

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cerdelga 84 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje eliglustatum 84,4 mg (ve formě tartrátu).

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 106 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolka s perlově modrozelenou neprůhlednou vrchní částí a s perlově bílým neprůhledným tělem s černě vytisknutým údajem „GZ02“ na povrchu tobolky. Velikost tobolky je „velikost 2“ (rozměry 18,0 x 6,4 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cerdelga je indikován k dlouhodobé léčbě dospělých pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 (Gaucher disease type 1, GD1) s pomalým metabolismem (PMs), středně rychlým metabolismem (IMs) nebo rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Cerdelga musí zahájit a dohlížet na ni lékař obeznámený s léčbou Gaucherovy choroby.

Dávkování

Doporučená dávka je 84 mg eliglustatu dvakrát denně u středně rychlých metabolizátorů (IMs) a rychlých metabolizátorů (EMs) CYP2D6. Doporučená dávka je 84 mg eliglustatu jednou denně u pomalých metabolizátorů (PMs) CYP2D6.

Vynechaná dávka

Je-li dávka vynechána, je nutno předepsanou dávku užít v následující naplánovanou dobu; další dávka se nemá zdvojnásobovat.

Zvláštní populace

Pacienti s ultrarychlým a nejasným metabolismem zprostředkovaným CYP2D6

Eliglustat se nemá používat u pacientů s ultrarychlým metabolismem (URMs) nebo neurčeným metabolismem zprostředkovaným enzymem CYP2D6 (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Eliglustat je kontraindikován u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s těžkou (stupeň C podle Child–Pughovy klasifikace) poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

Eliglustat se nedoporučuje u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 se středně těžkou (stupeň B podle Child–Pughovy klasifikace) poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou poruchou funkce jater (stupeň A podle Child–Pughovy klasifikace) není nutná úprava dávkování a doporučená dávka je 84 mg eliglustatu dvakrát denně.

Eliglustat se nedoporučuje u pacientů se středně rychlým metabolismem (IMs) nebo pomalým metabolismem (PMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s jakýmkoliv stupněm poruchy funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Přípravek Cerdelga je kontraindikován u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater, užívajících silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6 (viz body 4.3 a 5.2).

U pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou poruchou funkce jater, užívajících slabý inhibitor CYP2D6 nebo silný, středně silný nebo slabý inhibitor CYP3A, se má zvážit dávka 84 mg eliglustatu jednou denně (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování a doporučená dávka je 84 mg eliglustatu dvakrát denně (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 v terminálním stadiu onemocnění ledvin [end stage renal disease (ESRD)] se podávání eliglustatu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů se středně rychlým metabolismem (IMs) nebo pomalým metabolismem (PMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo ESRD se podávání eliglustatu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

Existují pouze omezené zkušenosti s léčbou eliglustatem u starších pacientů. Data naznačují, že není nutná úprava dávkování (viz body 5.1 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Cerdelga u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Cerdelga se podává perorálně. Tobolky se polykají celé, nejlépe s vodou, a nesmí se drtit, rozpouštět ani otevírat.

Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Je třeba se vyvarovat konzumace grapefruitu nebo grapefruitové šťávy (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se středně rychlým metabolismem (IMs) nebo rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným CYP2D6 užívající současně silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6 spolu se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A a pacienti, kteří mají pomalý metabolismus (PMs) zprostředkovaný CYP2D6 užívající silný inhibitor CYP3A. Užívání přípravku Cerdelga za těchto podmínek způsobuje podstatné zvýšení koncentrací eliglustatu v plazmě (viz body 4.4 a 4.5).

Vzhledem k významně zvýšeným plazmatickým koncentracím eliglustatu je přípravek Cerdelga kontraindikován u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater, užívajících silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6 (viz body 4.2 a 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zahájení léčby: genotypizace CYP2D6

Před zahájením léčby přípravkem Cerdelga je nutno stanovit genotyp CYP2D6 pacienta pro zjištění, jak rychlý má metabolismus zprostředkovaný CYP2D6 (viz bod 4.2 „Zvláštní populace“).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Přípravek Cerdelga je kontraindikován u pacientů, kteří mají středně rychlý metabolismus (IMs) CYP2D6 nebo rychlý metabolismus (EMs) a užívají silný inhibitor CYP2D6 nebo středně silný inhibitor CYP2D6 spolu se silným inhibitorem CYP3A nebo se středně silným inhibitorem CYP3A a u pacientů, kteří mají pomalý metabolismus (PMs) zprostředkovaný CYP2D6, užívajících silný inhibitor CYP3A (viz bod 4.3).

Informace ohledně použití eliglustatu s jedním silným nebo středně silným inhibitorem CYP2D6 nebo CYP3A viz bod 4.5.

Použití eliglustatu se silnými induktory CYP3A podstatně snižuje expozici eliglustatu, což může snížit terapeutickou účinnost eliglustatu; proto se souběžné podávání nedoporučuje (viz bod 4.5).

Onemocnění srdce

Použití eliglustatu u pacientů s onemocněním srdce nebylo během klinických hodnocení studováno. Vzhledem k tomu, že předpokládaným účinkem eliglustatu při podstatně zvýšených plazmatických koncentracích je mírné prodloužení intervalů v EKG, je nutno vyvarovat se použití eliglustatu u pacientů s onemocněním srdce (s městnavým srdečním selháním, s nedávným akutním infarktem myokardu, s bradykardií, se srdeční blokádou nebo s komorovou arytmií), pacientů se syndromem dlouhého QT intervalu a v kombinaci s antiarytmiky třídy IA (např. chinidinem) a třídy III (např. amiodaronem, sotalolem).

Porucha funkce jater

Údaje o pacientech s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 se středně těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Použití eliglustatu u těchto pacientů se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Údaje o pacientech se středně rychlým metabolismem (IMs) nebo pomalým metabolismem (PMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s jakýmkoliv stupněm poruchy funkce jater jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Použití eliglustatu u těchto pacientů se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Souběžné užívání eliglustatu s inhibitory CYP2D6 nebo CYP3A4 u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou poruchou funkce jater může vést k dalšímu zvýšení plazmatických koncentrací eliglustatu, přičemž závažnost účinku závisí na inhibovaném enzymu a účinnosti inhibitoru. U pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou poruchou funkce jater, užívajících slabý inhibitor CYP2D6 nebo silný, středně silný nebo slabý inhibitor CYP3A, se má zvážit dávka 84 mg eliglustatu jednou denně (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Údaje o pacientech s rychlým metabolismem (EMs), středně rychlým metabolismem (IMs) nebo pomalým metabolismem (PMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s ESRD a o pacientech se středně rychlým metabolismem (IMs) nebo pomalým metabolismem (PMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, jsou omezené nebo nejsou k dispozici; použití eliglustatu u těchto pacientů se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Monitorování klinické odpovědi

Někteří dosud neléčení pacienti vykazali méně než 20% snížení objemu sleziny (suboptimální výsledky) po 9 měsících léčby (viz bod 5.1). U těchto pacientů se má zvážit monitorování dalšího zlepšování nebo zvolit alternativní způsob léčby.

U pacientů se stabilizovaným onemocněním, kteří přejdou z enzymatické substituční terapie na eliglustat, se má sledovat progresa onemocnění (např. po 6 měsících s následným pravidelným sledováním) ve všech ukazatelích onemocnění ke zhodnocení stabilizace onemocnění. Znovuzahájení enzymatické substituční terapie nebo použití jiné léčebné modalit se má zvážit u jednotlivých pacientů, kteří mají suboptimální odezvu na léčbu.

Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Eliglustat je primárně metabolizován prostřednictvím CYP2D6 a do menší míry prostřednictvím CYP3A4. Souběžné podávání látek ovlivňujících aktivitu CYP2D6 nebo CYP3A4 může změnit koncentrace eliglustatu v plazmě. Eliglustat je inhibitorem P-gp a CYP2D6 *in vitro*; souběžné podávání eliglustatu se substráty P-gp nebo CYP2D6 může zvýšit koncentrace těchto látek v plazmě.

Seznam látek uvedených v bodě 4.5 není úplný a ošetřujícímu lékaři se doporučuje brát ohled na SmPC dalších předepsaných léčivých přípravků pro jejich potenciální lékové interakce s eliglustatem.

Látky, které mohou zvýšit expozici eliglustatu

Přípravek Cerdelga je kontraindikován u pacientů, kteří mají středně rychlý metabolismus (IMs) nebo rychlý metabolismus (EMs) zprostředkovaný CYP2D6, užívajících silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6 spolu se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A a u pacientů, kteří mají pomalý metabolismus (PMs) zprostředkovaný CYP2D6, užívajících silný CYP3A inhibitor (viz bod 4.3). Použití přípravku Cerdelga za těchto podmínek způsobuje podstatné zvýšení plazmatických koncentrací eliglustatu.

Inhibitory CYP2D6

Pacienti se středně rychlým metabolismem (IMs) a rychlým metabolismem (EMs)

Po opakovaném podání 84 mg eliglustatu dvakrát denně u pacientů s jiným než pomalým metabolismem způsobilo současné opakované podání 30 mg paroxetinu (což je silný inhibitor CYP2D6) jednou denně 7,3násobné zvýšení C_{max} eliglustatu a 8,9násobné zvýšení AUC_{0-12} eliglustatu. Dávka eliglustatu 84 mg jednou denně se má zvážit při souběžném podání silného inhibitoru CYP2D6 (např. paroxetinu, fluoxetinu, chinidinu, bupropionu) s eliglustatem u výše uvedených pacientů.

Při dávkování 84 mg eliglustatu dvakrát denně se u pacientů s jiným než pomalým metabolismem předpokládá, že souběžné užívání středně silných inhibitorů CYP2D6 (např. duloxetinu, terbinafinu, moklobemidu, mirabegronu, cinakalcetu, dronedaronu) by zvýšilo expozici eliglustatu přibližně až 4krát. Při podání středně silných inhibitorů CYP2D6 je u výše uvedených pacientů nutno postupovat opatrně.

Pacienti s rychlým metabolismem (EMs) s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater: viz body 4.2, 4.3 a 4.4.

Pacienti s rychlým metabolismem (EMs) s těžkou poruchou funkce jater: viz body 4.2 a 4.3.

Inhibitory CYP3A

Pacienti se středně rychlým metabolismem (IMs) a rychlým metabolismem (EMs)

Po opakovaném podání 84 mg eliglustatu dvakrát denně u pacientů s jiným než pomalým metabolismem způsobilo současné opakované podání 400 mg ketokonazolu (což je silný inhibitor CYP3A) jednou denně 3,8násobné zvýšení C_{max} eliglustatu a 4,3násobné zvýšení AUC_{0-12} eliglustatu; podobné účinky lze očekávat u jiných silných inhibitorů CYP3A (např. klarithromycinu, ketokonazolu, itraconazolu, kobicistatu, indinaviru, lopinaviru, ritonaviru, sachinaviru, telapreviru, tipranaviru, posakonazolu, vorikonazolu, telithromycinu, konivaptanu a bocepreviru). U silných inhibitorů CYP3A je u výše uvedených pacientů nutno postupovat opatrně.

Při dávkování 84 mg eliglustatu dvakrát denně se u pacientů s jiným než pomalým metabolismem předpokládá, že souběžné užívání středně silných inhibitorů CYP3A (např. erythromycinu, ciprofloxacinu, flukonazolu, diltiazemu, verapamilu, aprepitantu, atazanaviru, darunaviru, fosamprenaviru, imatinibu, cimetidinu) by zvýšilo expozici eliglustatu přibližně 3krát. Při podání středně silných inhibitorů CYP3A u IMs a EMs je nutno postupovat opatrně.

Pacienti s rychlým metabolismem (EMs) s lehkou poruchou funkce jater: viz body 4.2 a 4.4.

Pacienti s rychlým metabolismem (EMs) se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater: viz body 4.2 a 4.3.

Pacienti s pomalým metabolismem (PMs)

Při dávkování 84 mg eliglustatu jednou denně se u výše uvedených pacientů předpokládá, že souběžné užívání silných inhibitorů CYP3A (např. ketokonazol, klarithromycin, itraconazol, kobicistat, indinavir, lopinavir, rotonavit, sachinavir, telaprevit, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, conivaptan, boceprevir) by zvýšilo C_{max} a AUC_{0-24} eliglustatu 4,3 a 6,2krát. U výše uvedených pacientů je podávání silných inhibitorů CYP3A kontraindikováno.

Při dávkování 84 mg eliglustatu jednou denně se u výše uvedených pacientů předpokládá, že souběžné užívání středně silných inhibitorů CYP3A (např. erythromycin, ciprofloxacin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) by zvýšilo C_{max} a AUC_{0-24} eliglustatu 2,4 a 3krát. U výše uvedených pacientů se podávání středně silných inhibitorů CYP3A nedoporučuje.

Je třeba opatrnosti při podávání slabých inhibitorů CYP3A (např. amlodipin, cilostazol, fluvoxamin, goldenseal, isoniazid, ranitidin, ranolazin) výše uvedeným pacientům.

Souběžné podávání inhibitorů CYP2D6 s inhibitory CYP3A
Pacienti se středně rychlým metabolismem (IMs) a rychlým metabolismem (EMs)

Při dávkování 84 mg eliglustatu dvakrát denně se u pacientů s jiným než pomalým metabolismem předpokládá, že by souběžné užívání silných nebo středně silných inhibitorů CYP2D6 se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A zvýšilo C_{max} až 17krát a AUC_{0-24} až 25krát. Užívání silných nebo středně silných inhibitorů CYP2D6 souběžně se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A je u pacientů se středně rychlým a rychlým metabolismem kontraindikováno.

Výrobky z grapefruitu obsahují jednu nebo více látek inhibujících CYP3A, takže mohou zvyšovat plazmatické koncentrace eliglustatu. Je nutno vyvarovat se konzumace grapefruitu nebo grapefruitové šťávy.

Látky, které mohou snížit expozici eliglustatu

Silné induktory CYP3A

Po opakovaném podání 127 mg eliglustatu dvakrát denně u pacientů s jiným než pomalým metabolismem způsobilo současné opakované podání 600 mg rifampicinu (což je silný induktor CYP3A a zároveň efluxního transportéru P-gp) jednou denně přibližně 85% pokles expozice eliglustatem. Při opakovaném dávkování 84 mg eliglustatu dvakrát denně způsobilo současné opakované podání 600 mg rifampicinu jednou denně pokles expozice eliglustatem přibližně o 95 %. Použití silného induktoru CYP3A (např. rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifabutinu a přípravků z třezalky tečkované) s eliglustatem se nedoporučuje u všech pacientů.

Látky, u nichž může být zvýšena expozice po podání eliglustatu

Substráty P-gp

Po jedné dávce 0,25 mg digoxinu (což je substrát P-gp) způsobilo současné podání 127 mg eliglustatu dvakrát denně 1,7násobné zvýšení C_{max} digoxinu a 1,5násobné zvýšení AUC_{last} digoxinu. Může být zapotřebí snížit dávky látek, které jsou substráty P-gp (např. digoxinu, kolchicinu, dabigatranu, fenytoinu, pravastatinu).

Substráty CYP2D6

Po jedné dávce 50 mg metoprololu (což je substrát CYP2D6) způsobilo současné opakované podání 127 mg eliglustatu dvakrát denně 1,5násobné zvýšení C_{max} metoprololu a 2,1násobné zvýšení AUC metoprololu. Může být zapotřebí snížit dávky léčivých přípravků, které jsou substráty CYP2D6. Patří mezi ně některá antidepresiva (tricyklická antidepresiva, např. nortriptylin, amitriptylin a imipramin a desipramin), fenothiaziny, desipramin, dextromethorfan a atomoxetin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání eliglustatu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku Cerdelga v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se eliglustat nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování eliglustatu do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Cerdelga.

Fertilita

U potkanů byly pozorovány účinky na varlata a reverzibilní inhibice spermatogeneze (viz bod 5.3). Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cerdelga nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový profil nežádoucích účinků přípravku Cerdelga je založen na 1400 pacientorocích léčby a na souhrnných výsledcích z období primárních analýz a prodloužených fází dvou pivotních studií fáze 3 (ENGAGE a ENCORE), jedné 8leté dlouhodobé studie fáze 2 (studie 304) a jedné podpůrné studie fáze 3b (EDGE). V těchto čtyřech studiích celkem 393 pacientů ve věku 16–75 let užívalo eliglustat s mediánem trvání 3,5 roku (až 9,3 let).

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem přípravku Cerdelga je dyspepsie, přibližně u 6 % pacientů v klinických studiích.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle třídy orgánových systémů a frekvence ([velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)]). Nežádoucí účinky z dat dlouhodobých klinických studií hlášené nejméně u 4 pacientů jsou uvedeny v tabulce 1. V každé skupině frekvenci jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: tabulka s přehledem nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*, závrat* [*] , dysgeuzie
Srdeční poruchy	Palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Podráždění v krku, kašel
Gastrointestinální poruchy	Dyspepsie, bolest horní poloviny břicha*, průjem*, nauzea, zácpa, bolest břicha*, refluxní choroba jícnu, břišní distenze*, gastritida, dysfagie, zvracení*, sucho v ústech, flatulence
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Suchá kůže, kopřivka*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie, bolest v končetině*, bolest zad*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava

* Výskyt tohoto nežádoucího účinku byl stejný nebo vyšší u placeba než u přípravku Cerdelga v placebem kontrolované pivotní studii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejvyšší dosud pozorovaná koncentrace eliglustatu v plazmě se objevila v jednodávkové studii fáze I se zvyšováním dávky u zdravých subjektů u subjektu, který užil dávku odpovídající přibližně 21násobku doporučené dávky pro pacienty s GD1. V době nejvyšší koncentrace v plazmě (59násobně vyšší než za normálních terapeutických podmínek) subjekt pociťoval závratě provázené poruchou rovnováhy, hypotenzí, bradykardií, nauzeou a zvracením.

V případě akutního předávkování je nutno pacienta pečlivě sledovat a podat symptomatickou léčbu a podpůrnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva; trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva;
ATC kód: A16AX10.

Mechanismus účinku

Eliglustat je silný a specifický inhibitor glukosylceramidsyntázy, který při GD1 působí jako substrát-redukující terapie (SRT). Cílem SRT je snižovat rychlost syntézy hlavního substrátu glukosylceramidu (GL-1), aby odpovídala snížené rychlosti katabolismu u pacientů s GD1, a tím se zamezilo akumulaci glukosylceramidu za současné úlevy od klinických příznaků.

Farmakodynamické účinky

V klinických hodnoceních dosud neléčených pacientů s GD1 byly plazmatické hladiny GL-1 u většiny těchto pacientů zvýšené a po léčbě přípravkem Cerdelga se snížily. Kromě toho v klinické studii s pacienty s GD1 stabilizovanými na substituční enzymatické léčbě (enzyme replacement therapy, ERT) (tj. pacienti, u nichž již bylo dosaženo terapeutických cílů při ERT před zahájením léčby přípravkem Cerdelga) byly hodnoty GL-1 v plazmě u většiny pacientů normální a po léčbě přípravkem Cerdelga se snížily.

Klinická účinnost a bezpečnost

Doporučené režimy dávkování (viz bod 4.2) jsou založeny na FK/FD modelování dat, získaných v režimech titrace dávky použitých v klinických studiích u pacientů se středně rychlým a rychlým metabolismem, nebo fyziologických dat založených na FK u pacientů s pomalým metabolismem.

Pivovní studie přípravku Cerdelga u dosud neléčených pacientů s GD1 – studie 02507 (ENGAGE)

Studie 02507 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická klinická studie se 40 pacienty s GD1. Ve skupině s přípravkem Cerdelga užívali 3 pacienti (15 %) úvodní dávku 42 mg eliglustatu dvakrát denně během 9měsíčního období primární analýzy a 17 pacientů (85 %) užívalo zvyšující se dávku až do 84 mg dvakrát denně, na základě minimální plazmatické koncentrace.

Tabulka 2: Změna mezi výchozím stavem a 9. měsícem (období primární analýzy) u dosud neléčených pacientů s GD1 užívajících přípravek Cerdelga ve studii 02507

	Placebo* (n=20) ^a	Cerdelga (n=20) ^a	Rozdíl (Cerdelga – placebo) [95% CI]	hodnota p ^b
Procentuální změna objemu sleziny NN (%) (primární cílový ukazatel)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	<0,0001

Absolutní změna hladiny hemoglobinu (g/dl) (sekundární cílový ukazatel)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
Procentuální změna objemu jater NN (%) (sekundární cílový ukazatel)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Procentuální změna počtu trombocytů (%) (sekundární cílový ukazatel)	-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	<0,0001

NN = násobky normálu; CI = interval spolehlivosti (confidence interval)

^a Ve výchozím stavu byly průměrné objemy sleziny 12,5 NN ve skupině užívající placebo a 13,9 NN ve skupině užívající přípravek Cerdelga a průměrné objemy jater byly 1,4 NN v obou skupinách. Průměrné hladiny hemoglobinu v jednotlivých skupinách byly 12,8 g/dl a 12,1 g/dl a počty trombocytů byly 78,5, a 75,1 x 10⁹/l.

^b Odhady a hodnoty p jsou založeny na modelu ANCOVA.

* Všichni pacienti byli převedeni na léčbu přípravkem Cerdelga po devátém měsíci.

Během otevřené dlouhodobé studie léčby přípravkem Cerdelga (prodloužená fáze), všichni pacienti s úplnými údaji, kteří pokračovali v užívání přípravku Cerdelga, vykázali zlepšení během prodloužené fáze. Výsledky (změna oproti výchozímu stavu) byly sledovány po 18 měsících, 30 měsících a 4,5 letech léčby přípravkem Cerdelga v následujících cílových parametrech: absolutní změna hladiny hemoglobinu (g/dl) 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35] a 1,4 (1,31) [n=12]; průměrné zvýšení počtu trombocytů (mm³) 58,5 % (40,57 %) [n=39], 74,6 % (49,57 %) [n=35] a 86,8 % (54,20 %) [n=12]; průměrné zmenšení objemu sleziny (MN) 46,5 % (9,75 %) [n=38], 54,2 % (9,51 %) [n=32], 65,6 % (7,43 %) [n=13] a průměrné zmenšení objemu jater (MN) 3,7 % (10,65 %) [n=38], 18,5 % (11,22 %) [n=32], 23,4 % (10,59 %) [n=13].

Dlouhodobé klinické výsledky léčby dosud neléčených pacientů s GDI – studie 304

Studie 304 byla otevřená multicentrická studie s jedním ramenem, hodnotící přípravek Cerdelga u 26 pacientů. Devatenáct pacientů absolvovalo 4letou léčbu. Patnáct z těchto pacientů (79 %) užívalo zvýšenou dávku 84 mg eliglustatu dvakrát denně; 4 pacienti (21 %) pokračovali v užívání 42 mg dvakrát denně.

Osmnáct pacientů absolvovalo 8 let léčby. Jeden pacient (6 %) dostával následnou dávku dosahující 127 mg dvakrát denně. Čtrnáct pacientů (78 %) pokračovalo dávkou 84 mg přípravku Cerdelga dvakrát denně. Tři pacienti (17 %) pokračovali v užívání 42 mg dvakrát denně. U 16 pacientů byl vyhodnocen cílový parametr účinnosti v osmém roce studie.

Při užívání přípravku Cerdelga bylo prokázáno trvalé zlepšení objemu orgánů a hematologických parametrů v průběhu 8letého období léčby (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Změna mezi výchozím stavem a 8. rokem ve studii 304

	N	Výchozí hodnota (průměr)	Změna oproti výchozí hodnotě (průměr)	Směrodatná odchylka
Objem sleziny (NN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Hladina hemoglobinu (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Objem jater (NN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Počet trombocytů (x10 ⁹ /l)	16	67,53	109,8%	114,73

NN = násobky normálu

Pivovní studie přípravku Cerdelga u pacientů s GDI přecházejících z ERT – studie 02607 (ENCORE)

Studie 02607 byla randomizovaná, otevřená, léčivou látkou kontrovaná multicentrická klinická studie non-inferiority se 159 pacienty dříve stabilizovanými na ERT. Ve skupině léčené přípravkem Cerdelga užívalo 34 pacientů (32 %) zvýšenou dávku 84 mg eliglustatu dvakrát denně a 51 pacientů (48 %) dávku 127 mg dvakrát denně během 12měsíčního období primární analýzy; 21 pacientů (20 %) pokračovalo v užívání 42 mg dvakrát denně.

Podle souhrnných údajů ze všech dávek testovaných v této studii nebyl přípravek Cerdelga horší ve srovnání s přípravkem Cerezyme (imiglucerasa) při udržování onemocnění ve stabilizovaném stavu. Po 12 měsících léčby bylo procento pacientů splňujících primární kombinovaný cílový ukazatel (sestavující ze všech 4 složek uvedených v tabulce 4) 84,8 % [95 %, interval spolehlivosti 76,2 % - 98,7 %] ve skupině léčené přípravkem Cerdelga v porovnání s 93,6 % [95 %, interval spolehlivosti 82,5 % - 98,7 %] ve skupině léčené přípravkem Cerezyme. Z pacientů, kteří nesplnili kritéria stability pro jednotlivé složky, zůstalo 12 z 15 pacientů léčených přípravkem Cerdelga a 3 ze 3 pacientů léčených přípravkem Cerezyme v rámci terapeutických cílů pro GD1.

U žádného ze čtyř jednotlivých parametrů onemocnění nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi skupinami (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Změna mezi výchozím stavem a 12. měsícem (období primární analýzy) u pacientů s GD1 po přechodu na léčbu přípravkem Cerdelga ve studii 02607

	Cerezyme (n=47)** Průměr [95 % CI]	Cerdelga (n =99) Průměr [95 % CI]
Objem sleziny		
Procento pacientů se stabilním objemem sleziny ^a	100 %	95,8 %
Procentuální změna objemu sleziny NN (%)*	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Hladina hemoglobinu		
Procento pacientů se stabilní hladinou hemoglobinu ^a	100 %	94,9 %
Absolutní změna hladiny hemoglobinu (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
Objem jater		
Procento pacientů se stabilním objemem jater ^a	93,6 %	96,0 %
Procentuální změna objemu jater NN (%)	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Počet trombocytů		
Procento pacientů se stabilním počtem trombocytů ^a	100 %	92,9 %
Procentuální změna počtu trombocytů (%)	2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

NN = násobky normálu; CI = interval spolehlivosti

* Kromě pacientů s totální splenektomií.

** Všichni pacienti přesunuti na léčbu přípravkem Cerdelga po 52 týdnech

^a Kritéria stability založená na změnách oproti výchozímu stavu ve 12. měsíci: snížení hladiny hemoglobinu o $\leq 1,5$ g/dl, snížení počtu trombocytů o ≤ 25 %, zvětšení objemu jater o ≤ 20 % a zvětšení objemu sleziny o ≤ 25 %.

Celkový počet pacientů (n) = populace podle protokolu (Per-Protocol population)

Během otevřené dlouhodobé léčby přípravkem Cerdelga (prodloužená fáze) bylo procento pacientů splňujících kombinovaný cílový ukazatel stability 84,6 % (n=136) po 2 letech, 84,4 % (n=109) po 3 letech a 91,1 % (n=45) po 4 letech. Většina přerušení prodloužené fáze byla v důsledku přechodu na komerční přípravek od třetího roku. Jednotlivé parametry onemocnění – objem sleziny, objem jater, hladina hemoglobinu a počet trombocytů – zůstaly po dobu 4 let stabilní (viz tabulka 5).

Tabulka 5: Změny od 12. měsíce (primární analýza) – do 48. měsíce u pacientů s GDI při dlouhodobé léčbě přípravkem Cerdelga ve studii 02607

	2. rok	3. rok	4. rok

	Cerezyme /Cerdelga ^a Průměr [95% CI]	Cerdelga ^b Průměr [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Průměr [95% CI]	Cerdelga ^b Průměr [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Průměr [95% CI]	Cerdelga ^b Průměr [95% CI]
Pacienti na začátku roku (n)	51	101	46	98	42	96
Pacienti na konci roku (n)	46	98	42	96	21	44
Pacienti s dostupnými daty (n)	39	97	16	93	3	42
Objem sleziny						
Pacienti se stabilním objemem (%)*	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]
Změna objemu sleziny NN (%)*	-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]
Hladina hemoglobinu						
Pacienti se stabilní hladinou hemoglobinu (%)	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]
Změna oproti počáteční hladině hemoglobinu (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]
Objem jater						
Pacienti se stabilním objemem jater (%)	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]
Změna oproti počátečnímu objemu jater NN (%)	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]
Počet krevních destiček						
Pacienti se stabilním počtem trombocytů (%)	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]
Změna v počtu trombocytů (%)	-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]
Kombinovaný cílový ukazatel stability						
Pacienti stabilní na přípravku 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]

NN = násobky normálu, CI = interval spolehlivosti

* Kromě pacientů s totální splenektomií.

a Cerezyme/Cerdelga – původně přiřazeni do skupiny léčené přípravkem Cerezyme

B Cerdelga – od začátku přiřazeni do skupiny léčené přípravkem Cerdelga

Klinické zkušenosti u pacientů s pomalým metabolismem (PMs) a ultra rychlým metabolismem (URMs) zprostředkovaným CYP2D6

Je jen omezená zkušenost s léčbou přípravkem Cerdelga u výše uvedených pacientů. V období primární analýzy tří klinických studií bylo celkem 5 pacientů s pomalým metabolismem a 5 pacientů s ultra-rychlým metabolismem léčeno přípravkem Cerdelga. Všichni pacienti s pomalým metabolismem užívali 42 mg eliglustatu dvakrát denně a čtyři z nich (80 %) měli adekvátní klinickou odpověď na léčbu. Většina pacientů s rychlým metabolismem (80 %) užívala zvyšující se dávku až do 127 mg eliglustatu dvakrát denně a každý z nich měl adekvátní klinickou odpověď na léčbu. Jeden pacient s ultrarychlým metabolismem, který užíval 84 mg eliglustatu dvakrát denně neměl adekvátní odpověď na léčbu.

Očekává se, že předpokládané expozice dávkou 84 mg eliglustatu podávaného jednou denně u pacientů s pomalým metabolismem, budou podobné expozici dávkou 84 mg eliglustatu podávaného dvakrát denně pacientům se středně rychlým metabolismem (IMs) zprostředkovaným CYP2D6. Pacienti s ultrarychlým metabolismem nemusí dosáhnout dostatečných koncentrací, aby byl dosažen terapeutický účinek. Není možné dát doporučení o dávkování u pacientů s ultrarychlým metabolismem.

Vliv na patologii skeletu

Po devíti měsících léčby ve studii 02507, infiltrace kostní hmoty Gaucherovými buňkami, stanovená jako skóre BMB (Bone Marrow Burden, zatížení kostní dřevě) (posouzeno na základě MRI bederní páteře a femuru), byla snížena průměrně o 1,1 bodu u pacientů léčených přípravkem Cerdelga (n=19), ve srovnání s pacienty dostávajícími placebo (n=20), u kterých nenastala žádná změna. U pěti pacientů léčených přípravkem Cerdelga (26 %) došlo ke snížení BMB skóre o alespoň 2 body.

Po 18 a 30 měsících léčby přípravkem Cerdelga bylo sníženo BMB skóre průměrně o 2,2 bodu (n=18) a o 2,7 bodu (n=15) u pacientů od začátku léčených přípravkem Cerdelga, ve srovnání s průměrným snížením o 1 bod (n=20) a 0,8 bodu (n=16) u pacientů původně randomizovaných do skupiny placebo.

Po 18 měsících léčby přípravkem Cerdelga v prodloužené fázi otevřené studie, vzrostla průměrná hodnota (SD) T-skóre minerální denzity kosti (Bone Mineral Density, BMD) bederní páteře z--1,14 (1,0118) výchozího stavu (n=34) na -0,918 (1,1601) (n=33) normálního rozsahu. Po 30 měsících a 4,5 letech léčby se T-skóre dále navyšovalo na -0,722 (1,1250) (n=27) a -0,533 (0,8031) (n=9).

Výsledky studie 304 ukazují, že je zachováno kostní zlepšení nebo se zlepšuje i nadále během nejméně 8letého podávání přípravku Cerdelga.

Ve studii 02607, kostní hustota (BMD) bederní páteře a stehenní kosti, hodnocená T- a Z-testem, byla udržována u pacientů léčených přípravkem Cerdelga až 4 roky v normě.

Vyšetření EKG

Pro jednotlivé dávky až do 675 mg nebyl pozorován klinicky významný účinek prodloužení intervalu QTc.

V randomizované, placebem a léčivou látkou (moxifloxacin 400 mg) kontrolované, zkřížené jednodávkové studii byl u 47 zdravých subjektů hodnocen interval QT s korekcí na srdeční frekvenci podle Fridericia (QTcF). V tomto klinickém hodnocení s prokázanou schopností detekce malých vlivů byla horní hranice jednostranného 95% intervalu spolehlivosti pro největší QTcF nastaveného podle placebo a korigovaného podle výchozího stavu méně než 10 ms, což je prahová hodnota povinnosti hlášení regulačním orgánům. I když nebyl prokázán zjevný vliv na srdeční frekvenci, byla pozorována

prodloužení intervalů PR, QRS a QTc oproti výchozímu stavu, korigovaná podle placebo, se vztahem ke koncentraci. Na základě FK/FD modelování se předpokládá, že koncentrace eliglustatu v plazmě 11násobně překračující hodnotu C_{max} u člověka způsobují průměrné (na horní hranici 95 % intervalu spolehlivosti) prodloužení intervalu PR o 18,8 (20,4), QRS o 6,2 (7,1) a QTcF o 12,3 (14,2) ms.

Starší pacienti

Do klinických studií byl zařazen omezený počet pacientů ve věku 65 let (n=10) a více. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v profilech účinnosti a bezpečnosti u starších a mladších pacientů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Cerdelga u všech podskupin pediatrické populace s Gaucherovou chorobou typu 2 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Cerdelga u podskupin pediatrické populace ve věku od 24 měsíců do méně než 18 let s Gaucherovou chorobou typu 1 a typu 3 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Střední doba do dosažení maximální koncentrace v plazmě nastává mezi 1,5 až 6 hodinami po podání dávky, při nízké biologické dostupnosti po perorálním podání (<5%) v důsledku významného metabolismu prvního průchodu. Eliglustat je substrátem efluxního transportéru P-gp. Jídlo nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku eliglustatu. Po opakované dávce 84 mg eliglustatu dvakrát denně pacientům s jiným než pomalým metabolismem a jednou denně pacientům s pomalým metabolismem (PM) bylo dosaženo ustáleného stavu do 4 dnů s 3násobným nebo menším akumulacním poměrem.

Distribuce

Eliglustat se váže na lidské plazmatické bílkoviny středně silně (ze 76–83 %) a je distribuován převážně v plazmě. Po intravenózním podání byl distribuční objem 816 l, což naznačuje rozsáhlou distribuci do tkání u lidí. Preklinické studie prokázaly rozsáhlou distribuci eliglustatu do tkání včetně kostní dřeně.

Biotransformace

Eliglustat je rozsáhle metabolizován s vysokou clearance, zejména prostřednictvím CYP2D6 a v menším rozsahu CYP3A4. Primární metabolické cesty eliglustatu zahrnují postupnou oxidaci oktanoylového podílu následovanou oxidací 2,3-dihydro-1,4-benzodioxanového podílu, nebo kombinaci obou cest, s několika výslednými oxidačními metabolity.

Eliminace

Po perorálním podání se většina podané dávky vyloučí v moči (41,8 %) a ve stolici (51,4 %) zejména jako metabolity. Po intravenózním podání byla celková tělesná clearance eliglustatu 86 l/h. Po opakovaném perorálním podání v dávce 84 mg eliglustatu dvakrát denně, je poločas eliminace eliglustatu přibližně 4–7 hodin u pacientů s jiným než pomalým metabolismem a 9 hodin u pacientů s pomalým metabolismem.

Charakteristika specifických skupin

Fenotyp CYP2D6

Farmakokinetická analýza populací ukazuje, že predikovaný fenotyp CYP2D6 založený na genotypu je nejdůležitějším faktorem ovlivňujícím farmakokinetickou variabilitu. Osoby s predikovaným fenotypem pomalého metabolismu zprostředkovaného CYP2D6 („pomalí metabolizátoři“) (cca 5 až 10 % populace) vykazují vyšší koncentrace eliglustatu než osoby se středně rychlým („intermediární metabolizátoři“) nebo rychlým metabolismem („extenzivní metabolizátoři“) zprostředkovaným CYP2D6.

Pohlaví, tělesná hmotnost, věk a etnická příslušnost

Podle farmakokinetické analýzy populací má pohlaví, tělesná hmotnost, věk a etnická příslušnost omezený vliv nebo nemá žádný vliv na farmakokinetiku eliglustatu.

Porucha funkce jater

Účinky lehké a středně těžké poruchy funkce jater byly hodnoceny v jednodávkové studii fáze I. Po podání jednorázové dávky 84 mg došlo k 1,2násobnému zvýšení C_{max} eliglustatu a 1,2násobnému zvýšení AUC eliglustatu u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou poruchou funkce jater a k 2,8násobnému a 5,2násobnému zvýšení u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 se středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými pacienty s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6.

Po opakovaném podání 84mg dávek přípravku Cerdelga dvakrát denně se předpokládá, že budou hodnoty C_{max} a AUC_{0-12} 2,4násobně a 2,9násobně vyšší u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou poruchou funkce jater a 6,4násobně a 8,9násobně vyšší u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 se středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými pacienty s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6.

Po opakovaném podání 84mg dávky přípravku Cerdelga jednou denně se předpokládá, že budou hodnoty C_{max} a AUC_{0-12} 3,1násobně a 3,2násobně vyšší u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 se středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými pacienty s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6, užívajících 84 mg přípravku Cerdelga dvakrát denně (viz bod 4.2 a 4.4).

U pacientů se středně rychlým metabolismem (IMs) a pomalým metabolismem (PMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater nelze predikovat ustálený stav FK expozice, neboť nejsou žádné nebo jsou jen omezené údaje s jednorázovou dávkou.

Účinek těžké poruchy funkce jater nebyl hodnocen u subjektů s jakýmkoliv fenotypem metabolismu zprostředkovaného CYP2D6 (viz bod 4.2, 4.3 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

Účinek těžké poruchy funkce ledvin byl hodnocen v jednodávkové studii fáze I. Po podání jednorázové dávky 84 mg byly hodnoty C_{max} a AUC podobné u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s těžkou poruchou funkce ledvin a u zdravých pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6.

Údaje o pacientech s ESRD a o pacientech se se středně rychlým metabolismem (IMs) nebo pomalým metabolismem (PMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené nebo nejsou k dispozici (viz bod 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Hlavní cílové orgány pro eliglustat v toxikologických studiích jsou gastrointestinální trakt, orgány lymfatického systému, játra (pouze u potkanů) a reprodukční systém (pouze u samců potkanů). Vliv eliglustatu v toxikologických studiích byl reverzibilní a nevykazoval žádné známky opožděné nebo rekurentní toxicity. Bezpečnostní rezervy v dlouhodobých studiích na potkanech a psech byly v rozsahu 8násobku až 15násobku při sledování celkové plazmatické expozice a 1násobku až 2násobku při sledování expozice volné (nenavázané) plazmatické frakci.

Eliglustat neměl vliv na CNS ani na respirační funkce. V preklinických studiích byly pozorovány účinky na srdce závislé na koncentraci: inhibice iontových srdečních kanálů u lidí včetně draslíkových, sodíkových a vápníkových kanálů při koncentracích ≥ 7 násobně překračujících předpokládanou hodnotu C_{max} u člověka; účinky zprostředkované kanálem pro sodíkové ionty v elektrofyziologické studii Purkyňových vláken *ex vivo* u psů (2násobek předpokládané hodnoty C_{max} nenavázané plazmatické frakce u člověka); prodloužení intervalů QRS a PR v telemetrických studiích a ve studiích srdečního vedení u anestetizovaných psů s účinky pozorovanými při koncentracích 14násobně překračujících předpokládanou celkovou hodnotu C_{max} v plazmě u člověka nebo při 2násobku předpokládané hodnoty C_{max} nenavázané plazmatické frakce u člověka.

Eliglustat nebyl mutagení ve standardní baterii testů genotoxicity a nevykazoval žádný karcinogenní potenciál ve standardních biologických laboratorních testech zahrnujících celou dobu života u myši a potkanů. Expozice ve studiích karcinogenity byly přibližně 4násobně vyšší u myši a 3násobně vyšší u potkanů oproti předpokládané průměrné celkové plazmatické expozici eliglustatu u člověka nebo méně než 1násobně při sledování expozice nenavázané plazmatické frakci u člověka.

U dospělých potkaních samců nebyl při systémově netoxických dávkách pozorován žádný účinek na spermie. Bylo pozorováno reverzibilní potlačení spermatogeneze u potkanů při 10násobku předpokládané expozice u člověka na základě AUC, což je systémově toxická dávka. V opakovaných studiích toxicity na potkanech byla pozorována degenerace semenotvorného epitelu a segmentální hypoplazie varlat při 10násobku předpokládané expozice u člověka na základě AUC.

U potkanů byl pozorován přestup eliglustatu a jeho metabolitů placentou. Podíl značené dávky detekovaný ve tkáni plodu byl 0,034 % za 2 hodiny a 0,013 % za 24 hodin po podání dávky.

Při dávkách toxických pro samice potkanů vykazovaly plody vyšší výskyt dilatace mozkových komor, abnormální počet žeber nebo bederních obratlů a mnoho špatně osifikovaných kostí. Embryofetální vývoj u potkanů a králíků nebyl ovlivněn až do výše klinicky významné expozice (podle AUC).

Studie laktace u potkanů prokázala, že 0,23 % značené dávky přešlo do těl mláďat během 24 hodin po podání dávky, což svědčí pro vylučování eliglustatu a/nebo příbuzných látek do mateřského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktosy
Hypromelosa
Glycerol-dibehenát

Obal tobolky

Želatina

Hlinitokřemičitan draselný (E555)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Indigokarmín (E132)

Potiskový inkoust

Šelak

Černý oxid železitý (E172)

Propylenglykol

Koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al blistr PETG/COC.PETG/PCTFE

Jedno pouzdro s blistrem obsahuje 14 tvrdých tobolek.

Jedno balení obsahuje 14, 56 nebo 196 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/974/001 – 56 tvrdých tobolek

EU/1/14/974/002 – 196 tvrdých tobolek

EU/1/14/974/003 – 14 tvrdých tobolek

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. ledna 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 16. prosince 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Francie

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Cerdelga na trh v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) nechat schválit obsah a formu vzdělávacího programu, včetně komunikace s médii, distribuci a další aspekty programu příslušným národním úřadem.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, v němž je přípravek Cerdelga uveden na trh, byla všem zdravotnickým pracovníkům předepisujícím tento přípravek poskytnuta příručka s pokyny pro preskripci.

Příručka s pokyny pro preskripci obsahuje následující klíčové informace:

- Přípravek Cerdelga je indikován k dlouhodobé léčbě dospělých pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 (GD1).
- Před zahájením léčby přípravkem Cerdelga musí být u pacientů provedena genotypizace CYP2D6, aby se určil stav metabolizace pomocí CYP2D6. Přípravek Cerdelga je indikován u pacientů s pomalým metabolismem (PMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6, středně rychlým metabolismem (IMs) nebo rychlým metabolismem (EMs).
- Doporučená denní dávka eliglustatu je 84 mg dvakrát denně u pacientů se středně rychlým metabolismem (IMs) a rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6. Doporučená denní dávka eliglustatu je 84 mg jednou denně u pacientů s pomalým metabolismem (PMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6.
- Pacienti mají být informováni o nezbytnosti vyhnout se konzumaci grapefruitu a grapefruitové šťávy.
- Eliglustat je kontraindikován u pacientů se středně rychlým metabolismem (IMs) nebo rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaný enzymem CYP2D6, užívajících silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6 spolu se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A. Eliglustat je také kontraindikován u pacientů s pomalým metabolismem (PMs) CYP2D6 užívajících silný inhibitor CYP3A. Užívání eliglustatu za těchto podmínek má za následek podstatné zvýšení plazmatických koncentrací eliglustatu. To může způsobit mírné zvýšení PR, QRS a QTc intervalu.
- Užívání eliglustatu se silnými inhibitory CYP3A podstatně snižuje expozici eliglustatem, což může snížit terapeutickou účinnost; proto se současné podávání nedoporučuje. Užívání eliglustatu se středně silným inhibitorem CYP3A se nedoporučuje u pacientů s pomalým metabolismem (PMs).
- Dávka eliglustatu 84 mg jednou denně se má zvážit při souběžném užívání silného inhibitoru CYP2D6 u pacientů se středně rychlým metabolismem (IMs) a rychlým metabolismem (EMs).
- Je třeba opatrnosti při podávání středně silných inhibitorů CYP2D6 u pacientů se středně rychlým metabolismem (IMs) a rychlým metabolismem (EMs). Je třeba opatrnosti při podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A u pacientů se středně rychlým metabolismem (IMs) a rychlým metabolismem (EMs). Je třeba opatrnosti při podávání slabých inhibitorů CYP3A u pacientů s pomalým metabolismem (PMs).
- Přípravek Cerdelga je kontraindikován u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s těžkou poruchou funkce jater. Přípravek Cerdelga je kontraindikován u pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater, užívajících silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6.
- U pacientů s rychlým metabolismem (EMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s lehkou poruchou funkce jater, užívajících slabý inhibitor CYP2D6 nebo silný, středně silný nebo slabý inhibitor CYP3A, se má zvážit dávka 84 mg eliglustatu jednou denně.
- Užívání přípravku Cerdelga se nedoporučuje u pacientů se středně rychlým metabolismem (IMs) nebo pomalým metabolismem (PMs) zprostředkovaným enzymem CYP2D6 s jakýmkoliv stupněm poruchy funkce jater.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, v němž je přípravek Cerdelga uváděn na trh, byli všichni pacienti, kterým je tento přípravek předepisován, opatření výstražnou kartou pacienta. Tato výstražná karta bude obsahovat následující klíčové prvky:

Informace pro zdravotnické pracovníky:

- Tento pacient užívá eliglustat (Cerdelga) k léčbě Gaucherovy choroby typu 1.
- Eliglustat se nemá současně užívat s léky, které mohou mít vliv na hladiny jaterních enzymů, které hrají roli v metabolismu eliglustatu. Kromě toho může mít na metabolismus eliglustatu vliv i stav funkce jater nebo ledvin pacienta.
- Užívání eliglustatu společně s takovými přípravky nebo u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, může vést k tomu, že eliglustat bude méně účinný nebo se může zvýšit hladina eliglustatu v krvi pacienta.

Informace pro pacienta:

- Vždy se poraďte se svým lékařem, který Vám eliglustat předepsal, než začnete užívat jiné léky.
- Nekonzumujte grapefruitové výrobky.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

MAH uskuteční ve stanovené lhůtě níže uvedené opatření:

Popis	Termín splnění
MAH je povinen podle dohodnutého protokolu v sub-registru Mezinárodní pracovní skupiny pro Gaucherovu chorobu (ICGG) shromažďovat údaje o bezpečnosti s cílem prověřit dlouhodobou bezpečnost užívání eliglustatu u pacientů, kterým byl předepsán.	Zprávy ze sub-registru jsou předloženy s každým PSUR.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cerdelga 84 mg tvrdé tobolky
eliglustatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje eliglustatum 84 mg (ve formě tartrátu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tvrdých tobolek
56 tvrdých tobolek
196 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/974/001 (56 tvrdých tobolek)
EU/1/14/974/002 (196 tvrdých tobolek)
EU/1/14/974/003 (14 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Cerdelga

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

POUZDRO NA BLISTR - VNITŘNÍ OBAL PRO JEDEN BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cerdelga 84 mg tvrdé tobolky
eliglustatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje eliglustatum 84 mg (ve formě tartrátu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Jemně stiskněte (1) a zároveň zatáhněte (2).



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/974/001 – 56 tvrdých tobolek
EU/1/14/974/002 – 196 tvrdých tobolek
EU/1/14/974/003 – 14 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Cerdelga

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cerdelga 84 mg tvrdé tobolky
eliglustatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cerdelga 84 mg tvrdé tobolky eliglustatum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cerdelga a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cerdelga užívat
3. Jak se přípravek Cerdelga užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cerdelga uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cerdelga a k čemu se používá

Přípravek Cerdelga obsahuje léčivou látku eliglustat a používá se k dlouhodobé léčbě dospělých pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1.

Gaucherova choroba typu 1 je vzácné dědičné onemocnění, při kterém se v těle nesprávně odbourává látka zvaná glukosylceramid. Následkem toho se glukosylceramid hromadí ve slezině, v játrech a v kostech. Toto hromadění brání správné funkci těchto orgánů. Přípravek Cerdelga obsahuje léčivou látku eliglustat, která snižuje tvorbu glukosylceramidu, čímž brání jeho hromadění. Tím následně pomáhá postiženým orgánům lépe fungovat.

Rychlost odbourávání tohoto léčivého přípravku se u jednotlivých osob liší. Následkem toho se může u jednotlivých pacientů lišit množství léku v krvi, což může ovlivnit reakci pacienta na léčbu. Přípravek Cerdelga se smí používat u pacientů, jejichž tělo odbourává tento léčivý přípravek normální rychlostí (pacienti se středně rychlým metabolismem a rychlým metabolismem) nebo jejich tělo odbourává tento léčivý přípravek pomaleji (pacienti s pomalým metabolismem). Lékař za použití jednoduchého laboratorního testu stanoví, zda je přípravek Cerdelga pro Vás vhodný, dříve, než jej začnete užívat.

Gaucherova choroba typu 1 je celoživotní onemocnění a tento přípravek musíte užívat přesně podle doporučení lékaře, abyste z něj měl(a) maximální užitek.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cerdelga užívat

Neužívejte přípravek Cerdelga

- Jestliže jste alergický(á) na eliglustat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- Jestliže patříte mezi pacienty se středně rychlým nebo rychlým metabolismem a současně užíváte léky známé jako silné nebo středně silné inhibitory CYP2D6 (například chinidin nebo terbinafin) v kombinaci se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A (například erythromycin a itraconazol). Kombinace těchto léčivých přípravků bude narušovat schopnost Vašeho těla odbourávat přípravek Cerdelga, což může mít za následek zvýšení hladin léčivé látky v krvi (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Cerdelga“, kde je uveden rozšířený seznam léků).
- Jestliže patříte mezi pacienty s pomalým metabolismem a současně užíváte léky známé jako silné inhibitory CYP3A (např. erythromycin a itraconazol). Přípravky tohoto typu budou ovlivňovat schopnost Vašeho těla odbourávat přípravek Cerdelga a to může mít za následek vyšší hladinu léčivé látky v krvi (rozšířený seznam léčivých přípravků viz „Další léčivé přípravky a přípravek Cerdelga“).
- Jestliže patříte mezi pacienty s rychlým metabolismem a máte těžkou poruchu funkce jater.
- Jestliže patříte mezi pacienty s rychlým metabolismem a máte lehkou nebo středně těžkou poruchu funkce jater a současně užíváte léky známé jako silné nebo středně silné inhibitory CYP2D6.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Cerdelga se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- se v současnosti léčíte nebo se chystáte léčit kterýmkoli z léků uvedených v bodě „Další léčivé přípravky a přípravek Cerdelga“.
- jste měl(a) srdeční infarkt nebo srdeční selhání.
- máte pomalý srdeční tep.
- máte nepravidelný nebo abnormální srdeční rytmus, včetně onemocnění zvaného syndrom dlouhého QT.
- máte jakékoli jiné problémy se srdcem.
- užíváte antiarytmika (používané k léčbě nepravidelného srdečního rytmu) jako je chinidin, amiodaron nebo sotalol.
- patříte mezi pacienty s rychlým metabolismem a máte středně těžkou poruchu funkce jater.
- patříte mezi pacienty se středně rychlým nebo pomalým metabolismem a máte jakýkoliv stupeň poruchy funkce jater.
- patříte mezi pacienty se středně rychlým nebo pomalým metabolismem a máte poruchu funkce ledvin.
- máte konečné stadium onemocnění ledvin.

Děti a dospívající

Přípravek Cerdelga nebyl zkoušen u dětí ani u dospívajících ve věku do 18 let. Nedávejte tento léčivý přípravek dětem ani dospívajícím.

Další léčivé přípravky a přípravek Cerdelga

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Léky, které se nesmí užívat ve vzájemné kombinaci a v kombinaci s přípravkem Cerdelga

Přípravek Cerdelga se nesmí užívat s určitými typy léků. Tyto léky mohou narušovat schopnost Vašeho těla odbourávat přípravek Cerdelga, což může mít za následek zvýšení hladin přípravku Cerdelga v krvi. Tyto léky jsou známy jako silné nebo středně silné inhibitory CYP2D6 a silné nebo středně silné inhibitory CYP3A. Existuje mnoho léků v těchto kategoriích a v závislosti na tom, jak Vaše tělo odbourává přípravek Cerdelga se mohou účinky u jednotlivých pacientů lišit. Poradte se prosím o těchto lécích se svým lékařem dříve, než začnete užívat přípravek Cerdelga. Lékař určí, které léky můžete užívat podle toho, jak rychle Vaše tělo odbourává eliglustat.

Mezi léky, které mohou zvyšovat hladinu přípravku Cerdelga v krvi, patří:

- paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin, duloxetin, bupropion, moklobemid – **antidepresiva** (používaná k léčbě deprese);
- dronedaron, chinidin, verapamil – **antiarytmika** (používaná k léčbě nepravidelného srdečního tepu);

- ciprofloxacín, klarithromycin, erythromycin, telithromycin – **antibiotika** (používaná k léčbě infekcí);
- terbinafin, itrakonazol, flukonazol, posakonazol, vorikonazol – **antimykotika** (používaná k léčbě plísňových infekcí);
- mirabegron – používaný k léčbě dráždivého močového měchýře;
- cinacalcet – **kalcimimetikum** (používané u některých dialyzovaných pacientů a k léčbě určitých typů rakoviny);
- atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sachinavir, tipranavir, – **antiretrovirotika** (používaná k léčbě infekce HIV);
- kobicistat – používá se ke zlepšení účinků antiretrovirotik (používá se k léčbě infekce HIV);
- aprepitant – **antiemetika** (léky tlumící zvracení);
- diltiazem – **antihypertenzivum** (používané ke zvýšení průtoku krve a ke snížení srdeční frekvence);
- konivaptan – **diuretikum** (používané ke zvýšení nízké hladiny sodíku v krvi);
- boceprevir, telaprevir – **antivirotikum** (používá se k léčbě zánětu jater typu C);
- imatinib – **protinádorový lék** (používaný k léčbě rakoviny);
- amlodipin, ranolazin – používá se k léčbě anginy pectoris;
- cilostazol – používá se k léčbě křečovitě bolesti v dolních končetinách při chůzi způsobené nedostatečným prokrvením Vašich dolních končetin;
- isoniazid – používá se k léčbě tuberkulózy;
- cimetidin, ranitidin – **antacida** (užívané k léčbě poruch trávení);
- goldenseal – (také známý jako *Hydrastis canadensis*) rostlinný přípravek dostupný bez lékařského předpisu a používaný při zažívacích potížích.

Léky, které mohou snižovat hladinu přípravku Cerdelga v krvi:

- rifampicin, rifabutin – **antibiotika** (používaná k léčbě infekcí);
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – **antiepileptika** (používaná k léčbě epilepsie a záchvatů);
- třezalka tečkovaná – (*Hypericum perforatum*) – volně prodejný bylinný přípravek, používaný k léčbě **deprese** a jiných potíží.

Přípravek Cerdelga může zvyšovat hladinu následujících typů léků v krvi:

- dabigatran – **antikoagulant** (používaný k ředění krve);
- fenytoin – **antiepileptikum** (používané k léčbě epilepsie a záchvatů);
- nortriptylin, amitriptylin, imipramin, desipramin – **antidepresiva** (používaná k léčbě deprese);
- fenythiaziny – **antipsychotika** (používaná k léčbě schizofrenie a psychózy);
- digoxin – používaný k léčbě **srdečního selhání a fibrilace síní**;
- kolchicin – používaný k léčbě **dny**;
- metoprolol – používaný ke **snížení krevního tlaku a/nebo snížení srdeční frekvence**;
- dextromethorfan – používaný k úlevě od **kašle**;
- atomoxetin – používaný k léčbě **poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)**;
- pravastatin – používaný ke **snížení hladiny cholesterolu a k prevenci srdečních onemocnění**.

Přípravek Cerdelga s jídlem a pitím

Vyvarujte se konzumace grapefruitů nebo grapefruitové šťávy, protože mohou zvyšovat hladinu přípravku Cerdelga v krvi.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem o tom, zda můžete tento přípravek užívat během těhotenství.

Je prokázáno, že léčivá látka v tomto přípravku přechází v malém množství do mateřského mléka zvířat. Během léčby tímto léčivým přípravkem se kojení nedoporučuje. Pokud kojíte, sdělte to svému lékaři.

Při normálních dávkách nejsou známy žádné účinky na plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Cerdelga má zanedbatelný nebo nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Cerdelga obsahuje laktosu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Cerdelga užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže máte středně rychlý metabolismus nebo rychlý metabolismus

Polkněte vcelku jednu 84mg tobolku dvakrát denně a zapijte vodou. Tobolky se mohou užívat s jídlem nebo bez závislosti na jídle. Užíjte jednu tobolku ráno a jednu tobolku večer.

Jestliže máte pomalý metabolismus

Polkněte vcelku jednu 84mg tobolku jednou denně a zapijte vodou. Tobolky se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla. Užíjte jednu tobolku ve stejný čas každý den.

Tobolku před polknutím neotevírejte, nedrťte, nerozpouštějte ani nekousejte. Pokud nemůžete polknout tobolku vcelku, obraťte se na svého lékaře.

Užívejte přípravek Cerdelga každý den po tak dlouhou dobu, jak stanoví lékař.

Jak vytáhnout blistr z pouzdra

Jemně stiskněte jeden konec pouzdra (1) mezi palcem a jiným prstem a zároveň táhněte blistr ven, aby se pouzdro otevřelo (2).



Jestliže jste užil(a) více přípravku Cerdelga, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tobolek, než jste měl(a), okamžitě se obraťte na svého lékaře. Můžete pociťovat závrať se ztrátou rovnováhy, pomalým srdečním tepem, pocitem na zvracení, zvracením a točením hlavy.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Cerdelga

Užíjte další tobolku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Cerdelga

Nepřestávejte užívat přípravek Cerdelga, dokud se neporadíte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírných a obvykle časem vymizí.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10):

- bolest hlavy
- závrať
- porucha chuti (dysgeuzie)
- bušení srdce (palpitace)
- podráždění v krku
- kašel

- pálení žáhy (dyspepsie)
- pocit na zvracení (nauzea)
- průjem
- zácpa
- bolest břicha
- bolest žaludku (bolest v horní polovině břicha)
- refluxní choroba jícnu (gastroezofageální refluxní choroba)
- nadýmání (abdominální distenze)
- zánět žaludku (gastritida)
- potíže s polykáním (dysfagie)
- zvracení
- sucho v ústech
- plynatost (flatulence)
- suchá kůže
- kopřivka
- bolest kloubů (artralgie)
- bolest rukou, nohou a zad
- únava

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cerdelga uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, pouzdře a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cerdelga obsahuje

- Léčivou látkou je eliglustatum (ve formě tartrátu). Jedna tobolka obsahuje eliglustatum 84 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - V tobolce: mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktosy (viz bod 2 pod „Cerdelga obsahuje laktosu“), hypromelosa a glycerol-dibehenát.
 - V obalu tobolky: želatina, hlinitokřemičitan draselný (E555), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172) a indigokarmín (E132).
 - V potiskovém inkoustu: šelak, černý oxid železitý (E172), propylenglykol a koncentrovaný roztok amoniaku.

Jak Cerdelga vypadá a co obsahuje toto balení

Tobolky Cerdelga mají perlově modrozelené neprůhledné víčko a perlově bílé neprůhledné tělo s černě vytisknutým údajem „GZ02“ na tobolce.

Velikosti balení 14 tvrdých tobolek v 1 pouzdru s blistrem po 14 tobolkách, 56 tvrdých tobolek ve 4 pouzdrech s blistry po 14 tobolkách nebo 196 tvrdých tobolek ve 14 pouzdrech s blistry po 14 tobolkách.

Ve Vaší zemi nemusí být na trhu všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Francie

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

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.