com ou sem alimento. O consumo de grapefruit e carambola ou seus sucos deve ser evitado.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

CERDELGA deve ser conservado em temperatura ambiente (15-30°C).

### **Prazo de validade**

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

As cápsulas duras de CERDELGA apresentam tampa opaca azul-esverdeada perolada com corpo opaco branco perolado com GZ02 impresso em preto na cápsula.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O tratamento com CERDELGA deve ser iniciado e supervisionado por um médico experiente no tratamento da doença de Gaucher.

### **Posologia**

A dose recomendada de CERDELGA é de 100 mg duas vezes ao dia em metabolizadores intermediários (MIs) e metabolizadores extensos (MEs) da CYP2D6. Em metabolizadores pobres (MPs), a dose recomendada é de 100 mg uma vez ao dia.

As cápsulas devem ser tomadas via oral com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras, preferencialmente com água, e não devem ser esmagadas, dissolvidas ou abertas. Caso uma dose seja esquecida, a próxima dose deve ser administrada normalmente. A próxima dose não deve ser dobrada.

O tratamento com CERDELGA deve ser mantido por tempo indefinido.

A dose máxima de repetição tolerada de eliglustate superiores a 12 dias foi determinada como sendo de 200 mg BID. Cinco dos oito indivíduos que receberam 350 mg BID eliglustate descontinuaram a dosagem devido a TEAEs predominantemente associados com sintomas gastrointestinais recorrentes, tais como náuseas e vômitos, e sintomatologia do sistema nervoso, tais como tontura e dor de cabeça. Estes resultados foram obtidos em indivíduos saudáveis (estudo GZGD00204).

Deve-se evitar o consumo da fruta ou suco de toranja (grapefruit) e carambola.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Resumo do perfil de segurança**

A maioria das reações adversas é leve e transitória. A reação adversa mais frequentemente relatada com CERDELGA é a dispepsia, em aproximadamente 6% dos pacientes. Cerca de 2% dos pacientes que receberam CERDELGA em estudos clínicos, descontinuaram permanentemente o tratamento devido a reação adversa.

### **Lista tabulada de reações adversas**

O perfil geral de reação adversa de CERDELGA baseia-se em 1.400 pacientes-ano de exposição ao tratamento e resultados agrupados dos períodos de análise primária e períodos de extensão de dois estudos principais de Fase 3 (ENGAGE e ENCORE), um estudo de Fase 2 de 8 anos (Estudo 304), e um estudo de suporte de Fase 3b (EDGE). Nestes quatro estudos, um total de 393 pacientes entre as idades de 16 a 75 anos receberam eliglustate por um período de tratamento de 3,5 anos (até 9,3 anos).

As reações adversas estão ranqueadas por frequência ([muito comuns ( $\geq 1/10$ ); comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ )]. Todas as reações adversas relatadas em mais de 2% dos pacientes são apresentadas a seguir. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Reações adversas que ocorreram com o uso de CERDELGA em mais de 2% dos pacientes nos estudos principais (ENGAGE e ENCORE), estudo Fase 2 (estudo 304 e no estudo de suporte Fase 3b (EDGE):**

#### **Reações muito comuns:**

Infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, dor nas costas e dor nas extremidades.

#### **Reações comuns:**

Dor de cabeça\*, tontura\*, palpitações, dispepsia, dor abdominal superior\*, diarreia\*, náusea, constipação, dor abdominal\*, doença do refluxo gastroesofágico, distensão abdominal\*, gastrite, artralgia e fadiga.

\* a incidência da reação adversa foi a mesma ou superior com placebo do que com CERDELGA no estudo principal placebo-controlado ENGAGE.

Outras reações comuns: sinusite, gripe, infecção do trato urinário, creatina fosfoquinase sanguínea aumentada, dor óssea, tosse, astenia, epistaxe, edema periférico, bronquite, dor orofaríngea, vômito, dor musculoesquelética, dor no peito, laceração, ansiedade, confusão, gastroenterite viral, hematúria, mialgia, neuropatia periférica, pirexia, erupção cutânea, dor de dente, infecção viral, dermatite de contato, boca seca, metrorragia, congestão nasal, parestesia, acne, pele seca, dismenorreia, infecção no ouvido, equimose, gama-glutamil transferase aumentada, herpes oral, pneumonia, alergia sazonal, esplenomegalia, alanina aminotransferase aumentada, alopecia, artrite, bloqueio atrioventricular de segundo grau, folato no sangue diminuído, disgeusia, disúria, rubor, intoxicação alimentar, gastroenterite, diminuição da hemoglobina, hipersensibilidade, hipertensão, hipoestesia, falta de ferro, rigidez articular, entorse de ligamento, linfadenopatia, enxaqueca, enjoo, fraqueza muscular, estudo da condução nervosa anormal, esofagite, otite média, dor, prurido, congestão nasal, sonolência, síncope, tendinite, irritação da garganta, zumbido, tremor, baixa dor abdominal, homocisteína no sangue aumentada, pressão arterial aumentada, densidade óssea diminuída, proteína C-reativa aumentada, catarata, cistite, disfagia, dispneia, hepatomegalia, hiperlipidemia, lesão no membro, infecção localizada, espasmos musculares, tensão muscular, obstrução nasal, odinofagia, osteoartrite, osteoporose, faringite, faringite estreptocócica, dor procedural, proteinúria, congestão das vias respiratórias, dor de cabeça dos seios da face, trombocitopenia, infecção dentária, leucócito esterase positivo na urina, taquicardia ventricular, vertigem e diminuição de peso.

#### **Reações incomuns:**

Desconforto abdominal, abscesso, picada de artrópodes, distúrbio do equilíbrio, glicose no sangue aumentada, temperatura corporal aumentada, cálculo urinário, síndrome do túnel carpal, displasia cervical, desconforto no peito, colecistite, colelitíase, diminuição do apetite, cáries dentárias, humor deprimido, depressão, cisto dérmico, tontura postural, disfonia, disfunção erétil, escoriação, infecção fúngica, infecção fúngica da pele, sangramento gengival, hematócrito diminuído, hematoma, hemorroida, fratura na mão, herpes zoster, hérnia de hiato, hordéolo, hipoacusia, hipotensão, aumento da tendência para hematoma, sintomas de gripe, lesões, luxação, lesão articular, radiculopatia lombar, mal-estar, exposição materna durante a gravidez, menorragia, menstruação irregular, desconforto musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, infarto do miocárdio, desvio de septo nasal, neuralgia, onicomiose, osteopenia, paroníquia, petéquia, contagem de plaquetas diminuída, polaciúria, púrpura, hemorragia retal, infecção do trato respiratório, infecção viral do trato respiratório, rinite alérgica, rinorreia, hiperpigmentação cutânea, lesão de pele, osteoartrite da coluna vertebral, infecção estreptocócica, estresse, dor de cabeça tensional, neoplasia da tireoide, tinea pedis, torcicolo, urticária, vitamina B12 diminuída, deficiência de vitamina B12, contagem de leucócitos diminuída, aborto espontâneo, acarodermatite, infarto agudo do miocárdio, amigdalite aguda, adenoma benigno, nível de aminoácidos aumentado, amnésia, anemia, anemia macrocítica, abscesso anal, prurido anal, transtorno de ansiedade, apatia, apendicite, artropatia, aspartato aminotransferase aumentado, astigmatismo, bloqueio atrioventricular, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, vulvovaginite atrofica, pneumonia atípica, tireoidite autoimune, teste bacteriano positivo, bacteriúria, cólica biliar, discinesia biliar, cegueira transitória, fosfatase alcalina sanguínea diminuída, aumento do colesterol no sangue, diminuição da testosterona no sangue, diminuição do hormônio estimulante da tireoide no sangue, presença de sangue na urina, cisto ósseo, infarto ósseo, irregularidade no movimento do intestino, cistos de mama, massa na mama, sensação de queimação, gastroenterite por campylobacter, remoção do cateter, celulite, cerume impactado, pólipos cervical, síndrome cervicobraquial, calázio, lesão no peito, perniose, calafrios, condromatose, colite isquêmica, estado de confusão, conjuntivite, diminuição da sensibilidade vibratória, desidratação, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, mau funcionamento do dispositivo, diabetes mellitus, disfunção diastólica, diverticulite, divertículo, hipersensibilidade a medicamentos, olho seco, refluxo duodeno gástrico, hemorragia uterina disfuncional, dislipidemia, hemorragia no ouvido, eczema, eletrocardiograma anormal, epicondilite, eructação, eritema, hipertensão essencial, erupção cutânea esfoliativa, inflamação ocular, irritação ocular, dor nos olhos, inchaço do olho, edema da face, queda, sensação de calor, deficiência de folato, corpo estranho, furúnculo, pH gástrico diminuído, distúrbio gastrintestinal, corrimento genital, dor genital, inchaço gengival, glossodinia, bócio, hematoquezia, insuficiência auditiva, aumento da frequência cardíaca, neoplasia hepática maligna, esteatose hepática, soluços, rubor, fome, hiperglicemia, hiper-homocisteinemia, hipertireoidismo, hipertrofia das papilas da língua, convulsão hipoglicemiante, hiposmia, hipotireoidismo, cisto dérmico infectado, infecção, irritação no local da infusão, unha encravada, insônia inicial, insônia, distúrbio de disco intervertebral, protusão de disco intervertebral, iridociclite, síndrome do intestino irritável, icterícia, crepitação da articulação, derrame articular, labirintite, dilatação do átrio

esquerdo, letargia, leucocitúria, leucopenia, ruptura do ligamento, edema labial, inchaço dos lábios, lipoma, aumento da lipoproteína de baixa densidade, infecção bacteriana do trato respiratório inferior, fratura vertebral lombar, infecção pulmonar, buraco macular, mamoplastia, aumento da hemoglobina celular média, volume celular médio anormal, perda de memória, menopausa, síndrome metabólica, efusão do ouvido médio, molusco contagioso, rigidez muscular, espasmos musculares, dor musculoesquelética no peito, mixedema, infecção do leito ungueal, narcolepsia, secura nasal, pólipos nasais, câncer de pele, nefrolitíase, contagem de neutrófilos diminuída, edema, irritação esofágica, dor esofágica, infecção fúngica oral, osteocondrose, osteonecrose, otite externa, cisto de ovário, cisto ovariano rompido, dor na mandíbula, pápula, parosmia, fotofobia, fascite plantar, ovários policísticos, polineuropatia, dor pós-traumática, presbiopia, pré-síncope, proctalgia, prurigo, prurido genital, psoríase, hipertensão pulmonar, fratura do rádio, exantema máculo-papular, reflexos anormais, refluxo gástrico, regurgitação, cisto renal, dor renal, frequência respiratória diminuída, inquietação, acidente de trânsito, rosácea, ciática, escotoma, seborreia, queratose seborreica, sensação de peso, perda sensorial, aumento da ferritina sérica, bloqueio sinoatrial, sinusite bacteriana, esfoliação da pele, hipopigmentação da pele, infecção da pele, papiloma da pele, estrias na pele, distúrbio do sono, deformidade da coluna vertebral, dores na coluna, hemorragia do baço, queimadura, inchaço, inchaço da face, taquicardia, telangiectasia, síndrome da articulação temporomandibular, sensibilidade, distúrbio de tendão, queimadura térmica, sede, tinea versicolor, amigdalite, abscesso no dente, extração de dente, impacto no dente, hematoma traumático, perfuração da membrana timpânica, Diabetes mellitus tipo 2, lesão do nervo ulnar, massa na extremidade superior, uretrite, retenção urinária, presença de sedimento urinário, fluxo de urina diminuído, leiomioma uterino, pólipo uterino, paralisia do sétimo nervo craniano, hemorragia vaginal, infecção vaginal, vaginite por *Gardnerella vaginalis*, rinite vasomotora, extrassístoles ventriculares, inchaço no local da punção do vaso, diminuição da acuidade visual, deficiência visual, descolamento do vítreo, candidíase vulvovaginal, infecção micótica vulvovaginal, contagem de glóbulos brancos aumentada, remoção de dentes do siso, infecção da ferida e xerose.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

A concentração plasmática mais alta de eliglustate até o momento ocorreu em um Estudo de Fase 1 de escalonamento de dose, em dose única, realizado em indivíduos saudáveis, em uma pessoa que tomou uma dose equivalente a aproximadamente 21 vezes a dose recomendada para pacientes com DG1. No momento em que ocorreu a concentração plasmática máxima (59 vezes superior às condições terapêuticas normais), o paciente sentiu vertigens manifestadas por desequilíbrio, hipotensão, bradicardia, náuseas e vômitos.

Na eventualidade de ingestão de uma superdose aguda, o paciente deverá ser cuidadosamente observado, devendo ser administrado o tratamento sintomático de suporte.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

MS 1.8326.0327

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Registrado e importado por:

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

R. Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Fabricado por:

**Genzyme Ireland Ltd**

IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road,  
Waterford, Irlanda

**IB030619A**

 *Atendimento ao consumidor*  
**sac.brasil@sanofi.com**  
0800-703-0014



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/01/2021.**



**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	<b>VP e VPS</b> - Dizeres Legais  <b>VPS</b> 9. Reações Adversas	VP/VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 60
12/09/2019	2156987/19-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/03/2019	0292003/19-4	1440 MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	03/06/2019	<b>VP e VPS</b> - Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 60
23/04/2019	0361966/19-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/2018	0801666/18-6	1440 MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	24/12/2018	<b>VP e VPS</b> - Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 60