

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Cerdelga 84 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 84,4 mg eliglustata (u obliku eliglustattartarata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 106 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Kapsula s biserno plavo-zelenom, neprozirnom kapičom i biserno bijelim, neprozirnim tijelom s crno tiskanom oznakom „GZ02“ na tijelu kapsule. Kapsula je „veličine 2“ (dimenzija 18,0 x 6,4 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cerdelga je indicirana za dugotrajno liječenje odraslih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 (engl. *Gaucher disease type 1*, GD1) koji su spori metabolizatori (SM), intermedijarni metabolizatori (IM) ili ekstenzivni metabolizatori (EM) CYP2D6.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Cerdelga treba započeti i nadzirati liječnik s odgovarajućim iskustvom u liječenju Gaucherove bolesti.

Doziranje

Preporučena doza je 84 mg eliglustata dva puta dnevno kod intermedijarnih metabolizatora (IM) i ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6. Preporučena doza je 84 mg eliglustata jednom dnevno kod sporih metabolizatora (SM) CYP2D6.

Propuštena doza

Ako se doza propusti, propisanu dozu treba uzeti u sljedeće vrijeme prema uobičajenom rasporedu; sljedeću dozu ne treba udvostručiti.

Posebne populacije

Ultrabrzi metabolizatori (UBM) i neodređeni metabolizatori CYP2D6

Eliglustat se ne smije primjenjivati u bolesnika koji su ultrabrzi metabolizatori (UBM) ili neodređeni metabolizatori CYP2D6 (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Eliglustat je kontraindiciran u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s teškim (Child-Pugh stupanj C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Eliglustat se ne preporučuje u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s umjerenim (Child-Pugh stupanj B) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

U ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj A) nije potrebna prilagodba doziranja i preporučena doza iznosi 84 mg eliglustata dva puta dnevno.

Eliglustat se ne preporučuje u intermedijarnih metabolizatora (IM) ili sporih metabolizatora (SM) CYP2D6 s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Cerdelga je kontraindicirana u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji uzimaju jak ili umjeren inhibitor CYP2D6 (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

U ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s blagim oštećenjem funkcije jetre koji uzimaju slab inhibitor CYP2D6 ili jak, umjeren ili slab inhibitor CYP3A potrebno je razmotriti dozu od 84 mg eliglustata jednom dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doziranja i preporučena doza iznosi 84 mg eliglustata dva puta dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Eliglustat se ne preporučuje kod EM-a CYP2D6 u završnom stadiju bolesti bubrega (eng. *end stage renal disease*, ESRD) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Eliglustat se ne preporučuje u intermedijarnih metabolizatora (IM) ili sporih metabolizatora (SM) CYP2D6 s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili ESRD-om (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

Starije osobe

Iskustvo u liječenju starijih osoba eliglustatom je ograničeno. Podaci upućuju kako nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cerdelga u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Cerdelga se uzima peroralno. Kapsule treba progutati cijele, najbolje s vodom i ne smiju se drobiti, otapati niti otvarati.

Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje. Treba izbjegavati konzumiranje grejpa ili njegovog soka (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji su intermedijarni metabolizatori (IM) ili ekstenzivni metabolizatori (EM) CYP2D6 i uzimaju jak ili umjeren inhibitor CYP2D6 istovremeno s jakim ili umjerenim inhibitorom CYP3A te bolesnici koji su spori metabolizatori (SM) CYP2D6 i uzimaju jaki inhibitor CYP3A. Primjena lijeka Cerdelga u tim uvjetima uzrokuje značajno povišenje koncentracija eliglustata u plazmi (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Zbog značajno povećane koncentracije eliglustata u plazmi, Cerdelga je kontraindicirana u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s teškim oštećenjem funkcije jetre i u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji uzimaju jak ili umjeren inhibitor CYP2D6 (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Početak liječenja: genotipizacija CYP2D6

Prije početka liječenja lijekom Cerdelga bolesnike treba genotipizirati za CYP2D6 kako bi se odredio status metabolizatora CYP2D6 (vidjeti dio 4.2, Posebne populacije).

Interakcije između lijekova

Cerdelga je kontraindicirana u bolesnika koji su intermedijarni metabolizatori (IM) ili ekstenzivni metabolizatori (EM) CYP2D6, a uzimaju jaki ili umjereni inhibitor CYP2D6 istovremeno s jakim ili umjerenim inhibitorom CYP3A i u bolesnika koji su spori metabolizatori (SM) CYP2D6, a uzimaju jaki inhibitor CYP3A (vidjeti dio 4.3).

Za primjenu eliglustata s jednim jakim ili umjerenim inhibitorom CYP2D6 ili CYP3A, vidjeti dio 4.5.

Primjena eliglustata s jakim induktorima CYP3A značajno smanjuje izloženost eliglstatu, što može smanjiti terapijski učinak eliglustata te se stoga ne preporučuje njihova istovremena primjena (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s već postojećim srčanim bolestima

Primjena eliglustata u bolesnika s već postojećim srčanim bolestima nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima. Budući da se predviđa da će eliglstat kod značajno povišenih koncentracija u plazmi uzrokovati blago produljenje EKG intervala, treba izbjegavati primjenu eliglustata u bolesnika sa srčanim bolestima (kongestivno zatajenje srca, nedavni akutni infarkt miokarda, bradikardija, srčani blok, ventrikularna aritmija), sindromom dugog QT intervala i u kombinaciji s antiaritmicima klase IA (npr. kinidin) i klase III (npr. amiodaron, sotalol).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s umjerenim oštećenjem funkcije jetre dostupni podaci su ograničeni. Primjena eliglustata u tih bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

U intermedijarnih metabolizatora (IM) ili sporih metabolizatora (SM) CYP2D6 s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije jetre dostupni podaci su ograničeni ili nema dostupnih podataka. Primjena eliglustata u tih bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Istovremena primjena eliglustata s inhibitorima CYP2D6 ili CYP3A4 u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s blagim oštećenjem funkcije jetre može dovesti do daljnjeg porasta koncentracije eliglustata u plazmi s opsegom učinka koji ovisi o inhibiranom enzimu i potentnosti inhibitora. U ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s blagim oštećenjem funkcije jetre koji uzimaju slab inhibitor CYP2D6 ili jak, umjeren ili slab inhibitor CYP3A potrebno je razmotriti dozu od 84 mg eliglustata jednom dnevno (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U ekstenzivnih metabolizatora (EM), intermedijarnih metabolizatora (IM) ili sporih metabolizatora (SM) CYP2D6 s bolesti bubrega u završnom stadiju i u bolesnika koji su intermedijarni metabolizatori (IM) ili spori metabolizatori (SM) CYP2D6 s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije

bubrega dostupni podaci su ograničeni ili nema dostupnih podataka; primjena eliglustata u tih bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Praćenje kliničkog odgovora

Neki bolesnici koji prije nisu bili liječeni pokazali su nakon 9 mjeseci liječenja (vidjeti dio 5.1) smanjenje volumena slezene manje od 20% (rezultati ispod optimalnih vrijednosti). Za te je bolesnike potrebno razmotriti praćenje daljnjeg poboljšanja ili alternativni način liječenja.

Za bolesnike sa stabilnom bolešću koji su prebačeni sa enzimske nadomjesne terapije na eliglustat potrebno je provoditi praćenje zbog progresije bolesti (npr. nakon 6 mjeseci uz redovito praćenje nakon toga) za sve aspekte bolesti da bi se mogla ocijeniti stabilnost bolesti. U pojedinim bolesnika u kojih je odgovor ispod optimalnih vrijednosti potrebno je razmotriti ponovno uvođenje enzimske nadomjesne terapije ili alternativnog načina liječenja.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Eliglustat se primarno metabolizira pomoću CYP2D6 i u manjoj mjeri pomoću CYP3A4. Istovremena primjena tvari koje utječu na aktivnost CYP2D6 ili CYP3A4 može promijeniti koncentracije eliglustata u plazmi. Eliglustat je *in vitro* inhibitor P-gp i CYP2D6; istovremena primjena eliglustata i tvari supstrata P-gp ili CYP2D6 može povećati koncentracije tih tvari u plazmi.

Popis tvari u dijelu 4.5 nije konačan te se propisivač savjetuje da pogleda Sažetak opisa svojstava lijeka za sve ostale propisane lijekove zbog mogućih interakcija tih lijekova s eliglustatom.

Tvari koje mogu povećati izloženost eliglustatu

Cerdelga je kontraindicirana u bolesnika koji su intermedijarni metabolizatori (IM) ili ekstenzivni metabolizatori (EM) CYP2D6, a uzimaju jaki ili umjereni inhibitor CYP2D6 istovremeno s jakim ili umjerenim inhibitorom CYP3A i u bolesnika koji su spori metabolizatori (SM) CYP2D6, a uzimaju jaki inhibitor CYP3A (vidjeti dio 4.3). Primjena lijeka Cerdelga u tim uvjetima rezultira značajnim povišenjem koncentracija eliglustata u plazmi.

Inhibitori CYP2D6

Kod intermedijarnih (IM) i ekstenzivnih metabolizatora (EM)

Nakon ponovljenih doza eliglustata od 84 mg dva puta dnevno kod bolesnika koji nisu SM-i, istovremena primjena ponovljenih doza paroksetina, jakog inhibitora CYP2D6, u dozi od 30 mg jednom dnevno, rezultirala je povećanjem C_{max} i AUC_{0-12} eliglustata od 7,3 odnosno 8,9 puta. Kada se kod IM-a i EM-a istovremeno uzima jaki inhibitor CYP2D6 (npr. paroksetin, fluoksetin, kinidin, bupropion) potrebno je razmotriti dozu od 84 mg eliglustata jednom dnevno.

Predviđa se da bi istovremena primjena umjerenih inhibitora CYP2D6 (npr. duloksetin, terbinafin, moklobemid, mirabegron, cinakalcet, dronedaron) povećala izloženost eliglustatu približno do 4 puta pri dozi od 84 mg eliglustata dva puta dnevno kod bolesnika koji nisu SM-i. Kod primjene s umjerenim inhibitorima CYP2D6 potreban je oprez kod IM-a i EM-a.

U ekstenzivnih metabolizatora (EM) s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre: vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4.

U ekstenzivnih metabolizatora (EM) s teškim oštećenjem funkcije jetre: vidjeti dijelove 4.2 i 4.3.

Inhibitori CYP3A

Kod intermedijarnih (IM) i ekstenzivnih metabolizatora (EM)

Nakon ponovljenih doza eliglustata od 84 mg dva puta dnevno kod bolesnika koji nisu SM-i, istovremena primjena ponovljenih doza ketokonazola od 400 mg jednom dnevno, jakog inhibitora CYP3A, rezultirala je povišenjem C_{max} i AUC_{0-12} eliglustata od 3,8 odnosno 4,3 puta; slični učinci očekuju se i za ostale jake inhibitore CYP3A (npr. klaritromicin, ketokonazol, itraconazol, kobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, telitromicin, konivaptan, boceprevir). Kod primjene s jakim inhibitorima CYP3A potreban je oprez kod IM-a i EM-a.

Predviđa se da bi istovremena primjena umjerenih inhibitora CYP3A (npr. eritromicin, ciprofloksacin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) povećala izloženost eliglustatu približno do 3 puta pri dozi eliglustata od 84 mg dva puta dnevno kod bolesnika koji nisu SM-i. Kod primjene s umjerenim inhibitorima CYP3A potreban je oprez kod IM-a i EM-a.

U ekstenzivnih metabolizatora (EM) s blagim oštećenjem funkcije jetre: vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

U ekstenzivnih metabolizatora (EM) s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre: vidjeti dijelove 4.2 i 4.3.

Kod sporih metabolizatora (SM):

Pri dozi eliglustata od 84 mg jednom dnevno kod SM-a, predviđa se da će istovremena primjena jakih inhibitora CYP3A (npr. ketokonazol, klaritromicin, itraconazol, kobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, telitromicin, konivaptan, boceprevir) povećati C_{max} i AUC_{0-24} eliglustata 4,3 i 6,2 puta. Primjena jakih inhibitora CYP3A kontraindicirana je kod SM-a.

Pri dozi eliglustata od 84 mg jednom dnevno kod SM-a, predviđa se da će istovremena primjena umjerenih inhibitora CYP3A (npr. eritromicin, ciprofloksacin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) povećati C_{max} i AUC_{0-24} eliglustata 2,4 odnosno 3,0 puta. Primjena umjerenih inhibitora CYP3A s eliglustatom ne preporučuje se kod SM-a.

Oprez je potreban sa slabim inhibitorima CYP3A (npr. amlodipin, cilostazol, fluvoksamin, kanadska žutika, izoniazid, ranitidin, ranolazin) kod SM-a.

Inhibitori CYP2D6 u istovremenoj primjeni s inhibitorima CYP3A

Kod intermedijarnih (IM) i ekstenzivnih metabolizatora (EM):

Pri dozi eliglustata od 84 mg dva puta dnevno kod bolesnika koji nisu SM-i, predviđa se da će istovremena primjena jakih ili umjerenih inhibitora CYP2D6 i jakih ili umjerenih inhibitora CYP3A povećati C_{max} i AUC_{0-12} do 17 odnosno 25 puta. Istovremena primjena jakih ili umjerenih inhibitora CYP2D6 s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A kontraindicirana je kod IM-a i EM-a.

Proizvodi od grejpa sadržavaju jednu ili više komponenata koje inhibiraju CYP3A i mogu povišiti koncentracije eliglustata u plazmi. Treba izbjegavati konzumiranje grejpa ili njegovog soka.

Tvari koje mogu smanjiti izloženost eliglustatu

Jaki induktori CYP3A

Nakon ponovljenih doza eliglustata od 127 mg dva puta dnevno kod bolesnika koji nisu SM-i, istovremena primjena ponovljenih doza rifampicina od 600 mg jednom dnevno (jak induktor CYP3A kao i efluksnog transportera P-gp) rezultirala je smanjenjem izloženosti eliglustatu od približno 85%. Nakon ponovljenih doza eliglustata od 84 mg dva puta dnevno kod SM-a, istovremena primjena ponovljenih doza rifampicina od 600 mg jednom dnevno rezultirala je smanjenjem izloženosti eliglustatu od približno 95%. Primjena jakog induktora CYP3A (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin i gospina trava) s eliglustatom se ne preporučuje kod IM-a, EM-a i SM-a.

Tvari kojima eliglustat može povećati izloženost

Supstrati P-gp

Nakon jedne doze digoksina od 0,25 mg, supstrata P-gp-a, istovremena primjena doze eliglustata od 127 mg dva puta dnevno rezultirala je povećanjem C_{max} i AUC_{last} digoksina od 1,7 odnosno 1,5 puta. Možda će biti potrebne niže doze tvari koje su supstrati P-gp (npr. digoksin, kolhicin, dabigatran, fenitoin, pravastatin).

Supstrati CYP2D6

Nakon jedne doze metoprolola od 50 mg, supstrata CYP2D6, istovremena primjena ponovljene doze eliglustata od 127 mg dva puta dnevno rezultirala je povišenjem C_{max} i AUC metoprolola od 1,5 odnosno 2,1 puta. Možda će biti potrebne niže doze lijekova koji su supstrati CYP2D6. Tu spadaju određeni antidepresivi (triciklički antidepresivi, npr. nortriptilin, amitriptilin, imipramin i dezipramin), fenotiazini, deksstrometorfan i atomoksetin.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni eliglustata u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Cerdelga tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se eliglustat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se eliglustat izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Mora se donijeti odluka da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Cerdelga uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Učinci na testise i reverzibilna inhibicija spermatogeneze zabilježeni su kod štakora (vidjeti dio 5.3). Nije poznat značaj tih nalaza za ljude.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cerdelga ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni profil nuspojava lijeka Cerdelga temelji se na 1400 bolesnik-godina izloženosti liječenju i združenim rezultatima razdoblja primarne analize i razdoblja produžetka dva pivotalna ispitivanja faze 3 (ENGAGE i ENCORE), jednog 8-godišnjeg, dugoročnog ispitivanja faze 2 (ispitivanje 304) i jednog

potpornog ispitivanja faze 3b (EDGE). U ova četiri ispitivanja, ukupno 393 bolesnika u dobi između 16-75 godina su primala eliglustat sa medijanom trajanja od 3,5 godine (do 9,3 godina).

Najčešće prijavljivana nuspojava na lijek Cerdelga je dispepsija, kod približno 6% bolesnika iz kliničkih ispitivanja.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti ([vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)]). Nuspojave iz podataka iz dugoročnih kliničkih ispitivanja prijavljene kod barem 4% bolesnika prikazane su u Tablici 1. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja*, omaglica*, disgeuzija
Srčani poremećaji	Palpitacije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Iritacija grla
Poremećaji probavnog sustava	Dispepsija, bol u gornjem dijelu abdomena*, proljev*, mučnina, konstipacija, bol u abdomenu*, gastroezofagealna refluksna bolest, distenzija abdomena*, gastritis, disfagija, povraćanje*, suha usta, flatulencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Suha koža, urtikarija*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgiya, bol u ekstremitetima*, bol u leđima*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor

* Incidencija nuspojave bila je ista ili viša s placebom nego s lijekom Cerdelga u pivotalnom placebom kontroliranom ispitivanju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Najviša koncentracija eliglustata u plazmi opažena do danas pojavila se u ispitivanju faze 1 povećanja jednokratne doze u zdravih ispitanika, u jednog ispitanika koji je uzimao dozu ekvivalentnu približno 21 puta većoj od preporučene doze za bolesnike s GD1. U vrijeme najviše koncentracije u plazmi (59 puta više od normalnih terapijskih uvjeta), ispitanik je imao omaglicu karakteriziranu poremećajem ravnoteže, hipotenzijom, bradikardijom, mučninom i povraćanjem.

U slučaju akutnog predoziranja, bolesnika treba pomno motriti i dati mu simptomatsku terapiju i potpunu njegu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX10.

Mehanizam djelovanja

Eliglustat je potentan i specifičan inhibitor glukozilceramid sintaze i djeluje kao terapija redukcijom supstrata (engl. *substrate reduction therapy*, SRT) kod GD1. SRT ima za cilj smanjiti brzinu sinteze glavnog supstrata glukozilceramida (GL-1) kako bi se uskladila s njegovom smanjenom brzinom kataboliziranja u bolesnika s GD1 te tako sprječava nakupljanje glukozilceramida i ublažava kliničke manifestacije.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima s prethodno neliječenim bolesnicima s GD1, razine GL-1 u plazmi bile su povišene u većine tih bolesnika i snizile su se nakon liječenja lijekom Cerdelga. Osim toga, u kliničkom ispitivanju na bolesnicima s GD1 stabiliziranim na enzimskoj nadomjesnoj terapiji (engl. *enzyme replacement therapy*, ERT) (tj. koji su već postigli terapijske ciljeve na ERT-u prije početka liječenja lijekom Cerdelga), razine GL-1 u plazmi bile su normalne u većine bolesnika i smanjile su se nakon liječenja lijekom Cerdelga.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Preporučeni režim doziranja (vidjeti dio 4.2) temelji se na modeliranju ili PK/PD podataka iz režima titracije doza primijenjenog u kliničkim ispitivanjima za IM-e i EM-e ili fiziološki temeljenim PK podacima za SM-e .

Pivotalno ispitivanje lijeka Cerdelga u prethodno neliječenih bolesnika s GD1 - ispitivanje 02507 (ENGAGE)

Ispitivanje 02507 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, multicentrično kliničko ispitivanje na 40 bolesnika s GD1. U skupini liječenoj lijekom Cerdelga 3 (15%) bolesnika primala su početnu dozu od 42 mg eliglustata dva puta dnevno tijekom 9-mjesečnog razdoblja primarne analize, a 17 (85%) bolesnika primalo je dozu koja se povećavala do 84 mg dva puta dnevno na temelju najniže koncentracije u plazmi.

Tablica 2: Promjena od početka do 9. mjeseca (razdoblje primarne analize) u prethodno neliječenih bolesnika s GD1 koji su u ispitivanju 02507 liječeni lijekom Cerdelga

	Placebo* (n=20) ^a	Cerdelga (n=20) ^a	Razlika (Cerdelga – placebo) [95% CI]	p-vrijednost ^b
Postotak promjene u volumenu slezene MN (%) (primarna mjera ishoda)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	< 0,0001
Apsolutna promjena u razini hemoglobina (g/dl) (sekundarna mjera ishoda)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
Postotak promjene u volumenu jetre MN (%) (sekundarna mjera ishoda)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Postotak promjene broja trombocita (%) (sekundarna mjera ishoda)	-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	< 0,0001

MN = višekratnik normalne vrijednosti (engl. *Multiples of Normal*), CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

^a Na početku ispitivanja, srednji volumeni slezene bili su 12,5 MN u skupini s placeboom i 13,9 MN u skupini s lijekom Cerdelga, a srednji volumeni jetre bili su 1,4 MN za obje skupine.

Srednje razine hemoglobina bile su 12,8 i 12,1 g/dl, dok je broj trombocita bio 78,5 odnosno 75,1 x 10⁹/l.

^b Procjene i p-vrijednosti temelje se na modelu ANCOVA

*Svi bolesnici prešli su na liječenje lijekom Cerdelga nakon 9. mjeseca

U otvorenom razdoblju dugoročnog liječenja lijekom Cerdelga (faza produžetka ispitivanja), svi bolesnici s potpunim podacima koji su nastavili primati lijek Cerdelga pokazali su daljnja poboljšanja tijekom faze produžetka ispitivanja. Rezultati (promjena od početnih vrijednosti) nakon 18 mjeseci, 30 mjeseci i 4,5 godina izloženosti lijeku Cerdelga za sljedeće mjere ishoda su: apsolutna promjena razine hemoglobina (g/dl) iznosila je 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35] i 1,4 (1,31) [n=12]; srednja vrijednost povećanja broja trombocita (mm³) iznosila je 58,5% (40,57%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35] i 86,8% (54,20%) [n=12]; srednja vrijednost smanjenja volumena slezene (MN) iznosila je 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32] i 65,6% (7,43%) [n=13] te srednja vrijednost smanjenja volumena jetre (MN) iznosila je 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32] i 23,4% (10,59%) [n=13].

Dugoročni klinički ishodi u prethodno neliječenih bolesnika s GDI - ispitivanje 304

Ispitivanje 304 bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje jedne skupine s lijekom Cerdelga na 26 bolesnika. Devetnaest bolesnika dovršilo je 4 godine liječenja. Petnaest (79%) od tih bolesnika primalo je dozu koja se povećavala do 84 mg eliglustata dva puta dnevno; 4 (21%) bolesnika nastavilo je primati 42 mg dva puta dnevno.

Osamnaest bolesnika dovršilo je 8 godina liječenja. Jedan bolesnik (6%) je primio daljnje povećanje doze do 127 mg dva puta dnevno. Četrnaest (78%) ih je nastavilo s 84 mg lijeka Cerdelga dva puta dnevno. Tri (17%) bolesnika nastavilo je primati 42 mg dva puta dnevno. Šesnaest bolesnika imalo je ocjenu mjere ishoda djelotvornosti u 8. godini.

Cerdelga je pokazala kontinuirano poboljšanje u volumenu organa i hematološkim parametrima tijekom osmogodišnjeg razdoblja liječenja (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3: Promjena od početne vrijednosti do 8. godine u ispitivanju 304

	N	Početna vrijednost (srednja vrijednost)	Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost)	Standardna devijacija
Volumen slezene (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Razina hemoglobina (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Volumen jetre (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Broj trombocita (x10 ⁹ /l)	16	67,53	109,8%	114,73

MN = višekratnik normalne vrijednosti

Pivotalno ispitivanje lijeka Cerdelga u bolesnika s GDI koji su prešli s ERT-a - ispitivanje 02607 (ENCORE)

Ispitivanje 02607 bilo je randomizirano, otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje neinferiornosti s aktivnom kontrolom na 159 bolesnika prethodno stabiliziranih s ERT-om. U skupini liječenoj lijekom Cerdelga, 34 (32%) bolesnika primalo je dozu koja se povećavala do 84 mg eliglustata dva puta dnevno, a 51 (48%) bolesnik dozu koja se povećavala do 127 mg dva puta dnevno tijekom 12-mjesečnog razdoblja primarne analize, a 21 (20%) bolesnik je nastavio primati 42 mg dva puta dnevno.

Temeljem ukupnih podataka svih doza testiranih u ovom ispitivanju, Cerdelga je zadovoljila kriterije neinferiornosti postavljene u ovom ispitivanju u odnosu na Cerezyme (imigluceraza) u održavanju stabilnosti bolesnika. Nakon 12 mjeseci liječenja, postotak bolesnika koji su postigli primarnu kompozitnu mjeru ishoda (koja se sastoji od sve četiri komponente navedene u Tablici 4) iznosio je

84,8% [95% interval pouzdanosti 76,2% - 91,3%] za skupinu liječenu lijekom Cerdelga u usporedbi s 93,6% [95% interval pouzdanosti 82,5% - 98,7 %] za skupinu liječenu lijekom Cerezyme. Od bolesnika koji nisu zadovoljili kriterije stabilnosti za pojedine komponente, 12 od 15 bolesnika liječenih lijekom Cerdelga i 3 od 3 bolesnika liječenih lijekom Cerezyme ostalo je unutar terapijskih ciljeva za GD1.

Nije bilo klinički značajnih razlika između skupina za bilo koji od četiri pojedinačna parametra bolesti (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4: Promjene od početne vrijednosti do 12. mjeseca (razdoblje primarne analize) u bolesnika s GD1 koji su prešli na lijek Cerdelga u ispitivanju 02607

	Cerezyme (N=47)** Srednja vrijednost [95% CI]	Cerdelga (N=99) Srednja vrijednost [95% CI]
Volumen slezene		
Postotak bolesnika sa stabilnim volumenom slezene**a	100%	95,8%
Postotak promjene u volumenu slezene MN (%)*	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Razina hemoglobina		
Postotak bolesnika sa stabilnom razinom hemoglobina ^a	100%	94,9%
Apsolutna promjena u razini hemoglobina (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
Volumen jetre		
Postotak bolesnika sa stabilnim volumenom jetre ^a	93,6%	96,0%
Postotak promjene u volumenu jetre MN (%)	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Broj trombocita		
Postotak bolesnika sa stabilnim brojem trombocita ^a	100%	92,9%
Postotak promjene broja trombocita (%)	2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = višekratnik normalne vrijednosti, CI = interval pouzdanosti

* Isključuje bolesnike s potpunom splenektomijom.

** Svi bolesnici prešli su na liječenje lijekom Cerdelga nakon 52 tjedna

^a Kriteriji stabilnosti temeljeni na promjenama između početne vrijednosti i vrijednosti u 12. mjesecu: sniženje razine hemoglobina ≤ 1,5 g/dl, smanjenje broja trombocita ≤ 25%, povećanje volumena jetre ≤ 20% i povećanje volumena slezene ≤ 25%.

Broj svih bolesnika (N) = Populacija liječena prema planu ispitivanja

Tijekom otvorenog razdoblja dugoročnog liječenja lijekom Cerdelga (faza produžetka ispitivanja) postotak bolesnika s potpunim podacima koji su postigli kompozitnu mjeru ishoda stabilnosti održan je na 84,6% (n=136) nakon 2 godine; 84,4% (n=109) nakon 3 godine i 91,1% (n=45) nakon 4 godine. Većina prekida liječenja u fazi produžetka dogodila se zbog prelaska na komercijalni lijek u 3. godini i nadalje. Pojedinačni parametri bolesti: volumen slezene, volumen jetre, razina hemoglobina i broj trombocita ostali su stabilni tijekom 4 godine (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5: Promjene od 12. mjeseca (razdoblje primarne analize) do 48. mjeseca u bolesnika s GD1 u razdoblju dugoročnog liječenja lijekom Cerdelga u ispitivanju 02607

	2. godina		3. godina		4. godina	
	Cerezyme /Cerdelga ^a Srednja vrijednost [95% CI]	Cerdelga ^b Srednja vrijednost [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Srednja vrijednost [95% CI]	Cerdelga ^b Srednja vrijednost [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Srednja vrijednost [95% CI]	Cerdelga ^b Srednja vrijednost [95% CI]
Bolesnici na početku godine (N)	51	101	46	98	42	96
Bolesnici na kraju godine (N)	46	98	42	96	21	44
Bolesnici s dostupnim podacima (N)	39	97	16	93	3	42
Volumen slezene						
Bolesnici sa stabilnim volumenom slezene (%)*	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]
Promjena u volumenu slezene 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]
Razina hemoglobina						
Bolesnici sa stabilnom razinom hemoglobina (%)	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]
Promjena od početne razine hemoglobina (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]
Volumen jetre						
Bolesnici sa stabilnim volumenom jetre (%)	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]
Promjena od početnog volumena jetre 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]
Broj trombocita						
Bolesnici sa stabilnim brojem trombocita (%)	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]
Promjene u broju trombocita (%)	-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]
Kompozitna mjera ishoda stabilnosti						
Bolesnici koji su stabilni tijekom liječenja lijekom 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 = višekratnik normalne vrijednosti, CI = interval pouzdanosti

* Isključuje bolesnike s potpunom splenektomijom.

a Cerezyme/Cerdelga - početno randomizirani na lijek Cerezyme

b Cerdelga – početno randomizirani na lijek Cerdelga

Kliničko iskustvo kod sporih metabolizatora (SM) i ultrabrzih metabolizatora (UBM) CYP2D6

Iskustvo s liječenjem lijekom Cerdelga bolesnika koji su SM-i ili UBM-i je ograničeno. U periodima primarne analize tri klinička ispitivanja ukupno je 5 SM-a i 5 UBM-a liječeno lijekom Cerdelga. Svi SM-i primili su 42 mg eliglustata dva puta dnevno, a četvero od njih (80%) je imalo adekvatan klinički odgovor. Većina UBM-a (80%) primila je dozu koja se povećavala do 127 mg eliglustata dva puta dnevno i svi su imali adekvatan klinički odgovor. Jedan UBM koji je primio 84 mg dva puta dnevno nije imao adekvatan odgovor.

Očekuje se da će predviđena izloženost dozi od 84 mg eliglustata jednom dnevno u bolesnika koji su SM-i biti slična izloženosti opaženoj s dozom od 84 mg dva puta dnevno kod intermedijarnih metabolizatora (IM) CYP2D6. Bolesnici koji su UBM-i možda neće postići adekvatne koncentracije za postizanje terapijskog učinka. Ne može se dati preporuka doze za UBM-e.

Učinci na patologiju kostiju

Nakon 9 mjeseci liječenja, u ispitivanju 02507, infiltracija koštane srži Gaucherovim stanicama, određena ukupnim rezultatom opterećenja koštane srži (engl. *Bone Marrow Burden*, BMB) (procijenjen MR-om lumbalne kralježnice i bedrene kosti) smanjila se za prosječno 1,1 bod u bolesnika liječenih lijekom Cerdelga (n=19) u usporedbi s izostankom promjene u bolesnika koji su primali placebo (n=20). Pet bolesnika liječenih lijekom Cerdelga (26%) postiglo je smanjenje od najmanje 2 boda u rezultatu BMB-a..

Nakon 18 i 30 mjeseci liječenja, rezultat BMB-a se smanjio za prosječno 2,3 boda (n=18) i 2,7 bodova (n=15) za bolesnike koji su početno randomizirani na lijek Cerdelga u odnosu na prosječno smanjenje za 1 bod (n=20) i 0,8 (n=16) u onih koji su početno randomizirani na placebo.

Nakon 18 mjeseci liječenja lijekom Cerdelga u otvorenoj fazi produžetka ispitivanja, srednja vrijednost (SD) T- vrijednosti mineralne gustoće kosti (engl. *bone mineral density*, BMD) povećala se s početne vrijednosti -1,14 (1,0118) (n=34) na -0,918 (1,1601) (n=33) u normalnom rasponu. Nakon 30 mjeseci i 4,5 godina liječenja, T vrijednost dodatno se povećala na -0,722 (1,1250) (n=27) odnosno -0,533 (0,8031) (n=9).

Rezultati ispitivanja 304 upućuju da je poboljšanje kostiju održano ili se nastavilo poboljšavati tijekom najmanje 8 godina liječenja lijekom Cerdelga.

U ispitivanju 02607, T- i Z- vrijednosti mineralne gustoće kosti lumbalne kralježnice i bedrene kosti bile su održane unutar normalnog raspona vrijednosti u bolesnika liječenih lijekom Cerdelga do 4 godine.

Elektrokardiografska procjena

Nije zabilježen klinički značajan učinak produljenja QTc intervala za jednokratne doze eliglustata do 675 mg.

QT interval korigiran prema srčanoj frekvenciji primjenom Fridericijeve metode korekcije (QTcF) bio je ocijenjen u randomiziranom, placebo i aktivno (moksifloksacinom od 400 mg) kontroliranom ukriženom ispitivanju s jednokratnom dozom na 47 zdravih ispitanika. U ovom ispitivanju s dokazanom sposobnošću za otkrivanje malih učinaka, gornja granica jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti za najveći QTcF, prilagođen za placebo i korigiran za početnu vrijednost, bila je ispod 10 ms, praga za regulatornu zabrinutost. Iako nije bilo očitog učinka na srčanu frekvenciju, povećanja koja su povezana s koncentracijom opažena su za placebo korigiranu promjenu u odnosu na početnu vrijednost u intervalima PR, QRS i QTc. Temeljem PK/PD modela, očekuje se da će koncentracije eliglustata u plazmi 11 puta više od predviđenog C_{max} za ljude uzrokovati srednja (gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti) produljenja intervala PR, QRS i QTcF od 18,8 (20,4); 6,2 (7,1), odnosno 12,3 (14,2) ms.

Starije osobe

Broj bolesnika uključenih u klinička ispitivanja u dobi od 65 ili više godina bio je ograničen (n=10). Nisu pronađene značajne razlike u profilima djelotvornosti i sigurnosti u starijih i mlađih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Cerdelga u svim podskupinama pedijatrijske populacije u Gaucherovoj bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Cerdelga u podskupinama pedijatrijske populacije od 24 mjeseca do manje od 18 godina u Gaucherovoj bolesti tipa 1 i tipa 3 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Medijan vremena za postizanje maksimalnih koncentracija u plazmi pojavljuje se 1,5 do 6 sati nakon doziranja s niskom oralnom bioraspoloživošću (< 5%) zbog značajnog metabolizma prvog prolaza. Eliglustat je supstrat efluksnog transportera P-gp-a. Hrana nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku eliglustata. Nakon ponovljenog doziranja eliglustata od 84 mg dva puta dnevno kod bolesnika koji nisu SM-i i jednom dnevno kod SM-a stanje dinamičke ravnoteže dosegnuto je za 4 dana, s omjerom nakupljanja od 3 puta ili manje.

Distribucija

Eliglustat se umjereno veže za ljudske proteine plazme (76% do 83%) i uglavnom se distribuira u plazmi. Nakon intravenske primjene, volumen distribucije bio je 816 l, što upućuje na široku distribuciju u tkiva kod ljudi. Neklinička ispitivanja pokazala su široku distribuciju eliglustata u tkiva, uključujući koštanu srž.

Biotransformacija

Eliglustat se opsežno metabolizira uz visoki klirens, uglavnom putem CYP2D6 i u manjoj mjeri CYP3A4. Primarni metabolički putevi eliglustata uključuju sekvencijalnu oksidaciju oktanoilne skupine nakon čega slijedi oksidacija 2,3-dihidro-1,4-benzodiodoksanske skupine ili kombinacija ta dva puta što rezultira višestrukim oksidativnim metabolitima.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene, većina primijenjene doze izlučuje se mokraćom (41,8%) i stolicom (51,4%), uglavnom u obliku metabolita. Nakon intravenske primjene, ukupni tjelesni klirens eliglustata bio je 86 l/h. Nakon ponovljenih peroralnih doza eliglustata od 84 mg dva puta dnevno poluvrijeme eliminacije eliglustata približno je 4-7 sati kod bolesnika koji nisu SM-i i 9 sati kod SM-a.

Značajke u posebnim skupinama

Fenotip CYP2D6

Populacijska farmakokinetička analiza pokazuje da je predviđen fenotip CYP2D6 temeljen na genotipu najvažniji čimbenik koji utječe na farmakokinetičku varijabilnost. Osobe s predviđenim fenotipom slabog metabolizatora CYP2D6 (približno 5 do 10% populacije) pokazuju više koncentracije eliglustata od intermedijarnih ili ekstenzivnih metabolizatora CYP2D6.

Spol, tjelesna težina, dob i rasa

Temeljem populacijske farmakokinetičke analize, spol, tjelesna težina, dob i rasa imali su ograničen ili nikakav učinak na farmakokinetiku eliglustata.

Oštećenje funkcije jetre:

Učinci blagog i umjerenog oštećenja funkcije jetre procijenjeni su u ispitivanju faze 1 s primjenom jednokratne doze. Nakon jednokratne doze od 84 mg, C_{max} eliglustata bio je 1,2 i AUC također 1,2 puta viši u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s blagim oštećenjem funkcije jetre te 2,8 odnosno 5,2 puta viši u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim ekstenzivnim metabolizatorima (EM) CYP2D6.

Nakon ponovljenih doza lijeka Cerdelga od 84 mg dva puta dnevno, predviđa se da će C_{max} i AUC_{0-12} biti 2,4 odnosno 2,9 puta viši u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s blagim oštećenjem funkcije jetre te 6,4 odnosno 8,9 puta viši u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim ekstenzivnim metabolizatorima (EM) CYP2D6.

Nakon ponovljenih doza lijeka Cerdelga od 84 mg jednom dnevno, predviđa se da će C_{max} i AUC_{0-12} biti 3,1 odnosno 3,2 puta viši u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim ekstenzivnim metabolizatorima (EM) CYP2D6 koji primaju 84 mg lijeka Cerdelga dva puta dnevno (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Izloženost u PK stanju dinamičke ravnoteže ne može se predvidjeti u intermedijarnih metabolizatora (IM) i sporih metabolizatora (SM) CYP2D6 s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre zbog ograničenih podataka ili nepostojanja podataka koji se odnose na jednokratnu dozu. Učinak teškog oštećenja funkcije jetre nije proučavan u ispitanika s bilo kojim CYP2D6 fenotipom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega:

Učinak teškog oštećenja funkcije bubrega procijenjen je u ispitivanju faze 1 primjenom jednokratne doze. Nakon jednokratne doze od 84 mg, C_{max} i AUC eliglustata bili su slični u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s teškim oštećenjem funkcije bubrega i zdravih ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6.

Dostupni podaci bili su ograničeni ili nije bilo dostupnih podataka u bolesnika s ESRD-om i u intermedijarnih metabolizatora (IM) ili sporih metabolizatora (SM) CYP2D6 s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Glavni ciljni organi za eliglustat u toksikološkim ispitivanjima su GI trakt, limfni organi, jetra samo kod štakora i, reproduktivni sustav samo kod mužjaka štakora. Učinci eliglustata u toksikološkim ispitivanjima bili su reverzibilni i nisu ukazali na odgođenu ili ponavljajuću toksičnost. Sigurnosne granice za kronična ispitivanja na štakorima i psima bile su u rasponu od 8 do 15 puta za izloženost ukupnom lijeku u plazmi i 1 do 2 puta za izloženost nevezanom lijeku (slobodnoj frakciji) u plazmi.

Eliglustat nije imao učinke na SŽS ni funkcije dišnog sustava. U nekliničkim ispitivanjima zabilježeni su srčani učinci ovisni o koncentraciji: inhibicija ljudskih srčanih ionskih kanala, uključujući kalijev, natrijev i kalcijev u koncentracijama ≥ 7 puta od predviđenog C_{max} u ljudi; učinci posredovani natrijevim ionskim kanalom u ex-vivo elektrofiziološkom ispitivanju Purkinjeovih vlakana u pasa (2 puta više od predviđenog C_{max} nevezane frakcije u plazmi u ljudi); i produljenje QRS i PR intervala u ispitivanjima telemetrije u pasa i srčane provodljivosti u anestetiziranih pasa, s učincima vidljivim u koncentracijama 14 puta višim od predviđenog C_{max} ukupnog lijeka u plazmi u ljudi ili 2 puta višim od predviđenog C_{max} nevezane frakcije u plazmi u ljudi.

Eliglustat nije bio mutagen u standardnoj bateriji testova genotoksičnosti i nije pokazivao kancerogeni potencijal u standardnim cjeloživotnim bio-testovima na miševima i štakorima. Izloženosti u ispitivanjima kancerogenosti bile su približno 4 puta više u miševa, odnosno 3 puta više u štakora od srednje predviđene izloženosti ukupnom eliglustatu u plazmi u ljudi ili manje od 1 puta više za izloženost nevezanoj frakciji u plazmi.

U odraslih mužjaka štakora nisu zabilježeni učinci na parametre sperme u sistemski netoksičnim dozama. Zabilježena je reverzibilna inhibicija spermatogeneze u štakora kod izloženosti 10 puta više od predviđene izloženosti kod ljudi na temelju AUC-a, sistemski toksične doze. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima, epitelna degeneracija sjemenih kanalića i segmentna hipoplazija testisa zabilježena je kod 10 puta veće izloženosti od predviđene izloženosti u ljudi na temelju AUC-a.

Placentalni prijenos eliglustata i njegovih metabolita zabilježen je u štakora. Kod 2. i 24. sata nakon doziranja, 0,034% odnosno 0,013% obilježene doze otkriveno je u fetalnom tkivu.

Kod toksičnih doza za majku u štakora, fetusi su pokazali veću incidenciju dilatiranih cerebralnih ventrikula, abnormalnog broja rebara ili lumbalnih kralježaka, dok su mnoge kosti pokazale slabo okoštavanje. Embriofetalni razvoj u štakora i kunića nije bio zahvaćen do klinički značajne izloženosti (na temelju AUC-a).

Ispitivanje laktacije u štakora pokazalo je da se 0,23% obilježene doze prenijelo na mladunčad tijekom 24 sata nakon doziranja, upućujući na izlučivanje eliglustata i/ili s njime povezanih tvari u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
hipromeloza
gliceroldibehenat

Ovojnica kapsule

želatina
kalijev aluminijev silikat (E555)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
indigotin (E132)

Tinta za označavanje:

šlak
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol
amonijak, koncentrirana otopina

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PETG/COC.PETG/PCTFE-aluminijski blister

Jedan blister ovitak sadrži 14 tvrdih kapsula.
Jedno pakiranje sadrži 14, 56 ili 196 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. siječnja 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. prosinca 2019

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Cerdelga u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti s nadležnim nacionalnim tijelom sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući sredstvo komunikacije, način distribucije, kao i bilo koji drugi vid programa.

Nositelj odobrenja će osigurati da su svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Cerdelga, u svakoj državi članici gdje je lijek Cerdelga u prometu, opskrbljeni priručnikom za propisivanje.

Priručnik za propisivanje će sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Cerdelga je indicirana za dugotrajno liječenje odraslih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 (GD1).

- Prije početka liječenja lijekom Cerdelga, bolesnicima se mora genotipizirati CYP2D6 kako bi se odredio CYP2D6 metabolizatorski status. Cerdelga je indicirana u bolesnika koji su spori metabolizatori (SM), intermedijarni metabolizatori (IM) ili ekstenzivni metabolizatori (EM) CYP2D6.
- Preporučena doza je 84 mg eliglustata dva puta dnevno u intermedijarnih metabolizatora (IM) i ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6. Preporučena doza je 84 mg eliglustata jednom dnevno u sporih metabolizatora (SM) CYP2D6.
- Bolesnike treba informirati da je potrebno izbjegavati konzumiranje grejpa ili njegovog soka.
- Eliglustat je kontraindiciran u bolesnika koji su intermedijarni metabolizatori (IM) ili ekstenzivni metabolizatori (EM) CYP2D6, a koji uzimaju jak ili umjeren inhibitor CYP2D6 istovremeno s jakim ili umjerenim inhibitorom CYP3A. Eliglustat je također kontraindiciran u bolesnika koji su spori metabolizatori (SM) CYP2D6, a koji uzimaju jaki inhibitor CYP3A. Primjena eliglustata u tim uvjetima rezultira značajnim povišenjem koncentracija eliglustata u plazmi. To može uzrokovati blago produljenje PR, QRS i QTc intervala.
- Primjena eliglustata s jakim induktorima CYP3A značajno smanjuje izloženost eliglustatu, što može smanjiti terapijsku učinkovitost, stoga se istodobna primjena ne preporučuje. Primjena umjerenog inhibitora CYP3A s eliglustatom se ne preporučuje kod SM-a.
- Potrebno je razmotriti dozu od 84 mg eliglustata jednom dnevno kada se u intermedijarnih metabolizatora (IM) i ekstenzivnih metabolizatora (EM) istovremeno primjenjuje jaki inhibitor CYP2D6.
- Kod primjene s umjerenim inhibitorima CYP2D6 potreban je oprez u intermedijarnih metabolizatora (IM) i ekstenzivnih metabolizatora (EM). Kod primjene s jakim i umjerenim inhibitorima CYP3A potreban je oprez u intermedijarnih metabolizatora (IM) i ekstenzivnih metabolizatora (EM). Kod primjene sa slabim inhibitorima CYP3A potreban je oprez u sporih metabolizatora (SM).
- Cerdelga je kontraindicirana u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s teškim oštećenjem funkcije jetre. Cerdelga je kontraindicirana u ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji uzimaju jak ili umjeren inhibitor CYP2D6.
- U ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6 s blagim oštećenjem funkcije jetre koji uzimaju slab inhibitor CYP2D6 ili jak, umjeren ili slab inhibitor CYP3A, potrebno je razmotriti dozu od 84 mg eliglustata jednom dnevno.
- Cerdelga se ne preporučuje u intermedijarnih metabolizatora (IM) ili sporih metabolizatora (SM) CYP2D6 s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije jetre.

MAH će osigurati da su svi bolesnici kojima je propisan lijek Cerdelga opskrbljeni s karticom s upozorenjima za bolesnike, u svakoj državi članici gdje je lijek Cerdelga u prometu. Kartica s upozorenjima za bolesnike će sadržavati sljedeće ključne elemente;

Informacije za zdravstvene radnike:

- Ovaj bolesnik koristi eliglustat (Cerdelga) za liječenje Gaucherove bolesti tipa 1.
- Eliglustat se ne smije koristiti istodobno s lijekovima koji mogu utjecati na jetrene enzime koji imaju ulogu u metabolizmu eliglustata. Osim toga, bolesnikov jetreni ili bubrežni status mogu imati utjecaj na metabolizam eliglustata.

- Primjena eliglustata u kombinaciji s takvim lijekovima ili u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega može ili smanjiti učinak eliglustata ili povećati razine eliglustata u bolesnikovoj krvi.

Informacije za bolesnika:

- Uvijek se savjetujte s liječnikom koji Vam je propisao eliglustat prije nego što počnete uzimati druge lijekove.
- Ne konzumirajte proizvode od grejpa
- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
U svrhu ispitivanja dugoročne sigurnosti eliglustata u bolesnika kojima je propisan eliglustat, nositelj odobrenja će izraditi pod-registar u sklopu Registra Gaucherove bolesti Međunarodne suradničke skupine za Gaucherovu bolest (engl. <i>International Collaborative Gaucher Group, ICGG</i>), kako bi sakupio sigurnosne podatke sukladno dogovorenom protokolu.	Izvješća iz pod-registra se moraju podnositi sa svakim PSUR-om.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Cerdelga 84 mg tvrde kapsule
eliglustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 84 mg eliglustata (u obliku eliglustattartarata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tvrdih kapsula
56 tvrdih kapsula
196 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cerdelga

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE ZA POJEDINAČNI BLISTER: KOŠULJICA

1. NAZIV LIJEKA

Cerdelga 84 mg tvrde kapsule
eliglustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 84 mg eliglustata (u obliku eliglustattartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

Pritisnite na 1 i istovremeno povucite za 2.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cerdelga

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER/OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

Cerdelga 84 mg tvrde kapsule
eliglustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genzyme Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Cerdelga 84 mg tvrde kapsule eliglustat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Cerdelga i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Cerdelga
3. Kako uzimati lijek Cerdelga
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Cerdelga
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cerdelga i za što se koristi

Cerdelga sadrži djelatnu tvar eliglustat i koristi se za dugoročno liječenje odraslih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1.

Gaucherova bolest tipa 1 je rijetko, nasljedno stanje kod kojeg se tvar koja se zove glukozilceramid ne razgrađuje učinkovito u Vašem tijelu. Zbog toga se glukozilceramid nakuplja u Vašoj slezeni, jetri i kostima. To nakupljanje sprječava pravilan rad tih organa. Cerdelga sadrži djelatnu tvar eliglustat koja smanjuje stvaranje glukozilceramida i tako sprječava njegovo nakupljanje. To pomaže boljem radu zahvaćenih organa.

Ljudi se razlikuju po brzini kojom njihovo tijelo razgrađuje ovaj lijek. Zbog toga se količina ovog lijeka u krvi može razlikovati između bolesnika što može imati utjecaj na bolesnikov odgovor. Cerdelga je namijenjena onim bolesnicima čije tijelo razgrađuje ovaj lijek normalnom brzinom (poznati kao intermedijarni metabolizatori i ekstenzivni metabolizatori) ili sporom brzinom (poznati kao spori metabolizatori). Vaš liječnik će odrediti je li Cerdelga prikladna za Vas prije nego što ju počnete uzimati pomoću jednostavne laboratorijske pretrage.

Gaucherova bolest tipa 1 je cjeloživotno stanje i morate nastaviti uzimati ovaj lijek prema preporuci Vašeg liječnika kako biste od lijeka imali maksimalnu korist.

2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati lijek Cerdelga

Nemojte uzimati lijek Cerdelga

- Ako ste alergični na eliglustat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako ste intermedijarni ili ekstenzivni metabolizator i koristite lijekove koji su poznati kao jaki ili umjereni inhibitori CYP2D6 (primjeri su kinidin i terbinafin) u kombinaciji s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (primjeri su eritromicin i itrakonazol). Kombinacija tih lijekova

će utjecati na sposobnost Vašeg tijela da razgradi lijek Cerdelga što može rezultirati višim razinama djelatne tvari u Vašoj krvi (vidjeti dio „Drugi lijekovi i Cerdelga“ za prošireni popis lijekova).

- Ako ste spori metabolizator i koristite lijekove koji su poznati kao jaki inhibitori CYP3A (na primjer itrakonazol). Lijekovi tog tipa će utjecati na sposobnost Vašeg tijela da razgradi lijek Cerdelga što može rezultirati višim razinama djelatne tvari u Vašoj krvi (vidjeti dio „Drugi lijekovi i Cerdelga“ za prošireni popis lijekova).
- Ako ste ekstenzivni metabolizator i imate jako smanjenu funkciju jetre
- Ako ste ekstenzivni metabolizator i imate blago ili umjereno smanjenu funkciju jetre, a uzimate jak ili umjeren inhibitor CYP2D6

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Cerdelga, ako:

- se trenutno liječite ili ćete uskoro započeti liječenje bilo kojim od lijekova navedenih u dijelu „*Drugi lijekovi i Cerdelga*.“
- ste imali srčani udar ili zatajenje srca
- imate usporene srčane otkucaje
- imate nepravilne ili abnormalne otkucaje srca, uključujući srčano stanje koje se zove sindrom produljenog QT intervala
- imate bilo kakve druge srčane smetnje
- uzimate antiaritmike (primjenjuju se za liječenje nepravilnih otkucaja srca) poput kinidina, amiodarona ili sotalola.
- ste ekstenzivni metabolizator i imate umjereno smanjenu funkciju jetre.
- ste intermedijarni ili spori metabolizator i imate bilo koji stupanj smanjenja funkcije jetre.
- ste intermedijarni ili spori metabolizator i imate smanjenu funkciju bubrega.
- ste bolesnik u završnom stadiju bolesti bubrega (ESRD).

Djeca i adolescenti

Cerdelga nije ispitana u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima.

Drugi lijekovi i Cerdelga

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Lijekovi koji se ne smiju uzimati u kombinaciji jedni s drugima i lijekom Cerdelga

Cerdelga se ne smije uzimati s određenim vrstama lijekova. Ti lijekovi mogu utjecati na sposobnost Vašeg tijela da razgradi lijek Cerdelga i to može uzrokovati više razine lijeka Cerdelga u Vašoj krvi. Ti su lijekovi poznati kao jaki ili umjereni inhibitori CYP2D6 i jaki ili umjereni inhibitori CYP3A. Mnogi se lijekovi nalaze u tim kategorijama, a ovisno o tome kako Vaše tijelo razgrađuje lijek Cerdelga učinak se može razlikovati od osobe do osobe. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tim lijekovima prije nego što počnete uzimati lijek Cerdelga. Vaš liječnik će odrediti koje lijekove možete koristiti ovisno o brzini kojom Vaše tijelo razgrađuje eliglustat.

Lijekovi koji mogu povisiti razinu lijeka Cerdelga u krvi, primjerice:

- paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin, duloksetin, bupropion, moklobemid - **antidepresivi** (primjenjuju se za liječenje depresije)
- dronedaron, kinidin, verapamil - **antiaritmici** (primjenjuju se za liječenje nepravilnih otkucaja srca)
- ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, telitromicin - **antibiotici** (primjenjuju se za liječenje infekcija)
- terbinafin, itrakonazol, flukonazol, posakonazol, vorikonazol - **antimikotici** (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija)
- mirabegron - primjenjuju se za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura
- cinakalcet - **kalcimimetik** (primjenjuju se u nekih bolesnika na dijalizi i kod određenih vrsta raka)

- atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir - **antiretrovirusni lijekovi** (primjenjuju se za liječenje HIV-a)
- kobicistat – primjenjuje se za poboljšanje učinka antiretrovirusnih lijekova (primjenjuju se za liječenje HIV-a)
- aprepitant - **antiemetik** (primjenjuje se za smirenje povraćanja)
- diltiazem - **antihipertenziv** (primjenjuje se za povećanje protoka krvi i smanjenje brzine srčanih otkucaja)
- konivaptan - **diuretik** (primjenjuje se za povišenje niske razine natrija u krvi)
- boceprevir, telaprevir – **antivirusni lijek** (primjenjuje se za liječenje hepatitisa C)
- imatinib – **lijek protiv raka** (primjenjuje se za liječenje raka)
- amlodipin, ranolazin – primjenjuju se za liječenje angine pektoris
- cilostazol – primjenjuje se za liječenje bolova nalik grčevima u Vašim nogama kada hodate što je uzrokovano nedovoljnom opskrbom Vaših nogu krvlju
- izoniazid – primjenjuje se kod liječenja tuberkuloze
- cimetidin, ranitidin – **antacidi** (primjenjuju se za liječenje probavnih smetnji)
- kanadska žutika – (također poznata kao *Hydrastis canadensis*) biljni pripravak koji se može nabaviti bez recepta, primjenjuje se kao pomoć pri probavi.

Lijekovi koji mogu sniziti razinu lijeka Cerdelga u krvi:

- rifampicin, rifabutin - **antibiotici** (primjenjuju se za liječenje infekcija)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin - **antiepileptici** (primjenjuju se za liječenje epilepsije i napadaja)
- gospina trava - (poznata i pod nazivom *Hypericum perforatum*) biljni pripravak koji se može nabaviti bez recepta i primjenjuje se za liječenje **depresije** i ostalih stanja

Cerdelga može povisiti razine sljedećih vrsta lijekova u krvi:

- dabigatran - **antikoagulans** (primjenjuje se za razrjeđivanje krvi)
- fenitoin - **antiepileptik** (primjenjuje se za liječenje epilepsije i napadaja)
- nortriptilin, amitriptilin, imipramin, dezipramin - **antidepresivi** (primjenjuju se za liječenje depresije)
- fenotiazini - **antipsihotici** (primjenjuju se za liječenje shizofrenije i psihoze)
- digoksin - primjenjuje se za liječenje **zatajenja srca i atrijske fibrilacije**
- kolhicin - primjenjuje se za liječenje **gihta**
- metoprolol - primjenjuje se za **snižavanje krvnog tlaka i/ili usporavanje srčanih otkucaja**
- dekstrometorfan - **lijek protiv kašlja**
- atomoksetin - primjenjuje se za liječenje **poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (engl. *attention deficit hyperactivity disorder, ADHD*)**
- pravastatin - primjenjuje se za **snižavanje kolesterola i prevenciju srčanih bolesti**

Cerdelga s hranom i pićem

Izbjegavajte konzumaciju grejpa ili soka od grejpa jer to može izazvati povišenu razinu lijeka Cerdelga u Vašoj krvi.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku koji će s Vama razgovarati o tome smijete li uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće.

Pokazalo se da djelatna tvar u ovom lijeku u tragovima prelazi u majčino mlijeko u životinja. Dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja ovim lijekom. Obavijestite svojeg liječnika ako dojite.

Nema poznatih učinaka na plodnost pri uzimanju normalnih doza.

Upravljanje vozilima i strojevima

Cerdelga ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Cerdelga sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, prije uzimanja ovog lijeka obratite se svojem liječniku.

3. Kako uzimati lijek Cerdelga

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako ste intermedijarni metabolizator ili ekstenzivni metabolizator:

Progutajte jednu cijelu kapsulu od 84 mg dva puta dnevno s vodom. Može se uzimati s hranom ili bez nje. Uzmite jednu kapsulu ujutro i jednu kapsulu navečer.

Ako ste spori metabolizator:

Progutajte jednu cijelu kapsulu od 84 mg jednom dnevno s vodom. Može se uzimati s hranom ili bez nje. Uzmite jednu kapsulu svaki dan u isto vrijeme.

Nemojte otvarati, drobiti, otapati ili žvakati kapsulu prije gutanja. Ako ne možete progutati cijelu kapsulu, obavijestite o tome svojeg liječnika.

Nastavite uzimati lijek Cerdelga svaki dan sve dok Vam to kaže Vaš liječnik.

Kako izvući blister/ovitak iz košuljice

Dok istovremeno pritišćete palcem i prstom na jednom kraju košuljice (1) lagano izvucite blister/ovitak da biste otvorili košuljicu (2).



Ako uzmete više lijeka Cerdelga nego što ste trebali

Ako uzmete više kapsula nego Vam je rečeno, odmah se savjetujte sa svojim liječnikom. Možete osjećati omaglicu praćenu gubitkom ravnoteže, usporene srčane otkucaje, mučninu, povraćanje i ošamućenost.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Cerdelga

Uzmite sljedeću kapsulu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Cerdelga

Nemojte prestati uzimati lijek Cerdelga bez razgovora s Vašim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Glavobolja
- Omaglica
- Promjena osjeta okusa (disgeuzija)
- Osjećaj lupanja srca
- Iritacija grla
- Žgaravica (dispepsija)
- Mučnina
- Proljev
- Zatvor

- Bol u trbuhu
- Bol u želucu (bol u gornjem dijelu trbuha)
- Bolest vraćanja kiseline (gastroezofagealna refluksna bolest)
- Nadutost (distenzija abdomena)
- Upala želuca (gastritis)
- Otežano gutanje (disfagija)
- Povraćanje
- Suha usta
- Vjetrovi (flatulencija)
- Suha koža
- Koprivnjača (urtikarija)
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Bol u rukama, nogama ili leđima
- Umor

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Cerdelga

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, košuljici i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cerdelga sadrži

- Djelatna tvar je eliglustat (u obliku eliglustattartarata). Jedna kapsula sadrži 84 mg eliglustata.
- Drugi sastojci su:
 - U kapsuli: mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat (vidjeti dio 2 pod „Cerdelga sadrži laktozu“), hipromeloza i gliceroldibehenat.
 - U ovojnici kapsule: želatina, kalijev aluminijev silikat (E555), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i indigotin (E132).
 - U tinti za označavanje: šelak, crni željezov oksid (E172), propilenglikol i amonijak, koncentrirana otopina.

Kako Cerdelga izgleda i sadržaj pakiranja

Kapsule Cerdelga imaju biserno plavo-zelenu neprozirnu kapicu i biserno bijelo neprozirno tijelo s crno tiskanom oznakom „GZ02“ na kapsuli.

Veličina pakiranja od 14 tvrdih kapsula u 1 blister ovitku, 56 tvrdih kapsula u 4 blister ovitka sa 14 kapsula u svakom ili 196 tvrdih kapsula u 14 blister ovitaka sa 14 kapsula u svakom.

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

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

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

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

Magyarország
sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

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

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.