

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cerdelga 84 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule cu capac opac, de culoarea albastru-verzui perlat, și corp opac, de culoare albă perlat, imprimat cu „GZ02”, în negru, pe corpul capsulei. Mărimea capsulei este „mărimea 2” (dimensiuni 18,0 x 6,4 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

La metabolizatorii intermediari (MI) și la metabolizatorii rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglstat, administrată de două ori pe zi. La metabolizatorii lenți (ML) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglstat, administrată o dată pe zi. Dacă este omisă o doză, doza prescrisă trebuie administrată la următorul moment planificat; doza următoare nu trebuie dublată.

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

Grupe speciale de pacienți

Metabolizatori ultra-rapizi (MUR) și metabolizatori de tip nedeterminat prin intermediul CYP2D6

Cerdelga nu trebuie utilizat la pacienții care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Cerdelga este contraindicat la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Cerdelga nu se recomandă la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) nu este necesară ajustarea dozei, iar doza recomandată este 84 mg eliglstat de două ori pe zi.

Cerdelga nu se recomandă la metabolizatorii intermediari (MI) sau lenți (ML) prin intermediul CYP2D6, cu insuficiență hepatică de orice grad (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Cerdelga este contraindicat la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, la care se administrează un inhibitor al CYP2D6 puternic sau moderat (vezi pct. 4.3 și 5.2).

La metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență hepatică ușoară, la care se administrează un inhibitor CYP2D6 slab sau un inhibitor al CYP3A puternic, moderat sau slab, trebuie avută în vedere o doză de eliglstat 84 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

La metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, nu este necesară ajustarea dozei, iar doza recomandată este eliglstat 84 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR), cu boală renală în stadiu terminal (BRST), Cerdelga nu este recomandat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La metabolizatorii intermediari (MI) sau metabolizatorii lenți (ML) prin intermediul CYP2D6, cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau cu BRST, Cerdelga nu este recomandat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

În studiile clinice au fost înrolați un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. Nu s-au observat diferențe semnificative între profilurile de eficacitate și siguranță ale pacienților vârstnici și ale pacienților tineri.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Cerdelga la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

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

Pacienți care sunt metabolizatori intermediari (MI) sau rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A și pacienți care sunt metabolizatori lenți (ML) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic al CYP3A. Utilizarea Cerdelga în aceste situații determină concentrații plasmatiche semnificativ crescute de eliglstat (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Datorită concentrațiilor plasmatice de eliglstat crescute în mod semnificativ, Cerdelga este contraindicat la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR), cu insuficiență hepatică severă și la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR), cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, la care se administrează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Inițierea terapiei: genotipare a CYP2D6

Înainte de inițierea tratamentului cu Cerdelga, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare a CYP2D6, pentru determinarea tipului de metabolizator prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 4.2, Grupe speciale de pacienți).

Interacțiuni cu alte medicamente

Cerdelga este contraindicat la pacienții care sunt metabolizatori intermediari (MI) sau rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic (de exemplu paroxetină, fluoxetină, chinidină) sau moderat (de exemplu duloxetină, terbinafină) al CYP2D6, concomitent cu un inhibitor puternic (de exemplu claritromicină, itraconazol) sau moderat (de exemplu eritromicină, fluconazol) al CYP3A, și la pacienții care sunt metabolizatori lenți (ML) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic al CYP3A. În aceste situații, sunt afectate ambele căi metabolice principale de metabolizare a eliglstatului și se anticipează creșterea semnificativă a concentrației plasmatice a eliglstatului (vezi pct. 4.5). Cu toate că nu s-au observat prelungiri semnificative ale intervalului QTc în cadrul unui studiu detaliat asupra intervalului QT, efectuat la voluntari sănătoși, pe baza modelelor de tip farmacocinetic/farmacodinamic (FC/FD), se anticipează că valori ale concentrației plasmatice de eliglstat de 11 ori mai mari decât valoarea C_{max} estimată la om provoacă prelungirea ușoară a intervalelor PR, QRS și QTc (vezi pct. 5.1, Evaluare electrocardiografică).

Pentru utilizarea Cerdelga împreună cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 sau al CYP3A, vezi pct. 4.5.

Utilizarea Cerdelga împreună cu inductori puternici ai CYP3A scade semnificativ expunerea la eliglstat, ceea ce poate diminua eficacitatea terapeutică a eliglstatului; prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

Sunt disponibile date limitate la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR), cu insuficiență hepatică moderată. Utilizarea Cerdelga la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Sunt disponibile date limitate sau nu sunt disponibile date la metabolizatorii intermediari (MI) sau metabolizatorii lenți (ML) prin intermediul CYP2D6 care prezintă insuficiență hepatică de orice grad. Utilizarea Cerdelga la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Administrarea concomitentă de Cerdelga cu inhibitori ai CYP2D6 sau CYP3A4 la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență hepatică ușoară poate determina creșterea în continuare a concentrațiilor plasmatice de eliglstat, mărimea efectului depinzând de enzima inhibată și de potența inhibitorului. La metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență hepatică ușoară, la care se administrează un inhibitor slab al CYP2D6 sau un inhibitor puternic, moderat sau slab al CYP3A, trebuie avută în vedere o doză de eliglstat 84 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

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

Monitorizarea răspunsului clinic

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

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

Lactoză

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Lista medicamentelor incluse la pct. 4.5 nu este cuprinzătoare și i se recomandă medicului prescriptor să citească Rezumatul caracteristicilor produsului tuturor celorlalte medicamente prescrise, pentru posibile interacțiuni medicamentoase cu eliglstatul.

Medicamente care pot crește expunerea la eliglstat

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

Inhibitori ai CYP2D6

La metabolizatori intermediari (MI) și rapizi (MR):

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

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

La metabolizatorii rapizi (MR) cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată: vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4.
La metabolizatorii rapizi (MR) cu insuficiență hepatică severă: vezi pct. 4.2 și 4.3.

Inhibitori ai CYP3A

La metabolizatori intermediari (MI) și metabolizatori rapizi (MR):

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

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

La metabolizatorii rapizi (MR) cu insuficiență hepatică ușoară: vezi pct. 4.2 și 4.4.

La metabolizatorii rapizi (MR) cu insuficiență hepatică moderată sau severă: vezi pct. 4.2 și 4.3

La metabolizatori lenți (ML):

Pentru administrarea de doze de 84 mg eliglustat, o dată pe zi, la pacienți care sunt metabolizatori lenți, se anticipează că utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A (de exemplu ketoconazol, claritromicină, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromicină, conivaptan, boceprevir) crește valorile C_{max} și ASC_{0-24} pentru eliglustat de 4,3 ori și, respectiv, de 6,2 ori. La ML, este contraindicată utilizarea inhibitorilor puternici ai CYP3A.

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

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

Inhibitori ai CYP2D6 utilizați simultan cu inhibitori ai CYP3A

La metabolizatori intermediari (MI) și metabolizatori rapizi (MR):

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

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

Medicamente care pot scădea expunerea la eliglustat

Inductori puternici ai CYP3A

După administrarea repetată de eliglustat în doze de 127 mg, de două ori pe zi, la pacienți care nu sunt metabolizatori lenți, adăugarea rifampicinei (un inductor puternic al CYP3A, precum și al

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

Medicamente la care eliglustatul poate crește expunerea

Substraturi ale glicoproteinei P

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

Substraturi ale CYP2D6

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

La șobolan, s-au observat efecte asupra testicolului și inhibarea reversibilă a spermatogenezei (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște relevanța acestor rezultate pentru om.

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

Cerdelga nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare și tranzitorii. Cea mai frecvent raportată reacție adversă la Cerdelga este dispepsia, apărută la aproximativ 6% din pacienți. Circa 2% din pacienții tratați cu Cerdelga în cadrul studiilor clinice au întrerupt definitiv tratamentul din cauza apariției unei reacții adverse.

Reacția adversă gravă cel mai frecvent raportată în cadrul studiilor clinice a fost sincopa (0,8%). Toate evenimentele au fost asociate cu factori de risc predispozanți și au părut a fi de natură vasovagală. Niciunul dintre aceste evenimente nu a dus la ieșirea din studiu.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul global al reacțiilor adverse pentru Cerdelga se bazează pe 1400 ani-pacient de expunere la tratament și pe rezultate cumulate din perioadele analizei primare și perioadele de extensie a două studii pivot de fază 3 (ENGAGE și ENCORE), ale unui studiu de fază 2 cu durată îndelungată, de 8 ani (Studiul 304) și ale unui studiu de fază 3b (EDGE) confirmator. În cadrul acestor patru studii, un număr total de 393 pacienți cu vârste cuprinse între 16 și 75 ani au fost tratați cu eliglustat pe o perioadă mediană de 3,5 ani (până la 9,3 ani).

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență [(foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$)]. Toate reacțiile adverse raportate la $> 2\%$ din pacienți sunt prezentate în Tabelul 1. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Lista tabelară a reacțiilor adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*, amețeli*
Tulburări cardiace	Palpitații
Tulburări gastrointestinale	Dispepsie, durere în etajul abdominal superior*, diaree*, greață, constipație, durere abdominală*, boala de reflux gastroesofagian, distensie abdominală*, gastrită
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate

S-a aplicat o limită fixă de $> 2\%$

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

Studiu pivot efectuat cu Cerdelga la pacienții netratați anterior pentru BG1 - studiul 02507(ENGAGE)

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

Tabelul 2: Modificare de la momentul inițial până în luna a 9-a (perioada analizei primare), la pacienți cu BG1 care nu au fost tratați anterior și care au fost tratați cu Cerdelga în studiul 02507

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

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

^a La momentul inițial, volumele medii ale splinei au fost 12,5 MN și, respectiv, de 13,9 MN pentru grupurile la care s-a administrat placebo și, respectiv, Cerdelga, iar volumele medii ale ficatului au fost 1,4 MN pentru ambele grupuri. Valorile medii ale hemoglobinei au fost de 12,8 g/dl și,

respectiv, de 12,1 g/dl, iar numărul de trombocite a fost de $78,5 \times 10^9/l$ și, respectiv, de $75,1 \times 10^9/l$.

^b Estimările și valorile p se bazează pe un model ANCOVA.

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

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

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

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

Optsprezece pacienți au finalizat 8 ani de tratament. Un pacient (6%) a beneficiat de o creștere ulterioară a dozei până la 127 mg administrat de două ori pe zi. Paisprezece (78%) pacienți au continuat tratamentul cu Cerdelga 84 mg, administrat de două ori pe zi. Trei (17%) pacienți au continuat tratamentul cu 42 mg, administrat de două ori pe zi. Pentru șaisprezece pacienți s-a efectuat o analiză a criteriului final de evaluare a eficacității la 8 ani de tratament.

Cerdelga a demonstrat îmbunătățiri susținute ale volumelor organelor și ale parametrilor hematologici în timpul perioadei de tratament cu durată de 8 ani (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3: Modificare de la momentul inițial până în al 8-lea an, în studiul 304

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

MN = Multipli ai valorii normale

Studiul pivot efectuat cu Cerdelga la pacienți cu BGI, care au schimbat tratamentul de la TSE – studiul 02607 (ENCORE)

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

Pe baza tuturor datelor obținute pentru toate dozele evaluate în acest studiu, Cerdelga a întrunit criteriul stabilit pentru acest studiu, de a fi declarat non-inferior Cerezyme (imiglucereză) în a menține pacientul stabil. După 12 luni de tratament, procentul de pacienți care au întrunit criteriul final principal compus de evaluare (compus din toate cele patru componente menționate în Tabelul 4) a fost de 84,8% [interval de încredere 95% 76,2% - 91,3%] pentru grupul tratat cu Cerdelga, comparativ cu

93,6% [interval de încredere 95% 82,5% - 98,7%], pentru grupul tratat cu Cerezyme. Dintre pacienții care nu au întrunit criteriile de stabilitate pentru fiecare componentă în parte, 12 din 15 pacienți tratați cu Cerdelga și 3 din 3 pacienți tratați cu Cerezyme s-au menținut în obiectivele terapeutice pentru BG1.

Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic între grupuri pentru niciunul dintre cei patru parametri individuali ai bolii (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4: Modificări față de momentul inițial în luna a 12-a (perioada de analiză primară) la pacienții cu BG1 care au trecut la tratamentul cu Cerdelga, în studiul 02607

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

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

* Sunt excluși pacienții cu splenectomie totală.

** Toți pacienții au trecut la tratamentul cu Cerdelga după 52 săptămâni

^a Criteriile de stabilitate bazate pe modificările de la momentul inițial până la 12 luni: o scădere a valorii hemoglobinei $\leq 1,5$ g/dl, o scădere a numărului de trombocite $\leq 25\%$, o creștere a volumului ficatului $\leq 20\%$ și o creștere a volumului splinei $\leq 25\%$.

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

În timpul perioadei de tratament deschis, de lungă durată cu Cerdelga (etapa de extensie), procentul de pacienți cu date complete, care au întrunit criteriul final compus de evaluare a stabilității s-a menținut la 84,6% după 2 ani, la 84,4% (n=109) după 3 ani și la 91,1% (n=45) după 4 ani. În etapa de extensie, majoritatea cazurilor de întrerupere a tratamentului au fost determinate de trecerea la administrarea produsului comercial, începând cu anul 3. Parametrii de boală individuali care constau în volumul splinei, volumul ficatului, valorile hemoglobinei și numărul de trombocite au rămas stabili pe parcursul celor 4 ani (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5: Modificări de la luna a 12-a (perioada de analiză primară) până la luna 48 în cazul pacienților cu boală Gaucher de tip 1 aflați în perioada de tratament de lungă durată cu Cerdelga, în studiul 02607

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

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

* Excluz pacienții cu splenectomie totală.

a Cerezyme/Cerdelga – Randomizați initial la Cerezyme

b Cerdelga - Randomizați initial la Cerdelga

Experiență clinică la metabolizatori lenți (ML) sau metabolizatori ultra-rapizi (MUR) prin intermediul CYP2D6

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

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

Efecte asupra patologiei sistemului osos scheletic

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

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

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

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

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

Evaluare electrocardiografică

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

Intervalul QT corectat pentru frecvența cardiacă prin metoda Fridericia (QTcF) a fost evaluat în cadrul unui studiu cu doză unică, randomizat, încrucișat, placebo-controlat și controlat activ (moxifloxacină 400 mg), efectuat la 47 de subiecți sănătoși. În cadrul acestui studiu cu capacitate demonstrată de a depista efecte minore, limita superioară a intervalului de încredere 95% unidirecțional pentru cel mai mare interval QTcF ajustat pentru placebo și corectat pentru momentul inițial a fost sub 10 msec, limita de interes din punct de vedere reglementar. În timp ce nu a existat niciun efect aparent asupra frecvenței cardiace, au fost observate creșteri legate de concentrație pentru modificarea corectată pentru placebo față de momentul inițial a intervalelor PR, QRS și QTc. Pe baza modelelor de tip FC/FD, este de așteptat ca valori ale concentrației plasmatică a eliglustatului de 11 ori mai mari decât valoarea C_{max} anticipată la om să provoace creșteri medii (limita superioară a intervalului de încredere 95%) ale intervalelor PR, QRS și QTcF de 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) și, respectiv, de 12,3 (14,2) msec.

Copii și adolescenți

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

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Cerdelga la subgrupele de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 24 de luni și 18 ani în boala Gaucher de tipul 1 și tipul 3 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Perioada mediană pentru a atinge concentrații plasmatice maxime este cuprinsă între 1,5 și 3 ore de la administrarea dozei, cu o biodisponibilitate orală scăzută (<5%), din cauza metabolizării semnificative la primul pasaj hepatic. Eliglustatul este un substrat al transportorului de eflux glicoproteina P. Alimentele nu au un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii eliglusterului. După administrarea unor doze repetate de 84 mg eliglusterat, de două ori pe zi, starea de echilibru a fost atinsă după 4 zile, cu o valoare a raportului acumulării de 3 ori sau mai mic. La metabolizatorii lenți (ML) prin intermediul CYP2D6, nu au fost studiate doze de 84 mg eliglusterat, administrate oral o dată pe zi.

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Caracteristici pentru grupe specifice

Fenotip CYP2D6

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

Sex, greutate corporală, vârstă și rasă

Pe baza analizei farmacocineticii în cadrul populației, sexul, greutatea corporală, vârsta și rasa au avut un impact limitat sau nu au avut niciun impact asupra farmacocineticii eliglusterului.

Insuficiență hepatică:

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

insuficiență hepatică ușoară și de 2,8 ori și de 5,2 ori mai mari la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) sănătoși.

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

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

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

Insuficiență renală:

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

Au fost disponibile date limitate sau nu au fost disponibile date la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și la metabolizatorii intermediari (MI) sau la metabolizatorii lenți (ML) prin intermediul CYP2D6, cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Eliglstatul nu a fost mutagen în cadrul unei baterii standard de teste de genotoxicitate și nu a arătat niciun potențial carcinogen în testele biologice standard efectuate pe durata vieții la șoarece și șobolan. Expunerile din cadrul studiilor de carcinogenitate au fost de aproximativ 4 și 3 ori mai mari la șoarece și, respectiv, la șobolan decât expunerea totală plasmatică medie la eliglstat, anticipată la om, sau mai puțin de 1 dată pentru expunerea plasmatică la medicamentul nelegat.

Nu au fost observate efecte asupra parametrilor spermei la șobolanul mascul matur, pentru doze non-toxice sistemic. La șobolan, a fost observată inhibarea reversibilă a spermatogenezei, la expuneri de 10 ori mai mari decât expunerea anticipată pentru om pe baza ASC, la o doză toxică sistemic. În cadrul unor studii de toxicitate, cu doze repetate, au fost observate degenerarea epiteliului seminifer și hipoplazia segmentară a testicolului pentru expuneri de 10 ori mai mari decât expunerea anticipată la om pe baza ASC.

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Capsula conține:

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Hipromeloză
Dibehenat de glicerol

Învelișul capsulei:

Gelatină
Silicat de aluminiu și potasiu (E555)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Indigotină (E132)

Cerneala de inscripționare:

Strat de șerlac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol
Hidroxid de amoniu 28%

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PETG/COC.PETG/PCTFE-aluminiu

Fiecare blister tip pliant conține 14 capsule.

Fiecare cutie conține 14, 56 sau 196 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411DD, Naarden, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/974/001 56 capsule

EU/1/14/974/002 196 capsule

EU/1/14/974/003 14 capsule

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

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

• Planul de management al riscului (PMR)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

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

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare Stat Membru în care se comercializează Cerdelga, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății pentru care se anticipează că vor prescrie Cerdelga li se furnizează un Ghid pentru medicii prescriptori.

Ghidul pentru medicii prescriptori trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Cerdelga este indicat pentru tratamentul de lungă durată la pacienții adulți cu boala Gaucher de tip 1 (BG1). ***Nu este destinat utilizării*** la pacienții cu boala Gaucher de tip 2 sau 3 (BG2 sau BG3).
- Înainte de inițierea tratamentului cu Cerdelga, trebuie efectuată genotiparea CYP2D6 a pacienților, pentru determinarea tipului de metabolizator prin intermediul CYP2D6. Cerdelga este indicat la pacienții care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.
- La pacienții care sunt metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglstat, administrată de două ori pe zi. La pacienții care sunt metabolizatori lenți (ML), doza recomandată este de 84 mg eliglstat, administrată o dată pe zi.
- Pacienții trebuie informați că trebuie să evite consumul de grepfrut sau suc de grepfrut.
- Administrarea eliglstatului este contraindicată la pacienții care sunt metabolizatori intermediari (MI) sau rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A. De asemenea, administrarea eliglstatului este contraindicată la pacienții care sunt metabolizatori lenți (ML) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic al CYP3A. Utilizarea eliglstatului în aceste situații determină concentrații plasmatice semnificativ crescute de eliglstat. Acest fapt poate provoca creșteri ușoare ale intervalelor PR, QRS și QTc.
- Utilizarea eliglstatului împreună cu inductori puternici ai CYP3A scade semnificativ expunerea la eliglstat, ceea ce poate diminua eficacitatea terapeutică; prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă. Utilizarea eliglstatului împreună cu un inhibitor moderat al CYP3A nu este recomandată la metabolizatorii lenți (ML).
- Trebuie avută în vedere administrarea unei doze de eliglstat 84 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu un inhibitor CYP2D6 puternic la metabolizatorii intermediari (MI) și metabolizatorii rapizi (MR).
- Se recomandă prudență în cazul utilizării inhibitorilor moderați ai CYP2D6 la metabolizatorii intermediari (MI) și la metabolizatorii rapizi (MR). Se recomandă prudență în cazul utilizării inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A la metabolizatorii intermediari (MI) și la metabolizatorii rapizi (MR). Se recomandă prudență în cazul utilizării inhibitorilor slabi ai CYP3A la metabolizatorii lenți (ML).
- Cerdelga este contraindicat la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență hepatică severă. Cerdelga este contraindicat la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, la care se administrează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6.
- Trebuie avută în vedere administrarea unei doze de eliglstat 84 mg o dată pe zi la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6 (MR) cu insuficiență hepatică ușoară, la care se administrează un inhibitor slab al CYP2D6 sau un inhibitor puternic, moderat sau slab al CYP3A.
- Cerdelga nu se recomandă la metabolizatorii intermediari (MI) sau metabolizatorii lenți (ML) prin intermediul CYP2D6, cu insuficiență hepatică de orice grad.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare Stat Membru în care se comercializează Cerdelga, tuturor pacienților cărora li se prescrie Cerdelga le este furnizat un Card de alertă al pacientului. Cardul de alertă al pacientului trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

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

Informații pentru pacient:

- Adresați-vă întotdeauna medicului care v-a prescris eliglustat înainte de a începe să utilizați alte medicamente.
- Nu consumați produse din grepfrut.

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

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

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

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

Cerdelga 84 mg capsule
eliglustat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 capsule
56 capsule
196 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411DD
Naarden
Olanda

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cerdelga

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ INTERMEDIAR PENTRU UN BLISTER: CUTIE TIP PORTOFEL

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cerdelga 84 mg capsule
eliglustat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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



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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411DD
Naarden
Olanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cerdelga

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

BLISTER / PLIANT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cerdelga 84 mg capsule
eliglustat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genzyme Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Cerdelga 84 mg capsule eliglustat

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

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Cerdelga și pentru ce se utilizează

Cerdelga este un medicament utilizat pentru tratamentul de lungă durată la pacienți adulți cu boala Gaucher de tip 1.

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

Viteza de metabolizare a acestui medicament diferă de la persoană la persoană. În consecință, cantitatea de medicament din sânge poate diferi de la pacient la pacient, ceea ce poate influența modul în care un pacient răspunde la tratament. Cerdelga este destinată administrării la pacienți ai căror organism metabolizează acest medicament cu o viteză normală (cunoscuți ca metabolizatori intermediari sau metabolizatori rapizi) sau cu viteză mică (cunoscuți ca metabolizatori lenți). Medicul dumneavoastră va determina dacă Cerdelga este adecvat pentru dumneavoastră înainte de a începe tratamentul, folosind o analiză simplă de laborator.

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cerdelga

Nu luați Cerdelga

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

Atenționări și precauții

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

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

Copii și adolescenți

Cerdelga nu a fost investigat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu administrați acest medicament la copii sau adolescenți.

Cerdelga împreună cu alte medicamente

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

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

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

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

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

Medicamente care pot scădea concentrația de Cerdelga din sânge:

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

Cerdelga poate crește concentrația următoarelor tipuri de medicamente în sânge:

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

Cerdelga împreună cu alimente și băuturi

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

sângele dumneavoastră.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

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

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

Nu se cunosc efecte asupra fertilității la doze normale.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cerdelga nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cerdelga conține lactoză

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

3. Cum să luați Cerdelga

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

Dacă sunteți metabolizator intermediar sau metabolizator rapid:

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

Dacă sunteți metabolizator lent:

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

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

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

Cum se scoate blisterul/pliantul din cutia tip portofel

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



Dacă luați mai mult Cerdelga decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Cerdelga

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

Dacă încetați să luați Cerdelga

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

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Cele mai multe reacții adverse sunt ușoare și, în general, vor dispărea cu timpul.

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

- Durere de cap
- Amețeli
- Palpitații
- Arsuri la stomac (dispepsie)
- Senzație de rău (greață)
- Diaree
- Constipație
- Durere abdominală
- Durere de stomac (durere în partea superioară a abdomenului)
- Reflux acid (reflux gastroesofagian)
- Balonare (distensie abdominală)
- Inflamație la stomac (gastrită)
- Dureri articulare
- Oboseală (fatigabilitate).

În studiile clinice, un număr mic de pacienți au leșinat. Toți acești pacienți prezentau factori de risc pentru leșin. Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți senzație de leșin sau ați leșinat.

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Cerdelga

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cerdelga

- Substanța activă este eliglустatul (sub formă de tartrat). Fiecare capsulă conține eliglустat 84 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - În capsulă: celuloză microcristalină, lactoză monohidrat (vezi pct. 2, la „Cerdelga conține lactoză”), hipromeloză și dibehenat de glicerol.

- În învelișul capsulei: gelatină, silicat de aluminiu și potasiu (E555), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172) și indigotină (E132).
- În cerneala de inscripționare: strat de șerlac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol și hidroxid de amoniu.

Cum arată Cerdelga și conținutul ambalajului

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

Mărimi de ambalaj de 14 capsule într-un blister tip pliant a 14 capsule, 56 capsule în 4 blistere tip pliant a câte 14 capsule fiecare, sau 196 capsule în 14 blistere tip pliant a câte 14 capsule fiecare.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411DD
Naarden
Olanda

Fabricantul

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

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

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

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

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

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

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

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

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

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

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

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