

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cerdelga 84 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 84,4 mg eliglustat (som tartrat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Hver kapsel indeholder 106 mg laktose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Kapsel med perlemors-blågrøn uigennemsigtig hætte og perleghvid uigennemsigtig krop med "GZ02" trykt i sort på kapslens krop. Kapslens størrelse er "størrelse 2" (dimensioner 18,0 x 6,4 mm).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cerdelga er indiceret til langtidsbehandling af voksne patienter med Gauchers sygdom type 1 (GD1), som er CYP2D6-langsomme metabolisatorer (poor metabolisers, PM'er), intermediære metabolisatorer (IM'er) eller ekstensive metabolisatorer (EM'er).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Cerdelga skal påbegyndes og tilses af en læge, som har kendskab til behandling af Gauchers sygdom.

Dosering

Den anbefalede dosis er 84 mg eliglustat to gange dagligt hos CYP2D6-intermediære metabolisatorer (IM'er) og ekstensive metabolisatorer (EM'er). Den anbefalede dosis er 84 mg eliglustat en gang dagligt for CYP2D6-langsomme metabolisatorer (PM'er).

Glemt dosis

Hvis en dosis er sprunget over, skal den ordinerede dosis tages på det næste planlagte tidspunkt. Den næste dosis må ikke fordobles.

Særlige populationer

CYP2D6-ultra-hurtige metabolisatorer (Ultra-Rapid Metabolisers, URM'er) og ubestemte metabolisatorer

Eliglustat må ikke bruges hos patienter, der er CYP2D6-ultra-hurtige metabolisatorer (URM'er) eller ubestemte metabolisatorer (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

Eliglustat er kontraindiceret hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med alvorlig nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) anbefales eliglustat ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) er der ikke behov for dosisjustering, og den anbefalede dosis er 84 mg eliglustat to gange dagligt.

Hos CYP2D6-intermediære metabolisatorer (IM'er) eller -langsomme metabolisatorer (PM'er) med nogen grad af nedsat leverfunktion, anbefales eliglustat ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Cerdelga er kontraindiceret hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med let eller moderat nedsat leverfunktion, som tager en stærk eller moderat CYP2D6-hæmmer (se pkt. 4.3 og 5.2).

Hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med let nedsat leverfunktion, som tager en svag CYP2D6-hæmmer eller en stærk, moderat eller svag CYP3A-hæmmer, bør en dosis på 84 mg eliglustat en gang dagligt overvejes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med let, moderat eller alvorlig nedsat nyrefunktion er det ikke nødvendigt at justere dosis, og den anbefalede dosis er 84 mg eliglustat to gange dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos CYP2D6-EM'er med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) anbefales eliglustat ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos CYP2D6-intermediære metabolisatorer (IM'er) eller langsomme metabolisatorer med let, moderat eller alvorlig nedsat nyrefunktion eller ESRD anbefales eliglustat ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Ældre

Der er begrænset erfaringer med brugen af eliglustat i behandling af ældre. Nuværende data indikerer at dosisjustering ikke er nødvendigt (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pædiatrisk population

Cerdelgas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger der ingen data.

Administration

Cerdelga skal tages peroralt. Kapslerne skal sluges hele, helst med vand, og må ikke knuses, opløses eller åbnes.

Kapslerne kan tages med eller uden et måltid. Indtagelse af grapefrugt eller grapefrugtjuice bør undgås (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter, som er CYP2D6-intermediære metabolisatorer (IM'er) eller ekstensive metabolisatorer (EM'er) og som tager en stærk eller moderat CYP2D6-hæmmer samtidig med en stærk eller moderat CYP3A-hæmmer, og patienter, som er CYP2D6-langsomme metabolisatorer (PM'er), og som tager en stærk CYP3A-hæmmer. Brug af Cerdelga under disse forhold resulterer i væsentligt forhøjede eliglustat-plasmakoncentrationer (se pkt. 4.4 og 4.5).

På grund af signifikant øgede eliglustat-plasmakoncentrationer er Cerdelga kontraindiceret hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med alvorlig nedsat leverfunktion og hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med let eller moderat nedsat leverfunktion, som tager en stærk eller moderat CYP2D6-hæmmer (se pkt. 4.2 og 5.2)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Påbegyndelse af behandling: CYP2D6-genotypebestemmelse

Før påbegyndelse af behandling med Cerdelga skal patienterne genotypebestemmes for CYP2D6 for bestemmelse af CYP2D6-metaboliseringsstatus (se pkt. 4.2, Særlige populationer).

Lægemiddel-interaktioner

Cerdelga er kontraindiceret hos patienter, som er CYP2D6-intermediære metabolisatorer (IM'er) eller ekstensive metabolisatorer (EM'er), og som tager en stærk eller moderat CYP2D6-hæmmer samtidig med en stærk eller moderat CYP3A-hæmmer og hos patienter, som er CYP2D6-langsomme metabolisatorer (PM'er), og som tager en stærk CYP3A-hæmmer

Ved brug af eliglustat med en stærk eller moderat CYP2D6-hæmmer eller CYP3A, se pkt. 4.5.

Brug af eliglustat med potente CYP3A-induktorer nedsætter eksponeringen for eliglustat væsentligt, hvilket kan reducere den terapeutiske effektivitet af eliglustat. Derfor anbefales ikke samtidig administration (se pkt. 4.5).

Patienter med eksisterende hjertesygdomme

Brug af eliglustat hos patienter med eksisterende hjertesygdomme er ikke blevet undersøgt i kliniske studier. Da eliglustat forventes at forårsage milde stigninger i EKG-intervaller ved væsentligt forhøjede plasmakoncentrationer, bør anvendelsen af eliglustat undgås hos patienter med hjertesygdom (hjerteinsufficiens, nyligt akut myokardieinfarkt, bradykardi, hjerteblok, ventrikulær arythmi), langt QT-syndrom og i kombination med klasse IA (f.eks. quinidin) og klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) antiarytmika.

Patienter med nedsat leverfunktion

Begrænsede data er tilgængelige hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med moderat nedsat leverfunktion. Anvendelse af eliglustat hos disse patienter anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).

Begrænsede eller ingen data er tilgængelige hos CYP2D6-intermediære metabolisatorer (IM'er) eller langsomme metabolisatorer (PM'er) med nogen grad af nedsat leverfunktion. Anvendelse af eliglustat hos disse patienter anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig brug af eliglustat med CYP2D6- eller CYP3A4-hæmmere hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med let nedsat leverfunktion kan resultere i en yderligere forhøjelse af eliglustat-plasmakoncentrationerne, hvor omfanget af denne effekt afhænger af det hæmmede enzym og hæmmerens styrke. Hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med let nedsat leverfunktion, som tager en svag CYP2D6-hæmmer eller stærk, moderat eller svag CYP3A-hæmmer, bør en dosis på 84 mg eliglustat en gang dagligt overvejes (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Begrænsede eller ingen data er tilgængelige hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er), intermediære metabolisatorer (IM'er) eller langsomme metabolisatorer (PM'er) med ESRD og hos CYP2D6-intermediære metabolisatorer (IM'er) eller langsomme metabolisatorer (PM'er) med let, moderat eller alvorlig nedsat nyrefunktion; Anvendelse af eliglustat hos disse patienter anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).

Monitorering af klinisk respons

Behandlingsnaive patienter udviste en reduktion i miltvolumen på mindre end 20 % (sub-optimale resultater) efter 9 måneders behandling (se pkt. 5.1). For disse patienter bør man overveje monitorering for yderligere forbedring eller en alternativ behandlingsmodalitet.

For patienter, hvis sygdom er stabil, og som skifter fra enzym-substitutionsterapi til eliglustat, skal monitorering for sygdomsprogression (f.eks. efter 6 måneder og med regelmæssig monitorering derefter) udføres for alle sygdommens karakteristika for at evaluere sygdommens stabilitet. Genindførelse af enzymsubstitutionsterapi eller en alternativ behandlingsmodalitet bør overvejes hos individuelle patienter, som har et sub-optimal respons.

Laktose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Eliglustat metaboliseres primært af CYP2D6 og i mindre grad af CYP3A4. Samtidig administration af stoffer, som påvirker CYP2D6- eller CYP3A4-aktivitet, kan ændre eliglustat-plasmakoncentrationerne. Eliglustat er en hæmmer af P-gp og CYP2D6 *in vitro*. Samtidig administration af eliglustat med P-gp- eller CYP2D6-substratstoffer kan øge plasmakoncentrationen af disse stoffer.

Listen over stoffer i pkt. 4.5 er ikke en udførlig liste, og receptudstederen bør kigge i produktresuméet for alle andre ordinerede lægemidler for mulige lægemiddelinteraktioner med eliglustat.

Stoffer, som kan øge koncentrationen af eliglustat

Cerdelga er kontraindiceret hos patienter, som er CYP2D6-intermediære metabolisatorer (IM'er) eller ekstensive metabolisatorer (EM'er), og som tager en stærk eller moderat CYP2D6-hæmmer samtidig med en stærk eller moderat CYP3A-hæmmer og hos patienter, som er CYP2D6-langsomme metabolisatorer (PM'er), og som tager en stærk CYP3A-hæmmer (se pkt. 4.3). Brug af Cerdelga under disse forhold giver anledning til væsentligt forhøjede eliglustat-plasmakoncentrationer.

CYP2D6-hæmmere

Hos intermediære metabolisatorer (IM'er) og ekstensive metabolisatorer (EM'er):

Efter gentagne doser af eliglustat 84 mg to gange dagligt hos ikke-PM'er resulterede samtidig administration med gentagne 30 mg doser én gang dagligt af paroxetin, en stærk hæmmer af CYP2D6, i en stigning på 7,3- og 8,9-gange større af henholdsvis eliglustat C_{max} og AUC_{0-12} . Man bør overveje en dosis på 84 mg eliglustat en gang om dagen, når der samtidig bruges en stærk CYP2D6-hæmmer (f.eks. paroxetin, fluoxetin, quinidin, bupropion) hos IM'er og EM'er.

Ved en dosering af eliglustat på 84 mg to gange hos ikke-PM'er dagligt forudses det, at samtidig brug af moderate CYP2D6-hæmmere (f.eks. duloxetin, terbinafin, moclobemid, mirabegron, cinacalcet, dronedaron) vil give anledning til cirka op til en 4-gange større eksponering af eliglustat. Der skal udvises forsigtighed med moderate CYP2D6-hæmmere hos IM'er og EM'er.

Hos ekstensive metabolisatorer (EM'er) med let eller moderat nedsat leverfunktion: se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4.

Hos ekstensive metabolisatorer (EM'er) med alvorlig nedsat leverfunktion: se pkt. 4.2 og 4.3.

CYP3A-hæmmere

Hos intermediære metabolisatorer (IM'er) og ekstensive metabolisatorer (EM'er)

Efter gentagne doser eliglustat på 84 mg to gange dagligt hos ikke-PM'er resulterede samtidig administration med gentagne 400 mg doser én gang dagligt af ketoconazol, en stærk hæmmer af CYP3A, i en 3,8- og 4,3- gange større eliglustat C_{\max} og AUC_{0-12} . Tilsvarende effekter forventes for andre potente hæmmere af CYP3A (f.eks. clarithromycin, ketoconazol, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telithromycin, conivaptan, boceprevir). Der skal udvises forsigtighed med potente CYP3A-hæmmere hos IM'er og EM'er.

Ved en dosering med eliglustat på 84 mg to gange dagligt hos ikke-PM'er forventes det, at samtidig brug af moderate CYP3A-hæmmere (f.eks. erythromycin, ciprofloxacin, fluconazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) vil øge eksponeringen for eliglustat med ca. op til en 3-dobling. Der skal udvises forsigtighed med moderate CYP3A-hæmmere hos IM'er og EM'er.

Hos ekstensive metabolisatorer (EM'er) med let nedsat leverfunktion: se pkt. 4.2 og 4.4.

Hos ekstensive metabolisatorer (EM'er) med moderat eller alvorlig nedsat leverfunktion: se pkt. 4.2 og 4.3.

Hos langsomme metabolisatorer (PM'er)

Ved en dosering med eliglustat på 84 mg en gang dagligt hos PM'er, forudsiges det, at samtidig brug af potente CYP3A-hæmmere (f.eks. ketoconazol, clarithromycin, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telithromycin, conivaptan, boceprevir) vil forøge C_{\max} og AUC_{0-24} af eliglustat med 4,3- og 6,2 gange. Brugen af potente CYP3A-hæmmere er kontraindikeret hos PM'er.

Ved en dosering med eliglustat på 84 mg en gang dagligt hos PM'er, forudsiges det, at samtidig brug af moderate CYP3A-hæmmere (f.eks. erythromycin, ciprofloxacin, fluconazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) vil forøge C_{\max} og AUC_{0-24} af eliglustat med henholdsvis 2,4- og 3,0-gange. Brugen af en moderat CYP3A-hæmmer sammen med eliglustat anbefales ikke hos PM'er.

Der bør udvises forsigtighed, når det bruges sammen med svage CYP3A-hæmmere (f.eks. amlodipin, cilostazol, fluvoxamin, gyldensegl, isoniazid, ranitidin, ranolazin) hos PM'er.

CYP2D6-hæmmere, der bruges samtidig med CYP3A-hæmmere

Hos intermediære metabolisatorer (IM'er) og ekstensive metabolisatorer (EM'er):

Ved en dosering med eliglustat på 84 mg to gange dagligt hos ikke-PM'er, forudsiges det, at samtidig brug af potente eller moderate CYP2D6-hæmmere og potente eller moderate CYP3A-hæmmere vil forøge C_{\max} og AUC_{0-12} med henholdsvis 17- og 25-gange større. Brugen af potente eller moderate CYP2D6-hæmmere samtidigt med en stærk eller moderat CYP3A-hæmmer er kontraindikeret hos IM'er og EM'er.

Grapefrugtprodukter indeholder en eller flere komponenter, der hæmmer CYP3A og kan øge plasmakoncentrationer af eliglustat. Indtagelse af grapefrugt eller grapefrugtjuice skal undgås.

Stoffer, der kan mindske eliglustat-eksponeringen

Potente CYP3A-induktorer

Efter gentagne doser af eliglustat på 127 mg to gange dagligt hos ikke-PM'er resulterede samtidig administration én gang dagligt af gentagne 600 mg doser af rifampicin (en stærk induktor af CYP3A samt efflukstransporteren P-gp) i et fald i eliglustat-eksponering på ca. 85 %. Efter gentagne doser med 84 mg eliglustat to gange dagligt hos PM'er, resulterede samtidig administration af gentagne doser med 600 mg rifampicin en gang om dagen i et fald i eliglustat-eksponering på ca. 95 %. Brug af en kraftig CYP3A-induktorer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin og perikon) med eliglustat anbefales ikke hos IM'er, EM'er og PM'er.

Stoffer, hvis koncentration kan øges af eliglustat

P-gp-substrater

Efter en enkelt 0,25 mg dosis digoxin, et P-gp-substrat, resulterede samtidig administration af 127 mg doser af eliglustat to gange dagligt i henholdsvis 1,7- og 1,5-gange større digoxin C_{max} og AUC_{last} . Lavere doser af stoffer, der er P-gp-substrater (f.eks. digoxin, colchicin, dabigatran, phenytoin, pravastatin) kan være påkrævet.

CYP2D6-substrater

Efter en enkelt 50 mg dosis metoprolol, et CYP2D6-substrat, resulterede samtidig administration af gentagne 127 mg doser eliglustat to gange dagligt i henholdsvis 1,5- og 2,1-gange større metoprolol C_{max} og AUC. Der kan være behov for lavere doser af lægemidler, der er CYP2D6-substrater. Disse omfatter visse antidepressiva (tricykliske antidepressiva, f.eks. nortriptylin, amitriptylin, imipramin og desipramin), phenothiaziner, dextromethorphan og atomoxetin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af eliglustat til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Cerdelga undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om eliglustat/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at eliglustat/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Cerdelga skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Effekt på testikler og reversibel hæmning af spermatogenesis blev observeret hos rotter (se pkt. 5.3). Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cerdelga påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den samlede bivirkningsprofil for Cerdelga er baseret på 1400 patienter med eksponering af behandling og samlede resultater fra de primære analyseperioder og forlængelsesperioder i to pivotale fase 3 studier (ENGAGE og ENCORE), et 8-årigt, langsigtet fase 2 studie (Studie 304) og et understøttende fase 3b studie (EDGE). I disse fire undersøgelser fik i alt 393 patienter i alderen 16-75 år eliglustat i en medianvarighed på 3,5 år (op til 9,3 år).

Den hyppigst rapporterede bivirkning med Cerdelga er dyspepsi, som forekommer hos ca. 6 % af kliniske forsøgspatienter.

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkninger er klassificeret efter systemorganklasse og hyppighed ([meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$)]. Alle bivirkninger fra langsigtede kliniske forsøgsdata indberettet hos mindst 4 patienter er vist i tabel 1. I hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1: Tabuleret liste over bivirkninger

Systemorganklasse	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine*, svimmelhed*, dysgeusi
Hjerte	Palpitationer
Luftveje, thorax og mediastinum	Halsirritation
Mave-tarm-kanalen	Dyspepsi, mavesmerter øvre*, diarré*, kvalme, forstoppelse, mavesmerter*, gastroøsofageal reflukssygdom, abdominal distension*, gastrit, dysfagi, opkastning*, mundtørhed, flatulens
Hud og subkutane væv	Tør hud, urticaria*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi, smerter i ekstremiteterne*, rygsmerte*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed

* Forekomsten af bivirkningen var den samme eller højere med placebo end med Cerdelga i det placebokontrollerede nøglestudie.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den højeste eliglustat-plasmakoncentration, der hidtil er observeret, fandt sted i et enkelt-dosis dosisoptrappende fase 1-studie med raske forsøgspersoner hos en forsøgsperson, som tog en dosis svarende til ca. 21 gange den anbefalede dosis for GD1-patienter. På tidspunktet for den højeste plasmakoncentration (59 gange højere end normale terapeutiske forhold) oplevede forsøgspersonen svimmelhed præget af uligevægt, hypotension, bradykardi, kvalme og opkastning.

I tilfælde af akut overdosering skal patienten overvåges nøje og gives symptomatisk behandling og understøttende pleje.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Øvrige midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, forskellige midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16AX10.

Virkningsmekanisme

Eliglustat er en kraftig og specifik hæmmer af glucosylceramidsyntase og virker som substratreduktionsterapi (SRT) for GD1. SRT har til formål at reducere synteseraten af substratet glucosylceramid (GL-1) for at matche den nedsatte kataboliserate hos patienter med GD1 og derved forhindre akkumulering af glukosylceramid og mindskning af kliniske manifestationer.

Farmakodynamisk virkning

I kliniske forsøg hos behandlingsnaive GD1-patienter var plasma GL-1-niveauer forhøjet hos de fleste af disse patienter og faldt efter Cerdelga-behandling. Derudover, i et klinisk forsøg med GD1-patienter, der blev stabiliseret på enzymsubstitutionsterapi (ERT) (dvs. som allerede havde opnået terapeutiske mål på ERT forud for påbegyndelse af Cerdelga-behandling), var plasma-GL-1-niveauerne normale hos de fleste patienter og faldt efter Cerdelga-behandling.

Klinisk virkning og sikkerhed

De anbefalede dosisregimer (se pkt. 4.2) er baseret på modellering, enten af PK/PD-data fra dosistitreringsregimerne, som anvendt i de kliniske studier for IM'er og EM'er eller fysiologisk baserede PK-data for PM'er.

Nøglestudie af Cerdelga hos behandlingsnaive GD1-patienter – studie 02507 (ENGAGE)

Studie 02507 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter klinisk studie med 40 patienter med GD1. I Cerdelga-gruppen modtog 3 (15 %) patienter i første omgang en dosis på 42 mg eliglustat to gange dagligt under den primære analyseperiode på 9 måneder, og 17 (85 %) patienter fik en dosisoptrapning til 84 mg to gange dagligt baseret på plasma-min-koncentration.

Tabel 2: Ændring fra baseline til måned 9 (primær analyseperiode) hos behandlingsnaive patienter med GD1-behandling, som fik Cerdelga i studie 02507

	Placebo * (n=20) ^a	Cerdelga (n=20) ^a	Forskel (Cerdelga – placebo) [95 % CI]	p-værdi ^b
Procentvis ændring i miltvolumen MN (%) (primært endepunkt)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
Absolut ændring i hæmoglobinniveau (g/dl) (sekundært endepunkt)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
Procentvis ændring i levervolumen MN (%) (sekundært endepunkt)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Procentvis ændring i trombocytantal (%) (sekundært endepunkt)	-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001

MN = Multipler af normal, CI = confidence interval [konfidensinterval]

^a Ved *baseline* var de gennemsnitlige miltvolumener 12,5 og 13,9 MN i henholdsvis placebo- og Cerdelga-grupperne, og de gennemsnitlige levervolumener var 1,4 MN for begge grupper. De gennemsnitlige hæmoglobin niveauer var 12,8 and 12,1 g/dl, og trombocyt-niveauerne var henholdsvis 78,5 og 75,1 x 10⁹/l.

^b Estimer og p-værdier er baseret på en ANCOVA-model

* Alle patienter overgik til Cerdelga-behandling efter måned 9.

I den åbne periode med langtidsbehandling med Cerdelga (forlængelsesfasen) udviste alle patienter med komplette data, som fortsatte med at få Cerdelga, yderligere forbedringer i hele forlængelsesfasen. Resultater (ændring i forhold til *baseline*) efter 18 måneder, 30 måneder og 4,5 års eksponering for Cerdelga på følgende endepunkter var: absolut ændring i hæmoglobinniveau (g/dl) 1,1 (1,03) [n=39]; 1,4 (0,93) [n=35]; og 1,4 (1,31) [n=12]; gennemsnitlig stigning i trombocytaltal (mm³) 58,5% (40,57%) [n=39]; 74,6% (49,57%) [n=35]; og 86,8% (54,20%) [n=12]; gennemsnitlig reduktion i miltvolumen(MN) 46,5% (9,75%) [n=38]; 54,2% (9,51%) [n=32]; og 65,6% (7,43%) [n=13]; og gennemsnitlig reduktion i levervolumen (MN) 13,7% (10,65%) [n=38]; 18,5% (11,22%) [n=32]; og 23,4% (10,59%) [n=13].

Langsigtede kliniske resultater hos behandlingsnaive GD1-patienter – studie 304

Studie 304 var et enkeltgruppe, open-label, multicenterstudie af Cerdelga hos 26 patienter. Nitten patienter fuldførte 4 års behandling. Femten (79 %) af disse patienter modtog en dosisoptrapning til 84 mg eliglustat to gange dagligt; 4 (21 %) patienter fortsatte med at modtage 42 mg to gange dagligt.

Atten patienter fuldførte 8 års behandling. En patient (6%) modtog en yderligere dosisoptrapning til 127 mg to gange dagligt. Fjorten (78%) fortsatte med at modtage 84 mg Cerdelga to gange dagligt. Tre (17%) patienter fortsatte med at modtage 42 mg to gange dagligt. Seksten patienter fik en vurdering af effektendepunkt ved år 8.

Cerdelga udviste vedvarende forbedringer i organvolumen og hæmatologiske parametre over den 8-årige behandlingsperiode (se tabel 3).

Tabel 3: Ændring fra *baseline* til år 8 i studie 304

	N	Baselineværdi (middel)	Ændring i forhold til <i>baseline</i> (middel)	Standardafvigelse
Miltvolumen (MN)	15	17,34	-67,9 %	17,11
Hæmoglobinniveau (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Levervolumen (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Trombocytaltal (x10 ⁹ /l)	16	67,53	109,8 %	114,73

MN = Multipler af normal

Pivotal studie af Cerdelga hos GD1-patienter, der skiftede fra ERT– Studie 02607 (ENCORE)

Studie 02607 var et randomiseret, open-label, aktivt kontrolleret, multicenter klinisk non-inferioritetsstudie med 159 patienter, som tidligere blev stabiliseret med ERT. I Cerdelga-gruppen modtog 34 (32 %) patienter en dosisoptrapning til 84 mg eliglustat to gange dagligt og 51 (48 %) til 127 mg to gange dagligt under den primære 12-måneders analyseperiode og 21 (20 %) patienter fortsatte med at modtage 42 mg to gange dagligt.

På baggrund af de samlede data fra alle doser, der blev testet i dette studie, var Cerdelga non-inferior i forhold til Cerezyme (imiglucerase) med hensyn til at opretholde patienterne stabile. Efter 12 måneders behandling var den procentdel af patienter, der opfyldte det primære sammensatte endepunkt (bestående af alle fire komponenter, der er nævnt i tabel 4), 84,8 % (95 % konfidensinterval 76,2 % - 91,3 %) for Cerdelga-gruppen sammenlignet med 93,6 % (95 % konfidensinterval 82,5 % - 98,7 %) for Cerezyme-gruppen. Af de patienter, der ikke opfyldte stabilitetskriterierne for de enkelte komponenter, forblev 12 ud af 15 Cerdelga-patienter og 3 ud af 3 Cerezyme-patienter inden for de terapeutiske mål for GD1.

Der var ingen klinisk relevante forskelle mellem grupper for nogen af de fire individuelle sygdomsparametre (se tabel 4).

Tabel 4: Ændringer fra *baseline* til måned 12 (primær analyseperiode) hos patienter med GD1, som skiftede til Cerdelga i studie 02607

	Cerezyme (N=47)** Middel [95 % CI]	Cerdelga (N=99) Middel [95 % CI]
Miltvolumen		
Procentdel af patienter med stabilt miltvolumen* ^a	100 %	95,8 %
Procentvis ændring i miltvolumen MN (%) [*]	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Hæmoglobinniveau		
Procentdel af patienter med stabilt hæmoglobinniveau ^a	100 %	94,9 %
Absolut ændring i hæmoglobinniveau (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
Levervolumen		
Procentdel af patienter med stabilt levervolumen ^a	93,6%	96,0%
Procentvis ændring i levervolumen MN (%)	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Trombocytal		
Procentdel af patienter med stabile trombocytal ^a	100 %	92,9 %
Procentvis ændring i trombocytal (%)	2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = Multipla af normal, CI = konfidensinterval

* Patienter med total splenektomi er ekskluderet.

** Alle patienter overgik til Cerdelga-behandling efter 52 uger.

^a Stabilitetskriterierne baseret på ændringer mellem *baseline* og 12 måneder: hæmoglobinniveau $\leq 1,5$ g/dl fald, trombocytal ≤ 25 % fald, levervolumen ≤ 20 % stigning og miltvolumen ≤ 25 % stigning.

Alle patienter (N) = Per Protokol Population

I den åbne periode med langtidsbehandling med Cerdelga (forlængelsesfasen) blev procentdelen af patienter med komplette data, der opfyldte det sammensatte stabilitetsendepunkt, fastholdt på 84,6 % (n=136) efter 2 år, 84,4 % (n=109) efter 3 år og 91,1 % (n=45) efter 4 år. Størstedelen af seponeringerne i forlængelsesfasen skyldtes overgangen til kommercielt præparat fra år 3 og fremefter. Individuelle sygdomsparametre for miltvolumen, levervolumen, hæmoglobinniveau og trombocytal forblev stabile i 4 år (se tabel 5).

Tabel 5: Ændringer fra måned 12 (primær analyseperiode) til måned 48 hos patienter med GD1 i perioden med langtidsbehandling med Cerdelga i studie 02607

	År 2		År 3		År 4	
	Cerezyme /Cerdelga ^a Middelværdi [95% CI]	Cerdelga ^b Middelværdi [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Middelværdi [95% CI]	Cerdelga ^b Middelværdi [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Middelværdi [95% CI]	Cerdelga ^b Middelværdi [95% CI]
Patienter i starten af året (N)	51	101	46	98	42	96
Patienter i slutningen af året(N)	46	98	42	96	21	44
Patienter med tilgængelige data (N)	39	97	16	93	3	42
Miltvolumen						
Patienter med stabil miltvolumen (%)*	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]
Ændringer i miltvolumen 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]
Hæmoglobinniveau						
Patienter med stabilt hæmoglobinniveau (%)	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]
Ændringer fra <i>baseline</i> i hæmoglobinniveau (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]
Levrevolumen						
Patienter med stabil levrevolumen (%)	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]
Ændringer fra <i>baseline</i> i levrevolumen 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]
Trombocytal						
Patienter med stabile trombocytal (%)	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]
Ændringer i trombocytal (%)	-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]
Sammesatte stabilitetsendepunkt						
Patienter som er stabile på 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 = Multipla af Normal, CI = konfidensinterval

* Patienter med en total splenektomi er ekskluderet.

a Cerezyme/Cerdelga - Oprindeligt randomiseret til Cerezyme

b Cerdelga – Oprindeligt randomiseret til Cerdelga

Kliniske erfaringer hos *poor* CYP2D6-*metabolisers* (PM'er) og ultra-hurtige *metabolisers* (URM'er):

Der er begrænset erfaring med behandling med Cerdelga hos patienter, som er PM'er eller URM'er. I de tre kliniske studiers primære analyseperiode blev i alt 5 PM'er og 5 URM'er behandlet med Cerdelga. Alle PM'er fik 42 mg eliglustat to gange dagligt, og fire af dem (80 %) havde en tilstrækkelig klinisk respons. Størstedelen af URM'er (80 %) fik dosis titreret op til 127 mg eliglustat to gange dagligt, og de havde alle en tilstrækkelig klinisk respons. Den ene URM, som fik 84 mg to gange dagligt, havde ikke en tilstrækkelig klinisk respons.

De forudsagte eksponeringer med 84 mg eliglustat en gang om dagen hos patienter, som er PM'er, forventes at ligne de eksponeringer, der blev observeret med 84 mg eliglustat to gange dagligt hos CYP2D6-intermediære metabolisatorer (IM'er). Patienter, som er URM'er, vil muligvis ikke opnå tilstrækkelige koncentrationer til at opnå en terapeutisk virkning. Der kan ikke gives nogen dosisbefaling for URM'er.

Virkning på skeletpatologi

Efter 9 måneders behandling i studie 02507 faldt knoglemarvsinfiltration af Gaucherceller, bestemt ved den samlede score for knoglemarvsbelastning (*Bone Marrow Burden*, BMB) (vurderet med MRI af lændehvirvelsøjle og lårben) hos Cerdelga-behandlede patienter med gennemsnitligt 1,1 point (n=19) sammenlignet med ingen ændring hos patienter, der fik placebo (n = 20). Fem Cerdelga-behandlede patienter (26%) opnåede en reduktion på mindst 2 point i BMB-scoren.

Efter henholdsvis 18 og 30 måneders behandling var BMB-scoren faldet med gennemsnitligt 2,2 point (n=18) og 2,7 point (n=15) hos de patienter, der oprindeligt var randomiseret til Cerdelga, sammenlignet med et gennemsnitligt fald på 1 point (n=20) og 0,8 (n=16) hos de patienter, der oprindeligt var randomiseret til placebo.

Efter 18 måneders behandling med Cerdelga i den åbne forlængelsesfase steg den gennemsnitlige T-score [standardafvigelse, SD] for lændehvirvelsøjleknoglemineraltæthed (*bone mineral density*, BMD) fra -1,14 [1,0118] ved *baseline* (n=34) til -0,918 [1,1601] (n=33) i normalområdet. Efter henholdsvis 30 måneders og 4,5 års behandling steg T-score yderligere til -0,722 [1,1250] (n=27) og -0,533 [0,8031] (n=9).

Resultater fra studie 304 indikerer, at skeletforbedringer vedligeholdes eller forbedres fortsat i mindst 8 år efter behandling med Cerdelga.

I studie 02607 blev lændehvirvelsøjle og lårben BMD-T og Z-scoring vedligeholdt indenfor det normale interval hos patienter i behandling med Cerdelga i op til 4 år.

Elektrokardiografisk evaluering

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikant QTc-forlængende virkning af eliglustat for enkelt-doser på op til 675 mg.

Hjertefrekvenskorrigeret QT-interval ved brug af Fridericias korrektion (QTcF) blev evalueret i et randomiseret, placebo- og aktivt (moxifloxacin 400 mg) kontrolleret, enkelt-dosis-overkrydsningsforsøg med 47 raske forsøgspersoner. I dette forsøg med påvist evne til at detektere små virkninger lå den øvre grænse for det ensidige 95 % konfidensinterval for den største placebojusterede, baseline-korrigerede QTcF på under 10 msek, hvilket er den tærskel, som er relevant i regulatorisk sammenhæng. Omend der ikke var nogen synlig indvirkning på hjertefrekvensen, blev der observeret koncentrationsrelaterede stigninger for den placebo-korrigerede ændring fra *baseline* i PR, QRS og QTc-intervallerne. Ud fra PK/PD-modellering forventes eliglustat-plasmakoncentrationer, som er 11 gange så store som den forventede humane C_{max} at forårsage gennemsnitlige (øvre grænse af 95 % konfidensintervallet) stigninger i PR-, QRS- og QTcF-intervallerne på henholdsvis 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) og 12,3 (14,2) msek.

Ældre

Et begrænset antal patienter på 65 år (n = 10) og over var inkluderet i kliniske forsøg. Der blev ikke fundet signifikante forskelle i lægemidlets virkning og sikkerhed hos ældre patienter og yngre patienter.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Cerdelga i alle undergrupper af den pædiatriske population med Gauchers sygdom type 2 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Cerdelga i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population fra 24 måneder til mindre end 18 år med Gauchers sygdom type 1 og type 3 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Mediantiden til at nå maksimale plasmakoncentrationer forekommer mellem 1,5 og 6 timer efter doseringen, idet lav peroral biotilgængelighed (< 5 %) skyldes signifikant first-pass-metabolisme. Eliglustat er et substrat af efflukstransporterer P-gp. Fødevarer har ikke nogen klinisk relevant indvirkning på eliglustats farmakokinetik. Efter gentagen dosering af eliglustat 84 mg to gange dagligt hos ikke-langsomme metabolisatorer og en gang dagligt hos langsomme metabolisatorer (PM'er), blev steady state nået efter 4 dage med et akkumuleringsforhold på en 3-dobling eller derunder.

Fordeling

Eliglustat er moderat bundet til humane plasmaproteiner (76 til 83 %) og fordeles hovedsageligt i plasma. Efter intravenøs administration var fordelingsvolumenet 816 liter, hvilket antyder en udtalt fordeling til vævene hos mennesker. Ikke-kliniske studier har vist en udtalt fordeling af eliglustat til vævene, herunder knoglemarven.

Biotransformation

Eliglustat metaboliseres i udpræget grad med høj clearance, hovedsageligt af CYP2D6 og i mindre grad af CYP3A4. Primære metaboliske veje for eliglustat involverer sekventiel oxidering af octanoyl-delen efterfulgt af oxidering af 2,3-dihydro-1,4-benzodioxan-delen eller en kombination af de to veje, hvilket resulterer i flere oxidative metabolitter.

Elimination

Efter peroral administration udskilles størstedelen af den administrerede dosis i urinen (41,8 %) og fæces (51,4 %), hovedsagelig som metabolitter. Efter intravenøs administration var eliglustats totale kropsclearance 86 l/time. Efter gentagne orale doser med 84 mg eliglustat to gange dagligt, er halveringstiden for eliglustat-eliminering cirka 4-7 timer hos ikke-PM'er og 9 timer hos PM'er.

Karakteristika i specifikke grupper

CYP2D6 fænotype

Populationsfarmakokinetisk analyse viser, at den CYP2D6-forventede fænotype baseret på genotype er den vigtigste faktor, der påvirker farmakokinetisk variation. Personer med en forventet CYP2D6-langsommetabolisator fænotype (ca. 5 til 10 % af populationen) udviser højere eliglustat-koncentrationer end intermediære eller ekstensive CYP2D6-metabolisatorer.

Køn, kropsvægt, alder og race

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse havde køn, kropsvægt, alder og race kun begrænset eller ingen indvirkning på farmakokinetikken af eliglustat.

Nedsat leverfunktion:

Virkninger af let og moderat nedsat leverfunktion blev evalueret i et enkeltdosis fase 1-studie. Efter en enkelt dosis på 84 mg var eliglustat C_{max} og AUC 1,2 og 1,2 gange højere hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med let nedsat leverfunktion og 2,8 og 5,2 gange højere hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er).

Efter gentagne doser 84 mg Cerdelga to gange dagligt forventes C_{max} og AUC_{0-12} at være 2,4 og 2,9 gange højere hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med let nedsat leverfunktion og 6,4 og 8,9 gange højere hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er).

Efter gentagne doser 84 mg Cerdelga en gang daglig forventes C_{max} og AUC_{0-24} at være 3,1 og 3,2 gange højere hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er), som modtager Cerdelga 84 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Steady state PK-eksponering kunne ikke forudsiges hos CYP2D6-intermediære metabolisatorer (IM'er) og langsomme metabolisatorer (PM'er) med let og moderat nedsat leverfunktion på grund af begrænsede eller ingen enkeltdosisdata. Virkningen af alvorlig nedsat leverfunktion blev ikke undersøgt hos personer med nogen CYP2D6-fænotype (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4)

Nedsat nyrefunktion:

Virkning af alvorlig nedsat nyrefunktion blev evalueret i et enkeltdosis fase 1-studie. Efter en enkelt dosis på 84 mg var eliglustat C_{max} og AUC ensartet hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med alvorlig nedsat nyrefunktion og raske CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er).

Begrænset eller ingen data var tilgængelige hos patienter med ESRD og hos CYP2D6-intermediære metabolisatorer (IM'er) eller langsomme metabolisatorer (PM'er) med alvorlig nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De vigtigste målorganer for eliglustat i de toksikologiske studier er mave-tarm-kanalen, lymfoide organer, leveren kun hos rotter, det reproduktive system kun hos hanrotter. Virkninger af eliglustat i toksikologiske studier var reversible og udviste ingen tegn på forsinket eller tilbagevendende toksicitet. Sikkerhedsmargenerne for de kroniske rotte- og hundestudier lå på mellem en 8-dobbelt og 15-dobbelt værdi, når der anvendtes total plasmaeksponering, og på en 1 til 2-dobbelt værdi, når der anvendtes ubundne (fri fraktion) plasmaeksponeringer.

Eliglustat havde ingen indvirkning på CNS eller åndedrætsfunktioner. Koncentrationsafhængige indvirkninger på hjertet blev observeret i ikke-kliniske studier: hæmning af humane kardiale ionkanaler, herunder kalium, natrium og calcium, ved koncentrationer på ≥ 7 gange den forventede humane C_{max} ; natrium ionkanal-medierede virkninger i et ex vivo elektrofysiologistudie af hunde-Purkinje-fibre (2-dobling af den forventede humane ubundne plasma C_{max}); og stigninger i QRS- og PR-intervaller i hundetelemetri- og hjerteledningsstudier hos bedøvede hunde, idet der observeredes virkninger ved koncentrationer 14 gange højere end den forventede humane totale plasma- C_{max} eller 2-dobling af den forventede humane ubundne plasma C_{max} .

Eliglustat var ikke mutagen i en standard række genotoksicitetstest og udviste ikke noget karcinogent potentiale ved standard levetids-bioassay hos mus og rotter. Eksponeringer i karcinogenicitetsstudier var cirka 4 gange og 3 gange større hos henholdsvis mus og rotter end den gennemsnitlige forventede

humane eliglustat totale plasmaeksponeering eller mindre end 1 gang større, når der anvendtes ubundet plasmaeksponeering.

Hos modne hanrotter blev der ikke observeret nogen indvirkning på sædcelleparametre ved systemiske ikke-toksiske doser. Reversibel hæmning af spermatogenesis blev observeret hos rotter ved en 10-dobling af den forudsete humane eksponeering baseret på AUC, en systemisk toksisk dosis. I undersøgelser af rotter efter gentagne doser blev der observeret seminiferøs epithelial degeneration og segmental hypoplasi af testiklerne ved en 10-dobling af den forudsete humane eksponeering baseret på AUC.

Overførsel af eliglustat og dets metabolitter via moderkagen blev påvist hos rotter. To og 24 timer efter doseringen påvistes henholdsvis 0,034 % og 0,013 % af den på etiketten anførte dosis i føtalt væv.

Ved maternelle toksiske doser hos rotter udviste fostre en højere forekomst af dilaterede cerebrale ventrikler, et unormalt antal ribben eller lændehvirvler, og mange knogler udviste dårlig ossifikation. Fosterudviklingen hos rotter og kaniner blev ikke påvirket op til klinisk relevant eksponeering (baseret på AUC).

Et studie af diegivende rotter viste, at 0,23 % af den på etiketten anførte dosis blev overført til unger i løbet af 24 timer efter doseringen, hvilket indikerer udskillelse af eliglustat og/eller dens relaterede materialer i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Laktosemonohydrat
Hypromellose
Glycerol dibehenat

Kapselskal

Gelatine
Kaliumaluminiumsilikat (E555)
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Indigotin (E132)

Trykfarve

Schellak
Sort jernoxid (E172)
Propylenglycol
Ammoniakopløsning, koncentreret

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PETG/COC.PETG/PCTFE-aluminium blister

Hvert blisterkort indeholder 14 hårde kapsler.

Hver pakke indeholder 14, 56 eller 196 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/974/001: 56 kapsler

EU/1/14/974/002: 196 kapsler

EU/1/14/974/003: 14 kapsler

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. januar 2015

Dato for seneste fornyelse: 16. december 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før start af Cerdelga i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) aftale indholdet af og formatet for uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre aspekter ved programmet med den nationale kompetente myndighed.

MAH skal sikre, at i alle medlemsstater, hvor Cerdelga markedsføres, forsynes alle sundhedsprofessionelle, der forventes at ordinere Cerdelga, med en ordinationsvejledning.

Ordinationsvejledningen skal indeholde følgende hovedelementer:

- Cerdelga er indiceret til langtidsbehandling af voksne patienter med Gauchers sygdom type 1 (Gauchers Disease type 1, GD1).
- Før påbegyndelse af behandling med Cerdelga, bør patienterne genotypebestemmes for CYP2D6 for at bestemme CYP2D6 metaboliseringsstatus. Cerdelga er indiceret til patienter,

som er har dårlig CYP2D6-metabolisering (poor metabolisers, PM'er), gennemsnitlig metabolisering (intermediate metabolisers, IM'er) eller omfattende metabolisering (extensive metabolisers, EM'er).

- Den anbefalede dosis er 84 mg eliglustat to gange om dagen til personer med gennemsnitlig (IM'er) og omfattende (EM'er) CYP2D6 metabolisering. Den anbefalede dosis er 84 mg eliglustat en gang om dagen til personer med dårlig (PM'er) CYP2D6 metabolisering.
- Patienterne bør oplyses om, at indtagelse af grapefrugt eller saft derfra bør undgås.
- Eliglustat er kontraindiceret til patienter, som har gennemsnitlig (IM'er) eller omfattende (EM'er) CYP2D6 metabolisering, som tager en stærk eller moderat CYP2D6-hæmmer samtidigt med en stærk eller moderat CYP3A-hæmmer. Eliglustat er også kontraindiceret til patienter, som har dårlig (PM'er) CYP2D6 metabolisering, og som tager en stærk CYP3A-hæmmer. Brugen af eliglustat under disse forhold resulterer i væsentligt forhøjede plasmakoncentrationer af eliglustat. Dette kan forårsage mindre stigninger i PR, QRS- og QTc-intervallerne.
- Brugen af eliglustat med potente CYP3A-inducere sænker eksponeringen for eliglustat væsentligt, hvilket kan reducere den terapeutiske effektivitet. Samtidig indgivelse anbefales derfor ikke. Anvendelse af en moderat CYP3A-hæmmer sammen med eliglustat anbefales ikke hos PM'er.
- En dosis eliglustat 84 mg en gang dagligt bør overvejes, når en stærk CYP2D6-hæmmer anvendes samtidigt hos intermediære metabolisatorer (IM'er) og ekstensive metabolisatorer (EM'er).
- Der bør udvises forsigtighed med moderate CYP2D6-hæmmere hos intermediære metabolisatorer (IM'er) og ekstensive metabolisatorer (EM'er). Der bør udvises forsigtighed med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere hos intermediære metabolisatorer (IM'er) og ekstensive metabolisatorer (EM'er). Der bør udvises forsigtighed med svage CYP3A-hæmmere hos langsomme metabolisatorer (PM'er).
- Cerdelga er kontraindiceret hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med alvorlig nedsat leverfunktion. Cerdelga er kontraindiceret hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med let eller moderat nedsat leverfunktion, som tager en stærk eller moderat CYP2D6-hæmmer.
- Hos CYP2D6-ekstensive metabolisatorer (EM'er) med let nedsat leverfunktion, som tager en svag CYP2D6-hæmmer eller stærk, moderat eller svag CYP3A-hæmmer, bør en dosis eliglustat 84 mg en gang dagligt overvejes.
- Cerdelga anbefales ikke til CYP2D6-intermediære metabolisatorer (IM'er) eller langsomme metabolisatorer (PM'er) med nogen grad af nedsat leverfunktion.

MAH skal sikre, at i alle medlemsstater, hvor Cerdelga markedsføres, forsynes alle patienter, der ordineres Cerdelga, med et patientadvarselkort. Patientadvarselkortet skal indeholde følgende hovedelementer:

Oplysninger til sundhedsprofessionelle:

- Denne patient bruger eliglustat (Cerdelga) til behandling af Gauchers sygdom type 1.
- Eliglustat bør ikke bruges samtidig med lægemidler, der kan have en indvirkning på leverenzymen, der spiller en rolle for metabolismen af eliglustat. Derudover kan patientens lever- eller nyre status have en indvirkning på metabolismen af eliglustat.
- Brug af eliglustat sammen med sådanne produkter eller hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion kan enten gøre eliglustat mindre effektiv, eller det kan øge eliglustat-niveauerne i patientens blod.

Information til patienten:

- Tal altid med den læge, der ordinerede eliglustat, før du starter med andre lægemidler.
- Indtag ikke grapefrugt-produkter.

- **Forpligtelse til at udføre foranstaltninger efter godkendelse**

Beskrivelse	Tidsfrist
For at undersøge sikkerheden på langt sigt af eliglustat hos patienter, der er ordineret eliglustat, skal MAH oprette et underregister i International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher-registret for at indsamle sikkerhedsdata i henhold til en aftalt protokol	Rapporter fra underregistret skal fremlægges med hver (PSUR).

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cerdelga 84 mg hårde kapsler
eliglustat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver kapsel indeholder 84 mg eliglustat (som tartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 hårde kapsler
56 hårde kapsler
196 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cerdelga

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE EMBALLAGE FOR ENKELT BLISTER:HYLSTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cerdelga 84 mg hårde kapsler
eliglustat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 84 mg eliglustat (som tartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

Tryk ned ved 1 samtidig med at du trækker ved 2.



**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Cerdelga

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER/KORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cerdelga 84 mg hårde kapsler
eliglustat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Genzyme Europe B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Cerdelga 84 mg hårde kapsler eliglustat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse af Cerdelga
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cerdelga
3. Sådan skal du tage Cerdelga
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af Cerdelga
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Cerdelga indeholder det aktive stof eliglustat og anvendes til langtidsbehandling af voksne patienter med Gauchers sygdom type 1.

Gauchers sygdom type 1 er en sjælden, arvelig sygdom, hvor et stof betegnet glucosylceramid ikke nedbrydes af kroppen på effektiv vis. Som følge heraf hober glucosylceramid sig op i milten, leveren og knoglerne. Denne ophobning forhindrer disse organer i at fungere korrekt. Cerdelga indeholder det aktive stof eliglustat der nedsætter produktionen af glucosylceramid, hvilket forhindrer ophobning. Som følge her af hjælper det dine berørte organer med at fungere bedre.

Forskellige mennesker nedbryder dette lægemiddel ved forskellige hastigheder i kroppen. Mængden af medicin i blodet kan derfor variere patienterne imellem, hvilket kan påvirke, hvordan en patient vil reagere. Cerdelga er beregnet til at blive brugt til patienter, hvis krop nedbryder lægemidlet ved normal hastighed (kaldet intermediære metabolisatorer og ekstensive metabolisatorer) eller langsom hastighed (kaldet langsomme metabolisatorer). Din læge vil ved hjælp af en simpel laboratorietest afgøre, om Cerdelga er velegnet til dig, før du begynder at tage det.

Gauchers sygdom type 1 er en livslang sygdom, og du skal fortsætte med at tage dette lægemiddel som ordineret af din læge for at få det maksimale udbytte af din medicin.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cerdelga

Tag ikke Cerdelga:

- hvis du er allergisk over for eliglustat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Cerdelga (angivet i punkt 6).

- hvis du er en intermediær eller ekstensiv metabolisator, og bruger lægemidler, der er kendt under betegnelsen potente eller moderate CYP2D6-hæmmere (eksempler er quinidin og terbinafin), der anvendes i kombination med potente eller moderate CYP3A-hæmmere (eksempler er erythromycin og itraconazol). Kombinationen af disse lægemidler vil forstyrre din krops evne til at nedbryde Cerdelga, og dette kan resultere i højere niveauer af det aktive stof i blodet (se afsnittet "Anden medicin og Cerdelga" for en udvidet liste over lægemidler).
- Hvis du er en langsom metabolisator, og bruger medicin, der kaldes potente CYP3A-hæmmere (for eksempel itraconazol). Denne type medicin vil forstyrre din krops evne til at nedbryde Cerdelga, og det kan resultere i højere niveauer af det aktive stof i dit blod (se afsnittet "Brug af anden medicin sammen med Cerdelga" for en udvidet medicinliste).
- Hvis du er en ekstensiv metabolisator, og du har alvorlig nedsat leverfunktion.
- Hvis du er en ekstensiv metabolisator, og du har let eller moderat nedsat leverfunktion, samtidig med at du tager en stærk eller moderat CYP2D6-hæmmer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Cerdelga, hvis du:

- i øjeblikket behandles eller er ved at starte behandling med et af de lægemidler, der er anført i afsnittet "*Anden medicin og Cerdelga*".
- har haft et hjerteanfald eller hjertesvigt.
- har en langsom hjertefrekvens.
- har en uregelmæssig eller unormal hjerterytme, inklusive en hjertesygdom betegnet langt QT-syndrom.
- har andre hjerteproblemer.
- tager antiarytmika (der anvendes til at behandle uregelmæssig hjerterytme) såsom quinidin, amiodaron eller sotalol.
- er en ekstensiv metabolisator, og du har moderat nedsat leverfunktion.
- er en intermediær eller en langsom metabolisator, og du har nogen form for nedsat leverfunktion.
- er en intermediær eller en langsom metabolisator, og du har nedsat nyrefunktion.
- er en patient med nyresygdom i slutstadiet (ESRD).

Børn og unge

Cerdelga er ikke blevet testet hos børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Cerdelga

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Lægemidler, der ikke må tages i kombination med hinanden og Cerdelga

Cerdelga må ikke tages sammen med visse typer medicin. Disse lægemidler kan forstyrre din krops evne til at nedbryde Cerdelga, og dette kan resultere i højere niveauer af Cerdelga i blodet. Disse lægemidler er kendt som potente eller moderate CYP2D6-hæmmere og potente eller moderate CYP3A-hæmmere. Der er mange slags medicin i disse kategorier, og afhængigt af hvordan din krop nedbryder Cerdelga, kan virkningen være forskellig fra den ene person til den anden. Tal med din læge om disse lægemidler, før du begynder at tage Cerdelga. Din læge vil afgøre, hvilken medicin du kan bruge, baseret på hvor hurtigt din krop nedbryder eliglustat.

Lægemidler, der kan øge mængden af Cerdelga i blodet, såsom:

- paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin, duloxetin, bupropion, moclobemid – **antidepressiva** (bruges til at behandle depression)
- dronedaron, quinidin, verapamil – **antiarytmika** (bruges til at behandle en uregelmæssig hjerterytme)
- ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, telithromycin – **antibiotika** (bruges til at behandle infektioner)
- terbinafin, itraconazol, fluconazol, posaconazol, voriconazol – **antivampemidler** (bruges til at behandle svampeinfektioner)

- mirabegron – bruges til at behandle overaktive blærer
- cinacalcet – **calcimimetikum** (bruges hos nogle dialysepatienter og til bestemte kræftformer)
- atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – **antiretrovirale lægemidler** (bruges til at behandle HIV)
- cobistat – bruges til at forbedre virkningen af antiretrovirale lægemidler (bruges til at behandle HIV)
- aprepitant – **antiemetika** (bruges til at reducere opkastning)
- diltiazem – **antihypertensive lægemidler** (bruges til at øge blodgennemstrømningen og sænke hjertefrekvensen)
- conivaptan – **diuretika** (bruges til at øge et lavt indhold af natrium i blodet)
- boceprevir, telaprevir – **antiretroviralt lægemiddel** (bruges til at behandle hepatitis C)
- imatinib – **anticancer** (bruges til at behandle cancer)
- amlodipin, ranolazin – bruges til at behandle angina pectoris
- cilostazol – bruges til at behandle krampelignende smerter i dine ben, når du går, pga. utilstrækkelig blodforsyning i dine ben
- isoniazid – bruges til at behandle tuberkulose
- cimetidin, ranitidin – **antacida** (bruges til at behandle fordøjelsesbesvær)
- gyldensegl– (også kaldet *Hydrastis canadensis*) en urtemedicin der kan fås uden recept, bruges som hjælp til fordøjelsen.

Lægemidler, der kan reducere mængden af Cerdelga i blodet:

- rifampicin, rifabutin – **antibiotika** (bruges til at behandle infektioner)
- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin –**anti-epileptika** (bruges til at behandle epilepsi og anfald)
- Perikum – (også kendt som *Hypericum perforatum*) et naturlægemiddel, der kan købes uden recept og anvendes til at behandle **depression** og andre sygdomme

Cerdelga kan øge mængden af følgende typer medicin i blodet:

- dabigatran – **antikoagulans** (bruges til at fortynde blodet)
- phenytoin – **anti-epileptika** (bruges til at behandle epilepsi og anfald)
- nortriptylin, amitriptylin, imipramin, desipramin – **antidepressiva** (bruges til at behandle depression)
- phenothiaziner – **antipsykotika** (bruges til at behandle skizofreni og psykose)
- digoxin – bruges til at behandle **hjertesvigt og atrieflimren**
- colchicin – bruges til at behandle **gigt**
- metoprolol – bruges til at **sænke blodtrykket og/eller mindske hjertefrekvensen**
- dextromethorphan – **hostemedicin**
- atomoxetin – bruges til at behandle **attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)**
- pravastatin – bruges til at **sænke kolesteroltallet og forebygge hjertesygdom**

Brug af Cerdelga sammen med mad og drikke

Undgå indtagelse af grapefrugt eller grapefrugtjuice, da det kan øge indholdet af Cerdelga i blodet.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel under graviditeten.

Det aktive stof i dette lægemiddel er påvist at udskilles i meget små mængder i modermælken hos dyr. Det frarådes at amme under behandlingen med dette lægemiddel. Fortæl din læge, hvis du ammer.

Der er ingen kendte virkninger på frugtbarhed ved normale doser.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Cerdelga påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Cerdelga indeholder laktose

Hvis du har fået at vide af lægen, at du ikke tåler visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Cerdelga

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Hvis du er en intermediær metabolisator eller ekstensiv metabolisator:

Slug én 84 mg kapsel hel to gange om dagen med vand. Den kan tages med eller uden et måltid. Tag en kapsel om morgenen og en kapsel om aftenen.

Hvis du er en langsom metabolisator:

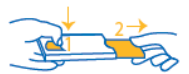
Slug én 84 mg kapsel hel en gang om dagen med vand. Den kan tages med eller uden et måltid. Tag en kapsel på samme tid hver dag.

Kapslen må ikke åbnes, knuses, opløses eller tygges, før den sluges. Hvis du ikke kan sluge kapslen hel, skal du fortælle det til din læge.

Fortsæt med at tage Cerdelga hver dag, så længe lægen beder dig om det.

Sådan trækkes blisterpakken/kortet ud af hylsteret.

Mens du trykker tommelfingeren og en finger sammen i den ene ende af hylsteret (1), trækker du forsigtigt blisterpakken/kortet ud for at åbne hylsteret (2).



Hvis du har taget for meget Cerdelga

Hvis du tager flere kapsler, end du blev anvist, skal du straks kontakte din læge. Du kan opleve svimmelhed med tab af balance, langsom puls, kvalme, opkastning og uklarhed.

Hvis du har glemt at tage Cerdelga

Tag den næste kapsel på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Cerdelga

Hold ikke op med at tage Cerdelga uden at tale med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine
- Svimmelhed
- Smagsforstyrrelser (dysgeusi)
- Hjertebanken
- Halsirritation
- Sure opstød/halsbrand
- Utilpashed (kvalme)
- Diarré
- Forstoppelse
- Mavesmerter
- Mavepine (øvre mavesmerter)
- Sure opstød (gastroesofageal refluks sygdom)
- Oppustethed (abdominal udspiling)
- Mavekatar (gastritis)
- Synkebesvær (dysfagi)
- Opkastning
- Mundtørhed
- Tarmluft (flatulens)
- Tør hud
- Nældefeber (urticaria)
- Ledsmerter (artragi)
- Smerter i arme, ben eller ryg
- Træthed

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket.

Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cerdelga indeholder:

- Aktivt stof: eliglustat (som tartrat). Hver kapsel indeholder 84 mg eliglustat.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - I kapslen: mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat (se punkt 2 under ”Cerdelga indeholder laktose”), hypromellose og glyceroldibehentat.
 - I kapslens skal: gelatine, kaliumaluminiumsilikat (E555), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172) og indigotin (E132).

- I trykfarven: schellak, sort jernoxid (E172), propylenglycol og ammoniakopløsning, koncentreret.

Udseende og pakningsstørrelser

Cerdelga-kapsler har en perlemors-blågrøn uigennemsigtig hætte og perlevid uigennemsigtig krop med "GZ02" trykt i sort på kapslen.

Pakningsstørrelser med 14 hårde kapsler i 1 blisterkort, 56 hårde kapsler i 4 blisterkort med 14 kapsler i hver eller 196 hårde kapsler i 14 blisterkort med 14 kapsler i hver.

Det er ikke sikkert, at alle pakninger markedsføres i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Fremstiller

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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
Genzyme Europe 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
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.