**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cerdelga 21 mg kapsułki twarde
Cerdelga 84 mg kapsułki twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cerdelga 21 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 21 mg eliglustatu (w postaci winianu).

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*
Każda kapsułka zawiera 27 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Cerdelga 84 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 84,4 mg eliglustatu (w postaci winianu).

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*
Każda kapsułka zawiera 106 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Cerdelga 21 mg kapsułki twarde

Kapsułka z perłowym białym, nieprzezroczystym wieczkiem i perłowym białym, nieprzezroczystym korpusem z czarnym napisem „GZ04” nadrukowanym na korpusie kapsułki. Rozmiar kapsułki to „rozmiar 4” (wymiary: 14 x 5 mm).

Cerdelga 84 mg kapsułki twarde

Kapsułka z perłowym niebieskozielonym, nieprzezroczystym wieczkiem i perłowym białym, nieprzezroczystym korpusem z czarnym napisem „GZ02” nadrukowanym na korpusie kapsułki. Rozmiar kapsułki to „rozmiar 2” (wymiary: 18 x 6,4 mm).

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Produkt leczniczy Cerdelga jest wskazany do długotrwałego leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (GD1, ang. *Gaucher disease type 1*) ze słabym (PM, ang. *poor metabolisers*), średnim (IM, ang. *intermediate metaboliser*) lub szybkim (EM, ang. *extensive metaboliser*) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 18 lat) o masie ciała ≥ 15 kg

Produkt leczniczy Cerdelga jest wskazany do leczenia choroby Gauchera typu 1 (GD1) u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 15 kg ze słabym (PM), średnim (IM) lub szybkim (EM) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których uzyskano stabilność dzięki enzymatycznej terapii zastępczej (ERT, ang. *enzyme replacement therapy*).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Cerdelga powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Gauchera.

Dobór pacjentów

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cerdelga, u pacjentów należy określić genotyp CYP2D6 za pomocą badania genetycznego w celu określenia statusu metabolizmu z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Eliglustatu nie należy stosować u pacjentów z ultraszybkim (URM, ang. *ultra-rapid metaboliser*) lub nieokreślonym metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

*Dorośli*
U pacjentów z IM i EM zalecana dawka eliglustatu to 84 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z PM zalecana dawka eliglustatu to 84 mg raz na dobę.

*Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 18 lat) o masie ciała ≥ 15 kg*
**Tabela 1: Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 18 lat) o masie ciała ≥ 15 kg**

| Masa ciała | EM i IM<br>z udziałem izoenzymu CYP2D6 | PM<br>z udziałem izoenzymu CYP2D6 |
|---|---|---|
| ≥ 50 kg | 84 mg dwa razy na dobę | 84 mg raz na dobę |
| od 25 < 50 kg | 84 mg dwa razy na dobę | 42 mg raz na dobę |
| od 15 < 25 kg | 42 mg dwa razy na dobę | 21 mg raz na dobę |

Produkt leczniczy Cerdelga należy podawać doustnie dzieciom, które mogą połknąć kapsułkę.

*Pominięta dawka*
W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć przepisaną dawkę w porze przewidzianej na kolejną dawkę; nie należy podwajać kolejnej dawki.

*Osoby w podeszłym wieku*
Istnieje ograniczone doświadczenie w leczeniu eliglustatem osób w podeszłym wieku. Dane wskazują, że dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.1 i 5.2).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*
**Tabela 2: Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby**

| **Rodzaj metabolizmu z udziałem izoenzymu CYP2D6** | **Zaburzenia czynności wątroby** | **Inhibitory** | **Dostosowanie dawki** |
|---|---|---|---|
| EM | Łagodne (klasa A według klasyfikacji Childa-Pugha) | Wyłącznie eliglustat | Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania |
| | Umiarkowane (klasa B według klasyfikacji Childa-Pugha) | Wyłącznie eliglustat | Nie jest zalecane (patrz punkt 5.2) |
| | Ciężke (klasa C według klasyfikacji Childa-Pugha) | Wyłącznie eliglustat<br>Eliglustat + dowolny inhibitor CYP | Przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2) |
| | Łagodne (klasa A według klasyfikacji Childa-Pugha) lub umiarkowane (klasa B według klasyfikacji Childa-Pugha) | Eliglustat + silny lub umiarkowany CYP2D6 | Przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2) |
| | Łagodne (klasa A według klasyfikacji Childa-Pugha) | Eliglustat + słaby inhibitor CYP2D6; lub silny, umiarkowany lub słaby inhibitor CYP3A | Należy rozważyć zastosowanie dawki raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2) |
| IM lub PM | Dowolne | Nie dotyczy | Nie jest zalecane (patrz punkt 5.2) |

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*
**Tabela 3: Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

| **Rodzaj metabolizmu z udziałem izoenzymu CYP2D6** | **Zaburzenia czynności nerek** | **Dostosowanie dawki** |
|---|---|---|
| EM | Łagodne, umiarkowane lub ciężkie | Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2) |
| | Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) | Nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2) |
| IM lub PM | Łagodne, umiarkowane lub ciężkie, lub ESRD | Nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2) |

*Dzieci i młodzież (w wieku < 6 lat) o masie ciała < 15 kg*
Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności eliglustatu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 6 lat są ograniczone. Nie ma danych potwierdzających stosowanie eliglustatu u dzieci o masie ciała poniżej 15 kg. Dostępne dane opisano w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Cerdelga należy przyjmować doustnie. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; nie należy ich rozgniatać ani rozpuszczać.

Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku z grejpfrutów (patrz punkt 4.5).

Nie badano mieszania zawartości kapsułki (proszku eliglustatu) z posiłkiem lub piciem.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Cerdelga jest przeciwwskazany u pacjentów o IM lub EM z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A oraz u pacjentów o PM z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny inhibitor CYP3A (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy Cerdelga jest przeciwwskazany u pacjentów o EM z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, a także u przyjmujących silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 pacjentów o EM z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z chorobami serca w wywiadzie

W trakcie badań klinicznych nie badano stosowania eliglustatu u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. Ponieważ przewiduje się, że eliglustat przy znacznie zwiększonym stężeniu w osoczu powoduje łagodne zwiększenie odstępów w badaniu EKG, należy unikać stosowania eliglustatu u pacjentów z chorobami serca (niewydolność serca, niedawno przebyty ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia, blok serca, komorowe zaburzenie rytmu serca) lub zespołem długiego QT, jak również w skojarzeniu z przeciwarytmicznymi produktami leczniczymi klasy IA (np. chinidyna) i klasy III (np. amiodaron, sotalol).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i stosujący jednocześnie inne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie eliglustatu z inhibitorami CYP2D6 lub CYP3A4 w przypadku pacjentów o EM z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne zaburzenia czynności wątroby, może skutkować dalszym podwyższeniem poziomu eliglustatu w osoczu; skala tego zjawiska zależy od hamowanego enzymu oraz od siły inhibitora. W przypadku pacjentów z EM przy udziale izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne zaburzenia czynności wątroby, przyjmujących słaby inhibitor CYP2D6 bądź też silny, umiarkowany lub słaby inhibitor CYP3A, zaleca się podanie dawki raz na dobę (np. jeśli przyjmuje się eliglustat w dawce 84 mg dwa razy na dobę to należy dostosować dawkę do 84 mg eliglustatu raz na dobę) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak jest danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów o EM, IM lub PM z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występuje ESRD, oraz na temat pacjentów o IM i PM z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują zaburzenia czynności nerek o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim; stosowanie eliglustatu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Monitorowanie odpowiedzi klinicznej

U niektórych pacjentów wcześniej nieleczonych, zaobserwowano poniżej 20% zmniejszenie objętości śledziony (niepełne wyniki) po 9 miesiącach leczenia (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie dalszej poprawy lub zastosowanie alternatywnego sposobu leczenia.

U pacjentów ze stabilną chorobą, u których zmieniono sposób leczenia z enzymatycznej terapii zastępczej na leczenie eliglustatem, należy monitorować postęp choroby (np. po 6 miesiącach z dalszą regularną kontrolą) dla wszystkich domen choroby, celem oceny stabilności choroby. Ponowne zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej lub alternatywnego sposobu leczenia należy rozważyć u poszczególnych pacjentów, u których uzyskano niepełną odpowiedź na leczenie.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozo-galaktozy.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Eliglustat jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymu CYP2D6 i w mniejszym stopniu przy udziale izoenzymu CYP3A4. Jednoczesne podawanie substancji mających wpływ na aktywność izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A4 może spowodować zmianę stężenia eliglustatu w osoczu.
W warunkach *in vitro* eliglustat jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp) i izoenzymu CYP2D6*;* jednoczesne podawanie eliglustatu z substancjami będącymi substratami P-gp lub izoenzymu CYP2D6 może zwiększać stężenia tych substancji w osoczu.

Wykaz substancji w punkcie 4.5 nie jest listą zamkniętą i dlatego zaleca się, aby lekarz przepisujący lek zapoznał się z treściami ChPL wszystkich innych przepisywanych produktów leczniczych w celu sprawdzenia możliwych interakcji typu produkt leczniczy-produkt leczniczy z eliglustatem.

Produkty lecznicze mogące zwiększyć ekspozycję na eliglustat

Stosowanie produktu leczniczego Cerdelga jest przeciwwskazane u pacjentów o IM lub EM z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujących silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A oraz u pacjentów o PM z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujących silny inhibitor CYP3A (patrz punkt 4.3). W takim przypadku stosowanie eliglustatu powoduje znaczne zwiększenie stężenia w osoczu.

*Inhibitory CYP2D6 u pacjentów o IM i EM*
U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę jednocześnie z paroksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, podawaną wielokrotnie w dawce 30 mg raz na dobę, obserwowano zwiększenie wartości $C_{max}$ i $AUC_{0-12}$ eliglustatu odpowiednio 7,3- i 8,9-krotnie. Zaleca się zastosowanie eliglustatu raz na dobę w przypadku, gdy jest on stosowany jednocześnie z silnym inhibitorem CYP2D6 (np. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna, bupropion) u pacjentów o IM lub EM.

W przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę u pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, przewiduje się, że jednoczesne stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 (np. duloksetyny, terbinafiny, moklobemidu, mirabegronu, cynakalcetu, dronedaronu) spowodowałoby zwiększenie ekspozycji na eliglustat do około 4-krotnie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 u pacjentów o IM lub EM.

*Inhibitory CYP2D6 u pacjentów o EM z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby*
Patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4.

*Inhibitory CYP2D6 u pacjentów o EM z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby*
Patrz punkty 4.2 i 4.3.

*Inhibitory CYP3A u pacjentów o IM i EM*
U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę jednocześnie z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, podawanym wielokrotnie w dawce 400 mg raz na dobę, obserwowano zwiększenie wartości $C_{max}$ i $AUC_{0-12}$ eliglustatu odpowiednio 3,8- i 4,3-krotnie; podobnych efektów można spodziewać się dla pozostałych silnych inhibitorów CYP3A (np. klarytromycyny, ketokonazolu, itrakonazolu, kobicystatu, indynawiru, lopinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, tipranawiru, posakonazolu, worykonazolu, telitromycyny, koniwaptanu, boceprewiru). Należy zachować ostrożność podczas stosowania silnych inhibitorów CYP3A u pacjentów o IM lub EM.

U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę przewiduje się, że jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. erytromycyny, cyprofloksacyny, flukonazolu, diltiazemu, werapamilu, aprepitantu, atazanawiru, darunawiru, fosamprenawiru, imatynibu, cymetydyny) spowodowałoby zwiększenie ekspozycji na eliglustat do około 3-krotnie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A u pacjentów o IM lub EM.

*Inhibitory CYP3A u pacjentów o EM z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby*
Patrz punkty 4.2 i 4.4.

*Inhibitory CYP3A u pacjentów o EM z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby*
Patrz punkty 4.2 i 4.3.

*Inhibitory CYP3A u pacjentów o PM*
U pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę, przewiduje się, że jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A (np. ketokonazolu, klarytromycyny, itrakonazolu, kobicystatu, indynawiru, lopinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, tipranawiru, posakonazolu, worykonazolu, telitromycyny, koniwaptanu, boceprewiru) spowodowałoby zwiększenie wartości $C_{max}$ i $AUC_{0-12}$ eliglustatu odpowiednio 4,3- i 6,2-krotnie. Stosowanie silnych inhibitorów CYP3A jest przeciwwskazane u pacjentów o PM.

U pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę przewiduje się, że jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. erytromycyny, cyprofloksacyny, flukonazolu, diltiazemu, werapamilu, aprepitantu, atazanawiru, darunawiru, fosamprenawiru, imatynibu, cymetydyny) spowodowałoby zwiększenie wartości $C_{max}$ i $AUC_{0-12}$ eliglustatu odpowiednio 2,4- i 3,0-krotnie. Stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A nie jest zalecane u pacjentów PM.

Należy zachować ostrożność stosując słabe inhibitory CYP3A [np. amlodypina, cylostazol, fluwoksamina, ziele Gorzknika kanadyjskiego (*Hydrastis canadenesis*), izoniazyd, ranitydyna, ranolazyna] u pacjentów o PM.

*Inhibitory CYP2D6 stosowane jednocześnie z inhibitorami CYP3A*
*Pacjenci o IM i EM*
U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę, przewiduje się, że jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 oraz silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A spowodowałoby zwiększenie wartości $C_{max}$ i $AUC_{0-12}$ eliglustatu odpowiednio do 17- i 25-krotnie.

Stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 jednocześnie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A jest przeciwwskazane u pacjentów o IM lub EM.

Produkty grejpfrutowe zawierają co najmniej jeden składnik hamujący CYP3A i mogą zwiększyć stężenie eliglustatu w osoczu. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku z grejpfrutów.

Produkty lecznicze mogące zmniejszyć ekspozycję na eliglustat

*Silne induktory CYP3A*
U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 127 mg dwa razy na dobę jednocześnie z ryfampicyną [silnym induktorem CYP3A oraz nośnika błonowego glikoproteiny P (P-gp)], podawaną wielokrotnie w dawce 600 mg raz na dobę, obserwowano zmniejszenie ekspozycji na eliglustat o około 85%. U pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm (PM), po wielokrotnym podaniu eluglistatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę jednocześnie z ryfampicyną podawaną wielokrotnie w dawce 600 mg raz na dobę, obserwowano zmniejszenie ekspozycji na eliglustat o około 95%. Nie należy stosować silnych induktorów CYP3A (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyny i ziela dziurawca zwyczajnego) z eliglustatem u pacjentów o średnim, szybkim i słabym metabolizmie.

Produkty lecznicze, na które eliglustat może zwiększyć ekspozycję

*Substraty glikoproteiny P (P-gp)*
Jednokrotne podanie digoksyny (substratu P-gp) w dawce 0,25 mg jednocześnie z eliglustatem w dawce 127 mg dwa razy na dobę, spowodowało zwiększenie wartości $C_{max}$ i $AUC_{last}$ digoksyny odpowiednio 1,7- i 1,5-krotnie. Może być konieczne podawanie niższych dawek substancji będących substratami P-gp (np. digoksyny, kolchicyny, dabigatranu, fenytoiny, prawastatyny).

*Substraty CYP2D6*
Jednokrotne podanie metoprololu (substratu CYP2D6) w dawce 50 mg jednocześnie z eliglustatem w wielokrotnej dawce 127 mg dwa razy na dobę spowodowało zwiększenie wartości $C_{max}$ i AUC metoprololu odpowiednio 1,5- i 2,1-krotnie. Może być konieczne podawanie niższych dawek produktów leczniczych będących substratami CYP2D6. Do takich produktów należą niektóre leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – np. nortryptylina, amitryptylina, imipramina i dezypramina, pochodne fenotiazyny, dekstrometorfan i atomoksetyna).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania eliglustatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cerdelga w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eliglustat/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i (lub) toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie eliglustatu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Cerdelga, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

U szczurów obserwowano wpływ na jądra i odwracalne zahamowanie spermatogenezy (patrz punkt 5.3). Znaczenie tych obserwacji w odniesieniu do ludzi nie jest znane.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Cerdelga może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn u pacjentów, u których po podaniu produktu leczniczego występują zawroty głowy.

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po zastosowaniu eliglustatu była niestrawność, zgłaszana u około 6% dorosłych pacjentów uczestniczących w badaniach oraz u 10,5% dzieci i młodzieży (w obu kohortach) uczestniczących w badaniu ELIKIDS. Ogółem, profil bezpieczeństwa eliglustatu obserwowany u dzieci i młodzieży podczas badań klinicznych był zgodny z ustalonym profilem bezpieczeństwa u dorosłych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania ([bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000)]). Działania niepożądane pochodzące z danych z długoterminowych badań klinicznych, które zgłoszono u co najmniej 4 pacjentów, są przedstawione w tabeli 4. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 4: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

| Klasyfikacja układów i narządów | Często |
|---|---|
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy*, zawroty głowy*, dysgeuzja |
| Zaburzenia serca | Kołatanie serca |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Podrażnienie gardła, kaszel |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Niestrawność, ból w nadbrzuszu*, biegunka*, nudności, zaparcia, ból brzucha*, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcie brzucha*, zapalenie żołądka, dysfagia, wymioty*, suchość w jamie ustnej, wzdęcia |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Sucha skóra, pokrzywka* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Artralgia, bóle kończyn*, ból pleców* |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie |

*Częstość występowania działań niepożądanych była taka sama lub wyższa w przypadku stosowania placebo w porównaniu z eliglustatem w badaniu głównym kontrolowanym placebo.

Dzieci i młodzież

W badaniu obejmującym dzieci i młodzież ELIKIDS w kohorcie 1 (monoterapia eliglustatem) najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były niestrawność (9,8%) oraz suchość skóry (3,6%). W kohorcie 2 (terapia skojarzona eliglustat/imigluceraza) najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, niestrawność, zapalenie żołądka i zmęczenie (każde

wystąpiło u 16,7% (1/6) pacjentów). Spośród 57 pacjentów, u 53 (93%, 48/51 w kohorcie 1) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE, *ang. treatment-emergent adverse event*), bez znaczącej różnicy w odniesieniu do grupy wiekowej, płci lub typu GD. Żaden pacjent nie przerwał trwale leczenia z powodu TEAE.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl.

### 4.9 Przedawkowanie

Najwyższe dotychczas zaobserwowane stężenie eliglustatu w osoczu stwierdzono u pacjenta przyjmującego dawkę równą około 21-krotności zalecanej dawki dla pacjentów z GD1, podawaną w ramach badania fazy I z zastosowaniem pojedynczej dawki i ze stopniowym zwiększaniem dawki u zdrowych pacjentów. W momencie osiągnięcia najwyższego stężenia w osoczu (59-krotnie wyższego niż w normalnych warunkach leczenia) u uczestnika badania wystąpiły zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego z następującymi objawami: zaburzenie równowagi, niedociśnienie tętnicze, bradykardia, nudności i wymioty.

W przypadku ostrego przedawkowania, należy uważnie monitorować pacjenta oraz zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty wpływające na układ pokarmowy i metabolizm, różne produkty wpływające na układ pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX10

Mechanizm działania

Eliglustat jest silnym i swoistym inhibitorem syntazy glukozyloceramidu i w przypadku GD1 działa na zasadzie SRT (ang, *substrate reduction therapy*) - terapii redukcji substratu. Celem SRT jest ograniczenie tempa syntezy głównego substratu – glukozyloceramidu (GL-1) w celu dopasowania do zaburzonego tempa katabolizmu u pacjentów z GD1, zapobiegając w ten sposób nagromadzeniu się glukozyloceramidu i łagodząc objawy kliniczne.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych przeprowadzanych z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z GD1, stężenie GL-1 w osoczu było zwiększone u większości z tych pacjentów i zmniejszyło się po zastosowaniu eliglustatu. Dodatkowo, w badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z GD1 ustabilizowanych po enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) (tj. u których osiągnięto cele lecznicze ERT przed rozpoczęciem leczenia eliglustatem), stężenie GL-1 w osoczu było prawidłowe u większości z nich i zmniejszyło się po zastosowaniu eliglustatu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zalecane schematy dawkowania (patrz punkt 4.2) określono na podstawie modelowania, albo danych PK/PD uzyskanych ze schematów stopniowego zwiększania dawki zastosowanych w badaniach

klinicznych dla średniego lub szybkiego metabolizmu, albo opartych na fizjologicznych danych PK dla słabego metabolizmu.

*Badanie główne eliglustatu z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z GD1 – Badanie 02507 (ENGAGE)*
Badanie 02507 było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym z udziałem 40 pacjentów z GD1. W grupie otrzymującej eliglustat, 3 pacjentom (15%) podawano początkową dawkę 42 mg eliglustatu dwa razy na dobę podczas 9-miesięcznej pierwotnej analizy, a 17 (85%) pacjentów otrzymywało produkt leczniczy w dawce zwiększanej do dawki 84 mg dwa razy na dobę na podstawie minimalnej wartości stężenia w osoczu.

**Tabela 5: Zmiana po 9 miesiącach względem wartości początkowych (okres analizy pierwotnej) u wcześniej nieleczonych pacjentów z GD1 przyjmujących eliglustat w badaniu 02507**

| | | Placebo* (n=20)[a] | Eliglustat (n=20)[a] | Różnica (Eliglustat – placebo) [95% CI] | p-wartość [b] |
|---|---|---|---|---|---|
| Procentowa zmiana objętości śledziony MN (%) (pierwszorzędowy punkt końcowy) | | 2,26 | -27,77 | -30,0 [-36,8, -23,2] | <0,0001 |
| Bezwzględna zmiana stężenia hemoglobiny (drugorzędowy punkt końcowy) | (g/dl) | -0,54 | 0,69 | 1,22 [0,57, 1,88] | 0,0006 |
| | (mmol/l) | -0,34 | 0,43 | 0,76 [0,35, 1,17] | |
| Procentowa zmiana objętości wątroby MN (%) (drugorzędowy punkt końcowy) | | 1,44 | -5,20 | -6,64 [-11,37, -1,91] | 0,0072 |
| Procentowa zmiana liczby płytek krwi (%) (drugorzędowy punkt końcowy) | | -9,06 | 32,00 | 41,06 [23,95, 58,17] | <0,0001 |

MN = wielokrotność normy (ang. *Multiples of Normal*), CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*)
[a] W punkcie wyjściowym, średnia objętość śledziony wynosiła 12,5 MN w grupie otrzymującej placebo i 13,9 MN w grupie otrzymującej eliglustat, a średnia objętość wątroby wynosiła 1,4 MN w obydwu grupach. Średnie stężenie hemoglobiny wynosiło odpowiednio 12,8 g/dl (7,954 mmol/l) i 12,1 g/dl (7,51 mmol/l), a liczba płytek krwi 78,5 i 75,1 x $10^9$/l.
[b] Szacunki i p-wartości określono na podstawie modelu ANCOVA.
* Wszyscy pacjenci, którzy przeszli na leczenie eliglustatem po 9 miesiącach.

W trakcie otwartego, długoterminowego okresu stosowania eliglustatu (faza przedłużenia), u wszystkich pacjentów dla których uzyskano pełne dane i którzy nadal otrzymywali eliglustat odnotowano dalszą poprawę podczas fazy przedłużonej. Wyniki (zmiana względem wartości początkowych) punktów końcowych po 18 miesiącach, 30 miesiącach i 4,5 roku ekspozycji na eliglustat były następujące: całkowita zmiana w zakresie stężenia hemoglobiny 1,1 g/dl (1,03) [0,68 mmol/l (0,64); n=39], 1,4 g/dl (0,93) [0,87 mmol/l (0,58) n=35] oraz 1,4 g/dl (1,31) [0,87 mmol/l (0,81) n=12]; średni wzrost liczby płytek krwi ($mm^3$) 58,5% (40,57%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35] i 86,8% (54,20%) [n=12]; średnie zmniejszenie objętości śledziony (MN) 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32] i 65,6% (7,43%) [n=13]; oraz średnie zmniejszenie objętości wątroby (MN) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32] i 23,4% (10,59%) [n=13].

*Długoterminowe wyniki kliniczne u wcześniej nieleczonych pacjentów z GD1 – Badanie 304*
Badanie 304 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem jednoramiennym z zastosowaniem eliglustatu z udziałem 26 pacjentów, z których 19 pacjentów ukończyło 4-letni okres leczenia. Spośród tych pacjentów, 15 (79%) przyjmowało dawkę zwiększaną do 84 mg eliglustatu dwa razy na dobę; 4 (21%) pacjentów przyjmowało nadal 42 mg dwa razy na dobę.

W badaniu, 18 pacjentów ukończyło 8-letni okres leczenia. Spośród tych 18 pacjentów, jeden (6%) otrzymywał dawkę zwiększoną do 127 mg dwa razy na dobę; 14 pacjentów (78%) kontynuowało

leczenie eliglustatem w dawce 84 mg dwa razy na dobę; 3 pacjentów (17%) otrzymywało nadal dawkę 42 mg dwa razy na dobę. W 8 roku leczenia, 16 pacjentów osiągnęło punkt końcowy skuteczności.

W trakcie 8-letniego okresu leczenia eliglustat wykazał trwałą poprawę w zakresie objętości narządów i parametrów hematologicznych (patrz tabela 6).

**Tabela 6: Zmiana po 8 latach względem wartości początkowych w badaniu 304**

| | | N | Wartość początkowa (średnia) | Zmiana względem wartości początkowej (średnia) | Odchylenie standardowe |
|---|---|---|---|---|---|
| Objętość śledziony (MN) | | 15 | 17,34 | -67,9% | 17,11 |
| Stężenie hemoglobiny | (g/dl) | 16 | 11,33 | 2,08 | 1,75 |
| | (mmol/l) | | 7,04 | 1,29 | 1,09 |
| Objętość wątroby (MN) | | 15 | 1,60 | -31,0% | 13,51 |
| Liczba płytek krwi (x $10^9$/l) | | 16 | 67,53 | 109,8% | 114,73 |

MN = wielokrotność normy

*Badanie główne eliglustatu z udziałem pacjentów z GD1 wcześniej leczonych ERT – Badanie 02607 (ENCORE)*
Badanie 02607 było wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, aktywnie kontrolowanym badaniem, z założeniem wykazania, że produkt jest równoważny (ang. non-inferiority) z udziałem 159 pacjentów ustabilizowanych za pomocą ERT. W grupie otrzymującej eliglustat 34 (32%) pacjentów otrzymywało dawkę zwiększaną do 84 mg eliglustatu dwa razy na dobę, 51 (48%) pacjentów dawkę zwiększaną do 127 mg dwa razy na dobę podczas 12-miesięcznego okresu analizy pierwotnej a 21 (20%) pacjentów przyjmowało nadal 42 mg dwa razy na dobę.

Na podstawie zbiorczych danych ze wszystkich dawek badanych w tym badaniu stwierdzono, że eliglustat spełnił kryteria badania umożliwiające stwierdzenie, że jest równoważny z imiglucerazą pod względem utrzymywania stabilności pacjentów. Po 12 miesiącach leczenia odsetek pacjentów, którzy osiągnęli złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (składający się ze wszystkich czterech składników podanych w tabeli 7.) wynosił 84,8% [95% przedział ufności 76,2% - 91,3%] w grupie otrzymującej eliglustat, w porównaniu do 93,6% [95% przedział ufności 82,5% - 98,7%] w grupie otrzymującej imiglucerazę. Spośród pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów stabilności dla poszczególnych składników, 12 z 15 pacjentów z grupy otrzymującej eliglustat i 3 z 3 pacjentów z grupy otrzymującej imiglucerazę pozostało w granicach celów leczniczych dla GD1.

Między grupami nie wystąpiły żadne klinicznie istotne różnice w poszczególnych czterech parametrach choroby (patrz tabela 7).

**Tabela 7: Zmiany po 12 miesiącach względem wartości początkowych (okres analizy pierwotnej) u pacjentów z GD1, którzy przeszli na leczenie eliglustatem w badaniu 02607**

| | | Imigluceraza (n=47)** Średnia [95% CI] | Eliglustat (n=99) Średnia [95% CI] |
|---|---|---|---|
| Objętość śledziony | | | |
| Odsetek pacjentów o stabilnej objętości śledziony*[a] | | 100% | 95,8% |
| Procentowa zmiana objętości śledziony MN (%)* | | -3,01 [-6,41, 0,40] | -6,17 [-9,54, -2,79] |
| Stężenie hemoglobiny | | | |
| Odsetek pacjentów o stabilnym stężeniu hemoglobiny[a] | | 100% | 94,9% |
| Bezwzględna zmiana stężenia hemoglobiny | (g/dl) | 0,038 [-0,16, 0,23] | -0,21 [-0,35, -0,07] |
| | (mmol/l) | 0,024 [-0,099, 0,14] | -0,13 [-0,22, 0,043] |
| Objętość wątroby | | | |
| Odsetek pacjentów o stabilnej objętości wątroby[a] | | 93,6% | 96,0% |
| Procentowa zmiana objętości wątroby MN (%) | | 3,57 [0,57, 6,58] | 1,78 [-0,15, 3,71] |
| Liczba płytek krwi | | | |
| Odsetek pacjentów o stabilnej liczbie płytek krwi[a] | | 100% | 92,9% |
| Procentowa zmiana liczby płytek krwi (%) | | 2,93 [-0,56, 6,42] | 3,79 [0,01, 7,57] |

MN = wielokrotność normy CI = przedział ufności

* Wyklucza pacjentów z całkowicie usuniętą śledzioną.

** Wszyscy pacjenci, którzy przeszli na leczenie eliglustatem po 52 tygodniach.

[a] Kryteria stabilności na podstawie zmian po 12 miesiącach względem wartości początkowych: obniżenie stężenia hemoglobiny o ≤ 1,5 g/dl (0,93 mmol/l), obniżenie liczby płytek krwi o ≤ 25%, zwiększenie objętości wątroby o ≤ 20% i zwiększenie objętości śledziony o ≤ 25%.

Liczba wszystkich pacjentów (N)= W populacji zgodnej z protokołem

W trakcie otwartego długoterminowego stosowania eliglustatu (faza przedłużenia), odsetek pacjentów z pełnymi danymi, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy stabilności utrzymywał się na poziomie 84,6% (n=136) po 2 latach, 84,4% (n=109) po 3 latach i 91,1% (n=45) po 4 latach. Zaprzestania stosowania w fazie przedłużenia były w większości spowodowane zmianą polegającą na komercyjnym dostępie do produktu począwszy od 3 roku. Poszczególne parametry choroby (objętość śledziony, objętość wątroby, stężenie hemoglobiny i liczba płytek krwi) pozostawały stabilne przez 4 lata (patrz tabela 8).

**Tabela 8: Zmiany po 24 miesiącach względem 12 miesięcy (okres analizy pierwotnej) u pacjentów z GD1 podczas długoterminowego stosowania eliglustatu w badaniu 02607**

| | **Rok 2** | | **Rok 3** | | **Rok 4** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Imigluceraza /Eliglustat[a] Średnia [95% CI] | Eliglustat[b] Średnia [95% CI]) | Imigluceraza /Eliglustat[a] Średnia [95% CI] | Eliglustat[b] Średnia [95% CI] | Imigluceraza /Eliglustat[a] Średnia [95% CI] | Eliglustat[b] Średnia [95% CI] |
| Liczba pacjentów na początku roku (N) | 51 | 101 | 46 | 98 | 42 | 96 |
| Liczba pacjentów na koniec roku (N) | 46 | 98 | 42 | 96 | 21 | 44 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Liczba pacjentów, dla których są dostępne dane (N) | | 39 | 97 | 16 | 93 | 3 | 42 |
| **Objętość śledziony** | | | | | | | |
| Pacjenci o stabilnej objętości śledziony (%)* | | 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] |
| Zmiana w objętości śledziony 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] |
| **Stężenie hemoglobiny** | | | | | | | |
| Pacjenci o stabilnym stężeniu hemoglobiny (%) | | 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] |
| Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych | (g/dl) | 0,034[-0,31, 0,38] | -0,112[-0,26, 0,04] | 0,363[-0,01, 0,74] | -0,103[-0,27, 0,07] | 0,383[-1,62, 2,39] | 0,290[0,06, 0,53] |
| | (mmol/l) | 0,021[-0,19, 0,24] | -0,077[-0,16, 0,025] | 0,23[-0,006, 0,46] | -0,064[-0,17, 0,043] | 0,24[-1,01, 1,48] | 0,18[0,0374, 0,33] |
| **Objętość wątroby** | | | | | | | |
| Pacjenci o stabilnej objętości wątroby (%) | | 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] |
| Zmiana objętości wątroby względem wartości początkowych 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] |
| **Liczba płytek krwi** | | | | | | | |
| Pacjenci o stabilnej liczbie płytek krwi (%) | | 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] |
| Zmiana liczby płytek krwi (%) | | -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] |
| **Złożony punkt końcowy stabilności** | | | | | | | |
| Pacjenci ustabilizowani eliglustatem (%) | | 30/39 (76,9) [0,607, 0,889] | 85/97 (87,6) [0,794, 0,934] | 12/ [0,4 | 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 = wielokrotność normy CI = przedział ufności

* Wyklucza pacjentów z całkowicie usuniętą śledzioną.

a Imigluceraza/Eliglustat – początkowo randomizowani do imiglucerazy

b Eliglustat - początkowo randomizowani do eliglustatu

Doświadczenie kliniczne u pacjentów o PM lub URM z udziałem izoenzymu CYP2D6

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania eliglustatu u pacjentów, u których występuje PM lub URM. W okresach pierwotnych analiz trzech badań klinicznych, łącznie 5 pacjentów o słabym metabolizmie i 5 o ultraszybkim metabolizmie leczono eliglustatem. Wszyscy pacjenci o słabym metabolizmie otrzymywali 42 mg eliglustatu dwa razy na dobę i u 4 z nich (80%)

uzyskano właściwą odpowiedź kliniczną. Większość pacjentów o ultraszybkim metabolizmie (80%) otrzymywało dawkę zwiększaną do 127 mg eliglustatu dwa razy na dobę, i u każdego z tych pacjentów uzyskano właściwą odpowiedź kliniczną. U jednego pacjenta o ultraszybkim metabolizmem, który otrzymywał dawkę 84 mg dwa razy na dobę, nie uzyskano właściwej odpowiedzi klinicznej.

Przewidywana ekspozycja po zastosowaniu 84 mg eliglustatu raz na dobę u pacjentów, u których występuje PM, wydaje się być podobna do ekspozycji obserwowanej po zastosowaniu 84 mg eliglustatu dwa razy na dobę u pacjentów z IM z udziałem izoenzymu CYP2D6. Pacjenci, u których występuje URM, mogą nie osiągnąć pożądanego stężenia w osoczu do uzyskania efektu leczniczego. Nie można zalecić dawkowania dla pacjentów, u których metabolizm jest ultraszybki.

Wpływ na patologię układu szkieletowego

Po 9 miesiącach leczenia, w badaniu 02507, naciek szpiku kostnego komórkami Gauchera, określony na podstawie wyniku całkowitego obciążenia szpiku kostnego (BMB, ang. *Bone Marrow Burden*) (uzyskany za pomocą rezonansu magnetycznego części lędźwiowej kręgosłupa i kości udowej) zmniejszył się średnio o 1,1 punktu u pacjentów leczonych eliglustatem (n=19) w porównaniu do braku zmiany, u pacjentów przyjmujących placebo (n=20). Pięciu pacjentów leczonych eliglustatem (26%) osiągnęło zmniejszenie wyniku całkowitego BMB o co najmniej 2 punkty.

Po 18 i 30 miesiącach leczenia, wynik całkowitego BMB zmniejszył się średnio, odpowiednio o 2,2 punktu (n=18) i 2,7 (n=15), wśród pacjentów pierwotnie, losowo przydzielonych do grupy leczonej eliglustatem, w porównaniu do średniego zmniejszenia o 1 punkt (n=20) i 0,8 (n=16) wśród tych, których pierwotnie, losowo przydzielono do grupy przyjmującej placebo.

Po 18 miesiącach otwartego stosowania eliglustatu w fazie przedłużenia , średni (SD) wskaźnik gęstości mineralnej kości (T-score BMD, ang. *bone mineral density*) wzrósł z -1,14 (1,0118) dla wartości początkowej (n=34) do -0,918 (1,1601) (n=33) w granicach wartości prawidłowych. Po 30 miesiącach i 4,5 roku leczenia, wskaźnik gęstości mineralnej kości wzrósł odpowiednio do -0,722 (1,1250) (n=27) i -0,533 (0,8031) (n=9).

Wyniki badania 304 wskazują, że uzyskana poprawa w zakresie parametrów szkieletowych utrzymuje się lub następuje dalsza poprawa, podczas 8 lat leczenia z zastosowaniem eliglustatu.

W badaniu 02607 wskaźnik gęstości mineralnej kości (BMD T- and Z-scores) dla części lędźwiowej kręgosłupa i kości udowej został utrzymany w prawidłowym zakresie u pacjentów leczonych eliglustatem przez okres do 4 lat.

Ocena elektrokardiograficzna

Nie zaobserwowano żadnego klinicznie istotnego wpływu eliglustatu na wydłużenie odstępów QTc w przypadku podawania pojedynczych dawek do 675 mg.
Odstęp QT skorygowany względem częstości pracy serca wg wzoru Fridericia (QTcF) był oceniany w randomizowanym, kontrolowanym placebo i substancją czynną (moksyfloksacyna 400 mg) badaniem przeprowadzonym w układzie naprzemiennym z zastosowaniem pojedynczej dawki u 47 zdrowych pacjentów. W tym badaniu, z udokumentowaną zdolnością wykrywania małych wpływów, górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla największego odstępu QTcF, skorygowanego względem wartości wyjściowej i placebo, znajdowała się poniżej 10 ms, czyli progu wymagającego działań regulacyjnych. Chociaż nie stwierdzono żadnego widocznego wpływu na częstość pracy serca, zanotowano wydłużenie związane ze stężeniem dla zmiany korygowanej przez placebo od punktu wyjściowego w odstępach PR, QRS i QTc. Na podstawie modelowania PK/PD można przewidzieć, że stężenie eliglustatu w osoczu na poziomie 11-krotności przewidywanej wartości $C_{max}$ u ludzi spowoduje średnio (górna granica 95% przedziału ufności) wydłużenie w odstępach PR, QRS i QTcF, odpowiednio o 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) i 12,3 (14,2) ms.

Pacjenci w podeszłym wieku

Do badań klinicznych włączono ograniczoną liczbę pacjentów w wieku 65 lat (n=10) i starszych. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi.

Dzieci i młodzież

*Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat)*
Badanie EFC13738 (ELIKIDS) jest trwającym, otwartym, dwukohortowym, wieloośrodkowym, badaniem 3 fazy, które ma na celu ocenę bezpieczeństwa i farmakokinetyki (PK) podczas stosowania eliglustatu w monoterapii (kohorta 1) lub w skojarzeniu z imiglucerazą (kohorta 2) u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do mniej niż 18 lat z GD1 i GD3. Do kohorty 1 włączono pacjentów z GD1 i GD3, którzy otrzymywali ERT przez co najmniej 24 miesiące i osiągnęli określone cele terapeutyczne w odniesieniu do stężenia hemoglobiny (w wieku od 2 do 12 lat: ≥ 11,0 g/dl (6,827 mmol/l); dla pacjentów w wieku od 12 do 18 lat: ≥ 11,0 g/dl (6,827 mmol/l) dla kobiet oraz ≥ 12,0 g/dl (7,452 mmol/l) dla mężczyzn), liczby płytek krwi (≥ 100000/$mm^3$), objętości śledziony (< 10,0 MN) i objętości wątroby (< 1,5 MN) oraz braku choroby płuc związanej z chorobą Gauchera, ciężkiej choroby kości lub utrzymującej się trombocytopenii. Do kohorty 2 włączono pacjentów z GD1 i GD3, którzy pomimo trwającego leczenia ERT przez ≥ 36 miesięcy, mieli co najmniej jeden poważny objaw kliniczny GD (np. chorobę płuc, objawową chorobę kości lub utrzymującą się trombocytopenię).

W kohorcie 1 było 51 pacjentów (n=46 GD1 i n=5 GD3) oraz 6 pacjentów w kohorcie 2 (n=3 GD1 i n=3 GD3). Pacjentom podawano dawki zgodnie z przewidywanym fenotypem CPY2D6 (EM, IM, PM) i kategorią wagową, przy czym możliwe było zwiększenie dawki ze względu na zwiększoną masę ciała i niższą ekspozycję na PK (na podstawie wyników analiz PK indywidualnych i podgrup). Do badania nie włączono żadnego pacjenta, którego wyjściowa masa ciała była mniejsza niż 15 kg. W okresie 52 tygodni u 28 pacjentów (49,2%) nastąpiło co najmniej jedno zwiększenie dawki.

Profil bezpieczeństwa eliglustatu zaobserwowany w tym badaniu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa eliglustatu u dorosłych i nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

Główne punkty końcowe oceny skuteczności dla kohorty 1 obejmowały zmianę od wartości wyjściowej do 52 tygodnia (okres analizy pierwotnej) dla stężenia hemoglobiny (g/dl), liczby płytek krwi (%), objętości śledziony (%) oraz objętości wątroby (%). U większości pacjentów uczestniczących w badaniu (96%), którzy stosowali eliglustat w monoterapii, parametry kliniczne związane z chorobą Gauchera (patrz tabela 9) mieściły się w określonych celach terapeutycznych przed włączeniem do badania. Spośród trzech pacjentów w wieku poniżej 6 lat, u których stosowano eliglustat w monoterapii, dwóch zastąpiło leczenie imiglucerazą. Spośród 51 pacjentów, 47 pacjentów w kohorcie 1 otrzymywało eliglustat w monoterapii przez 52 tygodnie.

Czterech pacjentów (n=2 GD1, n=2 GD3) wymagało zmiany leczenia na imiglucerazę z powodu pogorszenia parametrów klinicznych związanych z chorobą Gauchera. Spośród 4 pacjentów, jeden (GD3) przerwał badanie, a 3 pacjentów rozpoczęło terapię ratunkową. Co więcej, jeden (GD1) z 3 pacjentów, którzy rozpoczęli terapię ratunkową, wycofał się z badania w okresie analizy pierwotnej.

Spośród pięciu pacjentów z GD3 stosujących eliglustat w monoterapii, jeden przerwał badanie z powodu COVID-19, a 2 pacjentów zakwalifikowano do terapii ratunkowej; z dwóch pacjentów zakwalifikowanych do terapii ratunkowej, jeden przerwał badanie, a drugi ukończył PAP w ramach terapii ratunkowej, jak podano powyżej. Dane dotyczące skuteczności stosowania eliglustatu w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 6 lat (n=3) oraz z GD3 (n=5) są ograniczone, nie można wyciągnąć klinicznie znaczących wniosków.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności u pacjentów w kohorcie 2 był odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w zakresie ciężkich objawów, które kwalifikowała pacjenta do włączenia do kohorty 2 po 52 tygodniach leczenia. W odniesieniu do skuteczności terapii skojarzonej, 4 z 6

pacjentów nie osiągnęło głównego punktu końcowego; nie można wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących stosowania terapii skojarzonej u dzieci i młodzieży.

**Tabela 9: Zmiany od wartości wyjściowej do 52 tygodni (okres analizy pierwotnej) u pacjentów z GD podczas stosowania eliglustatu w monoterapii (kohorta 1) w badaniu EFC13738**

| Wiek (lata) [n] | Parametry kliniczne związane z chorobą Gauchera | Średnia (SD) na początku leczenia | Średnia (SD) w 52. tygodniu leczenia | Średnia zmiana (SD) |
|---|---|---|---|---|
| 2 < 6 [n = 3] | Stężenie hemoglobiny (g/dl) | 12,25 (0,76) | 11,93 (0,60) | -0,32 g/dl (0,20) |
| | (mmol/l) | 7,61 (0,47) | 7,41 (0,37) | -0,25 mmol/l (0,01) |
| GD1: n = 2<br>GD3: n = 1 | Liczba płytek krwi (x$10^9$/l) | 261,50 (59,33) | 229,33 (90,97) | -12,19% (26,05) |
| | Objętość śledziony (MN) | 3,84 (1,37) | 5,61 (2,56) | 42,12% (16,64) |
| | Objętość wątroby (MN) | 1,22 (0,27) | 1,43 (0,02) | 21,23% (26,97) |
| od 6 do 12 [n = 15] | Stężenie hemoglobiny (g/dl) | 13,70 (1,17) | 13,21 (1,22) | -0,49 g/dl (1,17) |
| | (mmol/l) | 8,51 (0,73) | 8,2 (0,76) | -0,3 mmol/l (0,73) |
| GD1: n = 14<br>GD3: n = 1 | Liczba płytek krwi (x$10^9$/l) | 216,40 (51,80) | 231,73 (71,62) | 7,25% (20,50) |
| | Objętość śledziony (MN) | 3,01 (0,86) | 2,93 (0,82) | 0,11% (19,52) |
| | Objętość wątroby (MN) | 1,02 (0,20) | 1,03 (0,16) | 2,22% (13,86) |
| od 12 do 18 [n = 33] | Stężenie hemoglobiny (g/dl) | 13,75 (0,97) | 13,37 (1,20) | -0,38 g/dl (1,01) |
| | (mmol/l) | 8,54 (0,60) | 8,3 (0,75) | -0,24 mmol/l (0,63) |
| GD1: n = 30<br>GD3: n = 3 | Liczba płytek krwi (x$10^9$/l) | 210,64 (49,73) | 177,11 (50,92) | -14,36% (20,67) |
| | Objętość śledziony (MN) | 3,48 (1,78) | 3,41 (1,65) | 1,79% (26,11) |
| | Objętość wątroby (MN) | 0,93 (0,16) | 0,92 (0,18) | -1,47% (10,39) |

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań eliglustatu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z chorobą Gauchera typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średni czas od przyjęcia dawki do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi od 1,5 do 6 godzin, z niską biodostępnością po podaniu doustnym (< 5%) z powodu znacznego efektu pierwszego przejścia. Eliglustat jest substratem nośnika błonowego P (P-gp). Przyjmowanie pokarmu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę eliglustatu. Po zastosowaniu wielokrotnych dawek eliglustatu 84 mg dwa razy na dobę u pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu i raz na dobę u pacjentów o słabym metabolizmie (PM), stan stacjonarny osiągnięto w dniu 4., ze współczynnikiem kumulacji na poziomie 3-krotnym lub niższym.

Dystrybucja

Eliglustat wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (od 76 do 83%) i jest głównie dystrybuowany z osoczem. Po podaniu dożylnym, objętość dystrybucji wynosiła 816 l, wskazując na znaczną dystrybucję do tkanek ludzkich. W badaniach nieklinicznych wykazano znaczną dystrybucję eliglustatu do tkanek, w tym również do szpiku kostnego.

Metabolizm

Eliglustat jest szybko metabolizowany z dużym klirensem, głównie przez CYP2D6 i w mniejszym stopniu przez CYP3A4. Podstawowe szlaki metaboliczne eliglustatu obejmują sekwencyjne utlenienie grupy funkcyjnej oktanoilowej, a następnie utlenienie grupy funkcyjnej 2,3-dihydro-1,4-benzodioksanowej, lub połączenie obydwu szlaków, skutkując powstaniem wielu metabolitów będących wynikiem utleniania.

Eliminacja

Po podaniu doustnym, większość przyjętej dawki jest wydalana z moczem (41,8%) i kałem (51,4%), głównie w postaci metabolitów. Po podaniu dożylnym, całkowity klirens eliglustatu wynosił 86 l/godz. Po wielokrotnym doustnym podaniu eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę okres połowicznej eliminacji eliglustatu z organizmu wynosi około 4–7 godzin u pacjentów, u których nie występuje słaby metabolizm i 9 godzin u pacjentów o słabym metabolizmie (PM).

Charakterystyka w określonych grupach

*Fenotyp CYP2D6*
Populacyjna analiza farmakokinetyczna pokazuje, iż fenotyp CYP2D6 przewidywany na podstawie genotypu jest najważniejszym czynnikiem mającym wpływ na zmienność właściwości farmakokinetycznych. Osoby o przewidywanym fenotypie CYP2D6 typu wolno metabolizującego (ok. 5 do 10% populacji) wykazują wyższe stężenie eliglustatu niż osoby o pośrednim lub szybkim metabolizmie przy udziale izoenzymu CYP2D6.

*Płeć, masa ciała, wiek i rasa*
Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej wykazano, że płeć, masa ciała, wiek i rasa mają ograniczony wpływ lub nie mają wpływu na farmakokinetykę eliglustatu.

*Dzieci i młodzież*
U dzieci i młodzieży leczonych według schematów dawkowania zależnych od masy ciała (patrz punkt 4.2), ekspozycje w stanie stacjonarnym ($C_{max}$ and AUC) były porównywalne i mieściły się w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów.

*Zaburzenia czynności wątroby:*
Wpływ łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby obserwowano w badaniu fazy I oceniającym pojedynczą dawkę leku. Po podaniu pojedynczej dawki 84 mg, wartości $C_{max}$ oraz AUC dla eliglustatu były odpowiednio 1,2 razy i 1,2 razy wyższe w przypadku pacjentów z szybkim metabolizmem (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby, oraz 2,8 razy i 5,2 razy wyższe w przypadku pacjentów z EM z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występowały umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, niż u zdrowych osób z EM z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Przewiduje się, że po wielokrotnym podaniu dawki 84 mg eliglustatu dwa razy na dobę, wartości $C_{max}$ oraz $AUC_{0-12}$ będą odpowiednio 2,4 razy i 2,9 razy wyższe w przypadku pacjentów z EM z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne zaburzenia czynności wątroby, oraz 6,4 razy i 8,9 razy wyższe w przypadku pacjentów z EM z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, niż u zdrowych osób z EM z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Przewiduje się, że po wielokrotnym podaniu dawki 84 mg eliglustatu raz na dobę, wartości $C_{max}$ oraz $AUC_{0-12}$ będą odpowiednio 3,1 razy i 3,2 razy wyższe w przypadku pacjentów z EM z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, niż u zdrowych osób z EM z udziałem izoenzymu CYP2D6 otrzymujących eliglustat w dawce 84 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Z powodu braku lub ograniczonej ilości danych na temat podania pojedynczych dawek nie można było przewidzieć ekspozycji w stanie stacjonarnym w przypadku pacjentów zIM i PM z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby nie był oceniany u pacjentów z żadnym fenotypem CYP2D6 (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

*Zaburzenia czynności nerek:*
Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek obserwowano w badaniu fazy I oceniającym pojedynczą dawkę leku. Po podaniu pojedynczej dawki 84 mg, wartości $C_{max}$ oraz AUC dla eliglustatu były podobne w przypadku pacjentów o EM z udziałem izoenzymu CYP2D6, z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, oraz osób zdrowych z EM z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Brak jest danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów z ESRD i osób zIM lub PM z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują ciężkie zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Głównymi narządami docelowymi eliglustatu w badaniach toksykologicznych są: przewód pokarmowy, narządy limfatyczne, wątroba (tylko u szczurów) i układ rozrodczy (tylko u samców szczurów). Działania eliglustatu obserwowane w badaniach toksykologicznych były przemijające i nie wskazywały na opóźnioną lub nawracającą toksyczność. Marginesy bezpieczeństwa w badaniach przewlekłej toksyczności przeprowadzanych na szczurach i psach znajdowały się w zakresie od 8-krotności do 15-krotności dla całkowitej ekspozycji w osoczu oraz od 1-krotności do 2-krotności dla ekspozycji na niezwiązany produkt leczniczy (wolną frakcję) w osoczu.

Eliglustat nie wpływał na działanie ośrodkowego układu nerwowego (CNS, ang. *central nervous system*) ani układu oddechowego. W badaniach nieklinicznych zaobserwowano działanie na mięsień sercowy zależne od stężenia: hamowanie kanałów jonowych (potasowego, sodowego i wapniowego) w ludzkim sercu przy stężeniu ≥ 7-krotności przewidywanej wartości $C_{max}$; działanie za pośrednictwem jonowego kanału sodowego w badaniu elektrofizjologicznym przeprowadzanym *ex-vivo* na włóknach Purkiniego psa (2-krotność przewidywanej wartości $C_{max}$ niezwiązanego produktu leczniczego w ludzkim osoczu); oraz wydłużenie odstępów QRS i PR w badaniach telemetrycznych i badaniach przewodnictwa mięśnia sercowego przeprowadzanych na znieczulonych psach, z widocznym działaniem przy stężeniu na poziomie 14-krotności przewidywanego całkowitego stężenia $C_{max}$ w ludzkim osoczu lub 2-krotności przewidywanego stężenia $C_{max}$ niezwiązanego produktu leczniczego w ludzkim osoczu.

W przeprowadzonym standardowym zestawie badań genotoksyczności nie stwierdzono mutagenności eliglustatu oraz nie zaobserwowano żadnego potencjału rakotwórczego w standardowych próbach biologicznych na myszach i szczurach, obejmujących ich całe życie. Ekspozycja w badaniach rakotwórczości była ok. 4-krotnie i 3-krotnie większa, odpowiednio u myszy i szczurów, niż średnia przewidywana całkowita ekspozycja na eliglustat w osoczu lub mniejsza od 1-krotności dla ekspozycji na niezwiązany produkt leczniczy w osoczu.

U samców szczurów nie zaobserwowano żadnego wpływu na właściwości plemników w przypadku stosowania dawek nietoksycznych ogólnoustrojowo. Odwracalne hamowanie spermatogenezy zaobserwowano u szczurów przy 10-krotności przewidywanej ekspozycji u człowieka na podstawie AUC (dawka toksyczna ogólnoustrojowo). W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano zwyrodnienie nabłonka plemnikotwórczego i częściową hipoplazję jąder w przypadku 10-krotności przewidywanej ekspozycji u człowieka na podstawie AUC.

U szczurów zanotowano przenikanie eliglustatu i jego metabolitów przez łożysko. W 2. i 24. godzinie po przyjęciu dawki wykryto odpowiednio 0,034% i 0,013% oznaczonej dawki w tkance płodowej.

Po dawkach toksycznych dla matki, u szczurów stwierdzono większą częstość występowania poszerzenia komór mózgowych, nieprawidłowej liczby żeber lub kręgów lędźwiowych i słabego kostnienia wielu kości. Podawanie produktu leczniczego nie wpływało na rozwój zarodka i płodu u szczurów i królików aż do klinicznie istotnej ekspozycji (na podstawie AUC).

W badaniu laktacji u szczurów stwierdzono, że 0,23% oznaczonej dawki było przekazywane młodym szczurom w trakcie 24 godzin po przyjęciu dawki, co oznacza, że eliglustat lub substancje z nim powiązane są wydzielane z mlekiem.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład kapsułki

Celuloza, mikrokrystaliczna (E460)
Laktoza jednowodna
Hypromeloza 15 mPa.S, 2910
Dibehenian glicerolu

Otoczka kapsułki

*21 mg kapsułka twarda*
Żelatyna (E441)
Krzemian glinowo-potasowy (E555)
Tytanu dwutlenek (E171)

*84 mg kapsułka twarda*
Żelatyna
Krzemian glinowo-potasowy (E555)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna (E132)

Tusz nadruku

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy (E1520)
Roztwór amoniaku, stężony (E527)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

Cerdelga 21 mg kapsułka twarda

3 lata

Cerdelga 84 mg kapsułka twarda

3 lata

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z Aluminium – PETG/COC.PETG/PCTFE

Cerdelga 21 mg kapsułka twarda

Każdy blister zawiera 14 twardych kapsułek.
Każde opakowanie zawiera 56 twardych kapsułek.
Wielkość opakowania: 56 kapsułek twardych w 4 blistrach po 14 kapsułek każdy.

Cerdelga 84 kapsułka twarda

Każdy blister w portfeliku zawiera 14 twardych kapsułek.
Każde opakowanie zawiera 14, 56 lub 196 twardych kapsułek.
Wielkość opakowania: 14 kapsułek twardych w 1 blistrze w portfeliku, 56 kapsułek twardych w 4 blistrach w portfeliku po 14 kapsułek każdy lub 196 kapsułek twardych w 14 blistrach w portfeliku po 14 kapsułek każdy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

# 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

# 8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cerdelga 21 mg kapsułka twarda

EU/1/14/974/0004 56 kapsułek

Cerdelga 84 mg kapsułka twarda

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

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 stycznia 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2019 r.

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu