

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cerdelga 84 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

84,4 mg eliglusztátot tartalmaz kapszulánként (tartarát formájában).

Ismert hatású segédanyag(ok):

106 mg laktózt tartalmaz kapszulánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

A kapszula felső része átlátszatlan gyöngyház-kékeszöld, alsó része átlátszatlan gyöngyház-fehér, a kapszula alsó részén fekete „GZ02” jelzéssel. A kapszula mérete 2-es (18,0 x 6,4 mm méretű).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Cerdelga 1-es típusú Gaucher-kórban (Gaucher disease type 1, GD1) szenvedő olyan felnőtt betegek hosszú távú kezelésére javallott, akik lassú (poor metabolisers = PMs), közepes (intermediate metabolisers = IMs) vagy gyors (extensive metabolisers = EMs) CYP2D6 metabolizálók.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Cerdelga-val történő kezelést a Gaucher-kór kezelésében gyakorlott orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A javasolt dózis 84 mg eliglusztát naponta kétszer közepes (IMs) és gyors (EMs) CYP2D6 metabolizálók esetén. A lassú CYP2D6 metabolizálóknak (PMs) naponta egyszer 84 mg eliglusztát javasolt.

Kimaradt adag

Ha egy adag kimaradt, a következő előírt adagot az eredeti ütemezésnek megfelelően kell bevenni. A következő adag nem duplázható meg.

Különleges betegcsoportok

CYP2D6 ultragyors metabolizálók (ultra rapid metabolisers=URMs) és nem meghatározott metabolizálók

Az eliglusztát nem alkalmazható CYP2D6 ultragyors metabolizáló (URM) vagy nem meghatározott

metabolizáló betegeknél (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh C osztály) szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálónál (EMs) az eliglusztát ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B osztály) szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálónál (EMs) az eliglusztát nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Enyhe fokú májkárosodásban (Child-Pugh A osztály) szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálónál (EMs) nem szükséges az adag módosítása, és a javasolt adag 84 mg eliglusztát naponta kétszer (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Közepes (IMs) vagy lassú (PMs) CYP2D6 metabolizálónál bármilyen fokú májkárosodás esetén nem ajánlott az eliglusztát (lásd 4.4 és 5.2 pont)

Enyhe fokú vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő, erős vagy közepesen erős CYP2D6-inhibítort szedő, gyors CYP2D6 metabolizálónál (EMs) az eliglusztát ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2).

Egy enyhe CYP2D6-inhibítort, illetve egy erős, közepesen erős vagy gyenge CYP3A-inhibítort szedő, enyhe fokú májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálónál megfontolandó a napi egyszeri 84 mg eliglusztát adag (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont)

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Gyors CYP2D6 metabolizálónál (EMs) enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása, és az ajánlott adag naponta kétszer 84 mg eliglusztát (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyors CYP2D6 metabolizálónál (EMs) végstádiumú vesebetegség (ESRD) esetén az eliglusztát nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont)

Közepes (IMs) vagy lassú CYP2D6 metabolizálónál (PMs) enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás, illetve végstádiumú vesebetegség (ESRD) esetén az eliglusztát nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idősek

Kevés tapasztalat áll rendelkezésre az idősek eliglusztáttal történő kezelésére vonatkozóan. Az adatok azt mutatják, hogy nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Cerdelga biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Cerdelga-t szájon át kell bevenni. A kapszulákat egészben kell lenyelni, lehetőleg vízzel, és nem szabad összetörni, feloldani vagy felnyitni.

A kapszula étellel együtt, vagy anélkül is bevehető. Kerülni kell a grépfrút vagy a grépfrútlé fogyasztását (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Erős vagy közepesen erős CYP2D6 inhibitor, erős vagy közepesen erős CYP3A inhibitorral együtt

szedő közepes (IM) vagy gyors CYP2D6 metabolizáló (EM) betegek esetén. Erős CYP3A inhibitor szedő lassú CYP2D6 metabolizálók (PMs) esetén. A Cerdelga ilyen körülmények között történő alkalmazása jelentősen emelkedett eliglusztát plazmakoncentrációkat eredményez (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A szignifikánsan emelkedett eliglusztát plazmakoncentrációk miatt, a Cerdelga ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálóknál (EMs), valamint erős vagy közepesen erős CYP2D6 inhibitor szedő, enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálóknál (EMs) (lásd 4.2 és 5.2 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kezelés elkezdése: CYP2D6 genotípus-meghatározás

A Cerdelga kezelés megkezdése előtt a CYP2D6 metabolizáló státusz meghatározása érdekében meg kell határozni a betegek CYP2D6 genotípusát (lásd 4.2 pont, Különleges betegcsoportok).

Gyógyszerkölcsonhatások

A Cerdelga ellenjavallt erős vagy közepesen erős CYP2D6 inhibitor, erős vagy közepesen erős CYP3A inhibitorral egyidejűleg szedő közepes (IM) vagy gyors CYP2D6 metabolizáló (EM) betegeknél, illetve erős CYP3A inhibitor szedő lassú CYP2D6 metabolizálóknál (PM) (lásd 4.3 pont).

Az eliglusztát egy erős vagy közepesen erős CYP2D6 vagy CYP3A inhibitorral való alkalmazását lásd a 4.5 pontban.

Az eliglusztát erős CYP3A induktorokkal való együttadása jelentősen csökkenti az eliglusztát expozíciót, amely csökkentheti az eliglusztát terápiás hatásosságát. Emiatt egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Már meglévő szívbetegségben szenvedő betegek

Már meglévő szívbetegségben szenvedő betegeknél az eliglusztát alkalmazását nem tanulmányozták klinikai vizsgálatokban. Mivel az eliglusztát jelentősen megnövekedett plazmakoncentráció mellett várhatóan az EKG-intervallumok enyhe megnyúlását okozza, az eliglusztát alkalmazását szívbetegeknél (pangásos szívelégtelenség, a közelmúltban lezajlott akut szívinfarktus, bradycardia, szívblokk, kamrai arrhythmia), hosszú QT-szindróma esetén, valamint IA osztályú (pl. kinidin) és III. osztályú (pl. amiodaron, szotalol) antiarrhythmias gyógyszerekkel kombinálva kerülni kell.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Korlátozott számú adat áll rendelkezésre közepes fokú májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálókra vonatkozóan. Az eliglusztát alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott (lásd 4.2 és 5.2).

Nincs, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre bármilyen fokú májkárosodásban szenvedő, közepes (IMs) vagy lassú CYP2D6 metabolizálókra (PMs) vonatkozóan. Az eliglusztát alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott (lásd 4.2 és 5.2).

Az eliglusztát CYP2D6, vagy CYP3A inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazása enyhe májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálóknál (EMs) az eliglusztát plazmakoncentrációk további emelkedését okozhatja, a hatás mértéke a gátolt enzim és az inhibitor erősségétől függ.

Egy enyhe CYP2D6 inhibitor, illetve egy erős, közepesen erős vagy gyenge CYP3A inhibitor szedő, enyhe fokú májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálónál megfontolandó a napi egyszeri 84 mg eliglusztát adag (lásd 4.2 és 5.2 pont)

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Nincs, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre végstádiumú vesebetegségben szenvedő, gyors (EMs), közepes (IMs) vagy lassú CYP2D6 metabolizálókra (PMs), valamint enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő, közepes (IMs) vagy lassú CYP2D6 metabolizálókra (PMs) vonatkozóan. Az eliglusztát alkalmazása nem ajánlott ezeknél a betegeknél (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A klinikai válasz ellenőrzése

Néhány korábban kezelésben nem részesült betegnél 9 hónapos kezelést követően kevesebb, mint 20%-os léptérfogat csökkenés (szuboptimális eredmény) mutatkozott (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél ellenőrizni kell a további javulást vagy meg kell fontolni egy alternatív kezelési módot.

A stabil betegségben szenvedő, enzimpótló kezeléssel eliglusztátra átállított betegeknél ellenőrizni kell a betegség progresszióját (pl. 6 hónap után és ezt követő rendszeres ellenőrzéssel) a betegség által érintett minden paramétert a betegség stabilitásának értékeléséhez. Egyes, szuboptimális választ adó betegeknél megfontolandó az enzimpótló terápiára történő visszaállítás vagy egy alternatív kezelési mód.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az eliglusztát elsősorban a CYP2D6 és kisebb mértékben a CYP3A4 által metabolizálódik. A CYP2D6 vagy CYP3A4 aktivitását befolyásoló hatóanyagok egyidejű alkalmazása megváltoztathatja az eliglusztát plazmakoncentrációját. Az eliglusztát *in vitro* P-gp (permeabilis glükoprotein) és CYP2D6 inhibitor. Ezért az eliglusztát P-gp vagy CYP2D6 szubsztrát hatóanyagokkal való együttadása megemelheti ezeknek a hatóanyagoknak a plazmakoncentrációját.

A 4.5 pontban lévő hatóanyagokat tartalmazó lista nem teljes, és tanácsos, hogy a gyógyszert felíró orvos utánanézzon a többi felírt gyógyszer alkalmazási előírásában a lehetséges eliglusztát-gyógyszer kölcsönhatásnak.

Készítmények, amelyek növelhetik az eliglusztát expozíciót

A Cerdelga ellenjavallt erős vagy közepesen erős CYP2D6 inhibitor, erős vagy közepesen erős CYP3A inhibitorral együtt szedő közepes (IM) vagy gyors CYP2D6 metabolizáló (EM) betegeknél, illetve erős CYP3A inhibitor szedő lassú CYP2D6 metabolizálónál (PMs). (lásd 4.3 pont). A Cerdelga alkalmazása ilyen körülmények között jelentősen megemelkedett eliglusztát plazmakoncentrációkat eredményez.

CYP2D6 inhibitorok

Közepes (IM) és gyors CYP2D6 metabolizálók (EMs)

Nem lassú metabolizálónál (non-PMs) a napi kétszer 84 mg eliglusztát ismételt adása után, egy erős CYP2D6 inhibitorral, az ismételten naponta egyszer adott 30 mg paroxetinnel történő egyidejű alkalmazás az eliglusztát C_{\max} értékének 7,3-szeres és az AUC_{0-12} értékének 8,9-szeres növekedését okozta. Közepes (IM) és gyors metabolizálónál (EMs) megfontolandó a napi egyszer 84 mg eliglusztát adása erős CYP2D6 inhibitorral (pl. paroxetin, fluoxetin, kinidin, bupropion) történő együttes alkalmazáskor.

A nem lassú metabolizálónál (non-PMs) naponta kétszer 84 mg eliglusztát adagolás esetében várható, hogy a közepesen erős CYP2D6 inhibitorok (pl. duloxetin, terbinafin, moklobemid, mirabegron, cinakalcet, dronedaron) egyidejű alkalmazása megközelítőleg közel 4-szeresére emelheti az eliglusztát expozíciót. Körültekintően kell eljárni a közepesen erős CYP2D6 inhibitorok esetén közepes (IMs) és gyors metabolizálónál (EMs).

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő, gyors metabolizálók (EMs): lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont.

Súlyos májkárosodásban szenvedő, gyors metabolizálók (EMs): Lásd 4.2 és 4.3 pont.
CYP3A inhibitorok

Közepes (IMs) és gyors metabolizálók (EMs)

Nem lassú metabolizálónál (non-PMs) az ismételten adott napi kétszeri 84 mg adag eliglusztát után ismételten, napi egyszeri 400 mg dózisban adott erős CYP3A inhibitor ketokonazol egyidejű alkalmazása az eliglusztát C_{\max} -értékének 3,8-szeres emelkedését és az AUC_{0-12} -értékének 4,3-szeres emelkedését eredményezte. Hasonló hatások várhatók más erős CYP3A inhibitorok (pl. klaritromicin, ketokonazol, itraconazol, kobicisztát, indinavir, lopinavir, ritonavir, szakvinavir, telaprevir, tipranavir, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin, konivaptan, boceprevir) esetében is. Körültekintően kell eljárni az erős CYP3A inhibitorok esetén közepes és gyors metabolizálónál (IMs és EMs).

A naponta kétszer adott 84 mg eliglusztát adagolás esetében várható, hogy a közepesen erős CYP3A inhibitorok (pl. eritromicin, ciprofloxacín, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fozamprenavir, imatinib, cimetidin) egyidejű alkalmazása körülbelül közel 3-szorosára növeli az eliglusztát expozíciót. Körültekintően kell eljárni a közepesen erős CYP3A inhibitorok esetén közepes és gyors metabolizálónál (IMs és EMs).

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő, gyors metabolizálók (EMs): lásd 4.2 és 4.4 pont.

Közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban szenvedő, gyors metabolizálók (EMs): Lásd 4.2 és 4.3 pont.

Lassú metabolizálók (PMs):

Lassú metabolizálónál (PMs) a naponta egyszer adott eliglusztát esetében várható, hogy erős CYP3A inhibitorok (pl. ketokonazol, klaritromicin, itraconazol, kobicisztát, indinavir, lopinavir, ritonavir, szakvinavir, telaprevir, tipranavir, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin, konivaptan, boceprevir) egyidejű alkalmazása az eliglusztát C_{\max} - és AUC -értékeket 4,3-szeresére és 6,2-szeresére növeli. Erős CYP3A inhibitor alkalmazása lassú metabolizálónál ellenjavallt.

Lassú metabolizálónál (PMs) a naponta egyszer adott eliglusztát esetében várható, hogy közepesen erős CYP3A inhibitorok (pl. eritromicin, ciprofloxacín, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fozamprenavir, imatinib, cimetidin) egyidejű alkalmazása az eliglusztát C_{\max} - és AUC -értékeket 2,4-szeresére, illetve 3,0-szorosára növeli. Közepesen erős CYP3A inhibitor alkalmazása lassú metabolizálónál ellenjavallt.

Óvatosan kell eljárni a gyenge CYP3A inhibitorok (pl. amlodipin, cilosztazol, fluvoxamin, aranygyökér, izoniazid, ranitidin, ranozalin) esetén a lassú metabolizáló betegeknél.

*CYP2D6 inhibitorok CYP3A inhibitorokkal egyidejűleg alkalmazva
Közepes (IMs) és gyors metabolizálók (EMs):*

A nem lassú metabolizálónál (non-PMs) a naponta kétszer 84 mg eliglusztát adagolás esetében várható, hogy egy erős vagy közepesen erős CYP2D6 inhibitor és egy erős, vagy közepesen erős CYP3A inhibitor egyidejű alkalmazása az eliglusztát C_{max} - és AUC-értékeit közel 17-szeresére, illetve 25-szörösére emeli. Egy erős vagy közepesen erős CYP2D6 inhibitor egyidejű alkalmazása egy erős, vagy közepesen erős CYP3A inhibitorral ellenjavallt közepes és gyors metabolizálónál (IMs és EMs).

A grépfrút termékek egy vagy több olyan összetevőt tartalmaznak, amelyek gátolják a CYP3A-t, és növelhetik az eliglusztát plazmakoncentrációját. Kerülni kell a grépfrút vagy grépfrútlé fogyasztását.

Készítmények, amelyek csökkenthetik az eliglusztát expozíciót

Erős CYP3A induktorok

Az ismételten naponta kétszeri 127 mg eliglusztát adása után adott napi egyszeri 600 mg adag rifampicin (erős CYP3A induktor, valamint az efflux transzporter P-gp) egyidejű alkalmazása az eliglusztát expozíció megközelítőleg 85%-os csökkenését eredményezte nem lassú metabolizálónál (non PMs). Nem lassú metabolizálónál (non-PMs) a napi kétszer 84 mg eliglusztát ismételt adása után, az ismételten naponta egyszer adott 600 mg rifampicinnel történő egyidejű alkalmazás az eliglusztát expozíció körülbelül 95%-os csökkenését eredményezte.

Erős CYP3A induktor (pl. rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin és lyukaslevelű orbáncfű) eliglusztáttal való alkalmazása nem ajánlott közepes, gyors és nem lassú metabolizálók esetében.

Készítmények, amelyeknek az eliglusztát megnövelheti az expozícióját

P-gp szubsztrátok

Egy P-gp szubsztrát, a digoxin egyszeri 0,25 mg-os adagja után a naponta kétszer 127 mg adag eliglusztát egyidejű alkalmazása a digoxin C_{max} - és AUC_{las} - értékének 1,7-szeres és 1,5-szeres növekedését okozta, ebben a sorrendben. A P-gp szubsztrát hatóanyagok (pl. digoxin, kolhicin, dabigatran, fenitoin, pravasztatin) alacsonyabb adagjaira lehet szükség.

CYP2D6 szubsztrátok

Egy CYP2D6 szubsztrát a metoprolol, egyszeri 50 mg-os adagja után az ismételten naponta kétszer 127 mg adagban adott eliglusztát egyidejű alkalmazása a metoprolol C_{max} - és AUC-értékének az 1,5-szeres, illetve 2,1-szeres növekedését okozta. A CYP2D6 szubsztrát gyógyszerek esetében alacsonyabb adagra lehet szükség. Ezek közé tartoznak bizonyos antidepresszánsok (triciklusos antidepresszánsok, pl. nortriptilin amitriptilin, imipramin és dezipramin), fenotiazinok, dextrometorfán és atomoxetin.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az eliglusztát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A Cerdelga alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eliglusztát vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok az eliglusztát kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az eliglusztát alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől - figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A herékre gyakorolt hatást és a spermatogenezis reverzibilis gátlását figyelték meg patkányoknál (lásd 5.3 pont). Ezeknek az eredményeknek a jelentősége az embernél nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cerdelga nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Cerdelga teljes mellékhatásprofilja 1400 expozíciós betegév és két pivotális III. fázisú vizsgálat (ENGAGE és ENCORE) elsődleges elemzési és kiterjesztett időszakából, egy 8 évig tartó, hosszú távú II. fázisú (304-es vizsgálat) és egy alátámasztó, III B (EDGE) vizsgálatból származó összesített eredményeken alapul. Ebben a négy vizsgálatban összesen 393, 16-75 éves beteg kapott eliglusztátot 3,5 év medián időszakon (legfeljebb 9,3 évig) keresztül.

A Cerdelga-val leggyakrabban jelentett mellékhatás a dyspepsia volt, a klinikai vizsgálatokban résztvevő betegek megközelítőleg 6%-ánál.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszer-osztály és gyakoriság szerint vannak rangsorolva ([nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)]). A hosszú távú klinikai vizsgálatokból származó, legalább 4 betegnél jelentett mellékhatások az 1. táblázatban láthatók. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszer	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás*, szédülés*, dysgeusia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Palpitatio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Torok irritáció
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Dyspepsia, gyomortáji fájdalom*, hasmenés*, hányinger, székrekedés, hasi fájdalom*, gastrooesophagealis reflux betegség, haspuffadás*, gastritis, dysphagia, hányás*, szájszárazság, flatulentia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Száraz bőr, urticaria*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia, végtag fájdalom*, hátfájás*

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság
--	-----------

* A placebo-kontrollos pivotális vizsgálatban a mellékhatások a placebo esetén ugyanakkora vagy magasabb számban fordultak elő, mint a Cerdelga esetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az eddig megfigyelt legmagasabb eliglusztát plazmakoncentráció egy I. fázisú, egészséges önkénteseken végzett egyetlen dózisú dóziseszkalációs vizsgálatban fordult elő egy olyan vizsgálati alanynál, aki a GD1 betegek számára ajánlott adag körülbelül 21-szeresét vette be. A legmagasabb (a normális terápia során észlelhető képest 59-szer magasabb) plazmakoncentráció időpontjában az alany egyensúlyvesztéssel, alacsony vérnyomással, bradycardiával, hányingerrel és hányással jelentkező kábultságot tapasztalt.

Heveny túladagolás esetén a beteget gondosan meg kell figyelni, és tüneti és szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatornára és az anyagcserére ható egyéb készítmények, a tápcsatorna és anyagcsere különböző gyógyszerei, ATC kód: A16AX10.

Hatásmechanizmus

Az eliglusztát egy erős és specifikus glükoszilceramid-szintáz inhibitor, és GD1-ben szubsztrátredukációs terápiás (substrate reduction therapy = SRT) hatása van. Az SRT célja az, hogy úgy csökkentse a fő szubsztrát, a glükoszilceramid (GL-1) szintézisének a sebességét, hogy az megfeleljen a GD1 betegeknél fennálló károsodott sebességű katabolizmusnak, ezáltal megelőzve a glükoszilceramid felhalmozódását, és enyhítve a klinikai tüneteket.

Farmakodinámiás hatások

A korábban még nem kezelt GD1 betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a betegek többségében a plazma GL-1 szint emelkedett volt, mely a Cerdelga kezelés hatására csökkent. Ezen túlmenően, egy klinikai vizsgálatban, melyet enzimpótló terápiával (enzyme replacement therapy = ERT) stabilizált (azaz, akiknél az ERT kezelés terápiás céljait már a Cerdelga-kezelés megkezdése előtt elérték) GD1 betegekkel végeztek, a betegek többségénél a plazma GL-1 szintek normálisak voltak, és a Cerdelga-kezelés hatására csökkentek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ajánlott adagolási rendek (lásd 4.2 pont) a klinikai vizsgálatok során a közepes és gyors metabolizálónál alkalmazott dózistitrálási rend adatainak PK/PD modellezésén vagy a nem lassú metabolizálók élettani alapú PK adatain alapulnak.

A Cerdelga pivotális vizsgálata korábban még nem kezelt GD1 betegekben – 02507-es (ENGAGE) vizsgálat

A 02507-es vizsgálat egy 40, GD1 betegen végzett randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálat volt. A Cerdelga-csoportban 3 (15%) beteg naponta kétszer kapott 42 mg-os kezdő adag eliglusztátot a 9 hónapos elsődleges elemzési időszak alatt és 17 (85%) beteg kapott a legalacsonyabb plazmakoncentráció alapján fokozatosan a napi kétszer 84 mg-ra emelt adagot.

2. táblázat: A vizsgálat megkezdésétől a 9. hónapig elért változás (elsődleges elemzési időszak) a Cerdelga kezelésben részesült, de korábban nem kezelt GD1 betegeknél a 02507-es vizsgálatban

	Placebo* (n=20) ^a	Cerdelga (n=20) ^a	Különbség (Cerdelga — Placebo) [95% CI]	p-érték ^b
A léptérfogat százalékos változása MN (%) (elsődleges végpont)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
A haemoglobinszint abszolút változása (g/dl) (másodlagos végpont)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
A májtérfogat százalékos változása MN (%) (másodlagos végpont)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Thrombocytaszám százalékos változása (%) (másodlagos végpont)	-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001

MN = multiples of normal [a normál érték többszöröse], CI = confidence interval [konfidencia-intervallum]

^a A vizsgálat megkezdésekor az átlagos léptérfogat 12,5 és 13,9 MN volt a placebo és a Cerdelga csoportokban, ebben a sorrendben, és az átlagos májtérfogat 1,4 MN volt mindkét csoportban. Az átlagos hemoglobinszintek 12,8 és 12,1 g/dl és a trombocytaszám értékek 78,5 és 75,1 x 10⁹/l voltak, ebben a sorrendben.

^b A becslések és a p-értékek az ANCOVA-modellen alapulnak

* A 9. hónap után minden beteg áttért a Cerdelga-ra.

A nyílt elrendezésű, Cerdelga-val folytatott, hosszú távú kezelési időszak (kiterjesztett időszak) során minden, az összes adattal rendelkező olyan betegnél, akik továbbra is kapták a Cerdelga-t, további javulás mutatkozott a teljes kiterjesztett időszak alatt. A 18 hónapos, 30 hónapos és 4,5 éves Cerdelga-kezelést követő, végpontokat illető eredmények (a kiinduláshoz képest) az alábbiak voltak: a haemoglobinszint abszolút változása (g/dl) 1,1 (1,03) [n = 39], 1,4 (0,93) [n = 35] és 1,4 (1,31) [n = 12]; a trombocytaszám átlagos emelkedése (mm³) 58,5% (40,57%) [n = 39], 74,6% (49,57%) [n = 35] és 86,8% (54,20%) [n = 12]; a léptérfogat átlagos csökkenése (MN) 46,5% (9,75%) [n = 38], 54,2% (9,51%) [n = 32] és 65,6% (7,43%) [n = 13]; valamint a májtérfogat átlagos csökkenése (MN) 13,7% (10,65%) [n = 38], 18,5% (11,22%) [n = 32] és 23,4% (10,59%) [n = 13].

Hosszú távú klinikai eredmények a kezelésben korábban még nem részesült GD1 betegeknél – 304-es vizsgálat

A 304-es vizsgálat 26 betegnél Cerdelga-val végzett egykaros, nyílt, multicentrikus vizsgálat volt. Tizenkilenc beteg fejezte be a 4 éves kezelést. Közülük tizenöt (79%) beteg kapott naponta kétszer 84 mg-ra emelt eliglusztát adagot; 4 (21%) beteg pedig továbbra is 42 mg-ot kapott naponta kétszer.

Tizennyolc beteg fejezte be a 8 éves kezelést. Egy betegnél (6%) történt további dózisemelés, naponta kétszer 127 mg-ra. Tizennégy beteg (78%) folytatta a naponta kétszer 84 mg-os Cerdelga kezelést. Három beteg (17%) továbbra is 42 mg-ot kapott naponta kétszer. Tizenhat betegnél történt hatásossági végpont értékelés a 8. évben.

A Cerdelga hatására a szervtérfogatok és a hematológiai paraméterek tartós javulása mutatkozott a 8 éves kezelés alatt (lásd 3. táblázat).

3. táblázat: A vizsgálat megkezdésétől a 8. évig elért változás a 304-es vizsgálatban

	N	Kiindulási érték (átlag)	Változás a kiindulási értékhez képest (átlag)	Standard deviáció
Léptérfogat (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Haemoglobinszint (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Májtérfogat (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Thrombocytaszám ($\times 10^9/l$)	16	67,53	109,8%	114,73

MN = a normál érték többszöröse

A Cerdelga pivotális vizsgálata az ERT-ről átváltó GD1 betegeknél — 02607-es (ENCORE) vizsgálat
A 02607-es vizsgálat a korábban ERT-vel stabilizált 159 betegnél végzett randomizált, nyílt, aktív-kontrollos, non-inferioritási, multicentrikus klinikai vizsgálat volt. A Cerdelga-csoportban 34 (32%) beteg naponta kétszer kapott 84 mg-ra emelt eliglusztát adagot és 51 (48%) beteg kapott naponta kétszer 127 mg-ra emelt adagot a 12 hónapos elsődleges elemzési időszak alatt, 21 (20%) beteg pedig továbbra is 42 mg-ot kapott naponta kétszer.

Minden, ebben a vizsgálatban tesztelt adag összesített adatai alapján a Cerdelga megfelelt az ebben a vizsgálatban meghatározott azon feltételeknek, miszerint nem kevésbé hatásos a beteg stabilitásának a fenntartásában, mint a Cerezyme (imigluceráz). A 12 hónapos kezelés után az elsődleges összetett (a 4. táblázatban szereplő mind a négy elemből álló) végpontot elérő betegek százalékos aránya 84,8% [95% konfidencia intervallum 76,2% - 91,3%] volt a Cerdelga-csoportban a Cerezyme-csoport 93,6%-ához [95% konfidencia intervallum 82,5% - 98,7 %] képest. Azokból a betegekből, akik nem feleltek meg az egyes elemekre vonatkozó stabilitási kritériumoknak, 15-ből 12 Cerdelga-t kapó beteg és 3-ből 3 Cerezyme-t kapó beteg benne maradt a GD1-re érvényes terápiás célérték-tartományokban.

Nem volt klinikailag jelentős különbség a csoportok között a betegség négy egyedi paramétere tekintetében (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: A vizsgálat megkezdésétől a 12. hónapig elért változás (elsődleges elemzési időszak) a Cerdelga-ra váltó GD1 betegeknél a 02607-es vizsgálatban

	Cerezyme (N = 47) ** Átlag [95%-os CI]	Cerdelga (N = 99) Átlag [95%-os CI]
Léptérfogat		
Stabil léptérfogatú betegek százalékos aránya ^{*a}	100%	95,8%
Százalékos változás a léptérfogatban MN (%) [*]	-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
Haemoglobinszint		
Stabil haemoglobinszintű betegek százalékos aránya ^a	100%	94,9%
A haemoglobinszint abszolút változása (g/dl)	0,038 [-0,16, 0,23]	-0,21 [-0,35, -0,07]
Májtérfogat		
Stabil májtérfogatú betegek százalékos aránya ^a	93,6%	96,0%
A májtérfogat százalékos változása MN (%)	3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
Thrombocytaszám		
Stabil thrombocytaszámú betegek százalékos aránya ^a	100%	92,9%
Thrombocytaszám százalékos változása (%)	2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

MN = a normál érték többszöröse, CI = konfidencia-intervallum

* A teljes splenectomián átesett betegek kivételével.

** 52 hét után minden beteg áttért a Cerdelga-kezelésre.

^a A stabilitási kritériumok a vizsgálat megkezdésétől a 12. hónapig bekövetkezett változásokon alapulnak: a haemoglobinszint csökkenés $\leq 1,5$ g/dl, thrombocytaszám $\leq 25\%$ -os csökkenés, májtérfogat $\leq 20\%$ -os növekedés és léptérfogat $\leq 25\%$ -os növekedés.

A teljes betegszám (N) = protokoll szerinti populáció (Per-Protocol Population)

A nyílt elrendezésű, Cerdelga-val folytatott hosszú távú kezelési időszak (kiterjesztett időszak) alatt az összetett stabilitási végpontot elérő, az összes adattal rendelkező betegek százalékos aránya 2 év után 84,6% (n = 136), 3 év után 84,4% (n = 109) és 4 év után 91,1% (n = 45) volt. A kiterjesztett időszak abbahagyása többségében a forgalomban lévő készítményre való áttérés miatt történt a 3. évtől kezdve. A betegség egyedi paraméterei - a léptérfogat, a májtérfogat, a haemoglobinszintek és a trombocytaszám a 4 év során stabilak maradtak (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: A 12. hónaptól (elsődleges elemzési időszak) a 48. hónapig tartó változások GD1 betegekénél a Cerdelga-val folytatott hosszú távú kezelés alatt a 02607-es vizsgálatban

	2 év		3 év		4 év	
	Cerezyme /Cerdelga ^a Átlag [95%-os CI]	Cerdelga ^b Átlag [95%-os CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Átlag [95%-os CI]	Cerdelga ^b Átlag [95%-os CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Átlag [95%-os CI]	Cerdelga ^b Átlag [95%-os CI]
A betegek száma az év kezdetén (N)	51	101	46	98	42	96
A betegek száma az év végén (N)	46	98	42	96	21	44
Betegek száma, akiknél rendelkezésre állnak az adatok (N)	39	97	16	93	3	42
Léptérfogat						
Stabil léptérfogatú betegek (%) [*]	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]
Léptérfogat változás 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]
Haemoglobinszint						
Stabil haemoglobinszintű betegek (%)	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]
Haemoglobinszint változása a kiindulási értékhez képest (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]
Májtérfogat						
Stabil májtérfogatú betegek (%)	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]
Májtérfogat változás a kiindulási értékhez képest 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]
Thrombocytaszám						
Stabil thrombocytaszámú betegek (%)	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]
Thrombocytaszám változás (%)	-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]
Kompozit stabilitási végpont						
Cerdelga-kezelés mellett stabil állapotú betegek (%)	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 = a normálérték többszöröse, CI = konfidencia intervallum

^{*} A teljes splenectomián átesett betegek kivételével.

a Cerezyme/Cerdelga - Eredetileg Cerezyme-kezelésre randomizált betegek

b Cerdelga - Eredetileg Cerdelga-kezelésre randomizált betegek

Klinikai tapasztalatok CYP2D6 lassú metabolizálók (PMs) és ultragyors metabolizálók (URMs) esetében

Kevés tapasztalat áll rendelkezésre olyan betegek Cerdelga-kezelésével kapcsolatban, akik lassú vagy ultragyors metabolizálók. A három klinikai vizsgálat elsődleges elemzési időszakában összesen 5 lassú metabolizálót (PMs) és 5 ultragyors metabolizálót (USMs) kezeltek Cerdelga-val. Minden lassú metabolizáló 42 mg eliglusztátot kapott naponta kétszer, és közülük négy (80%) adott megfelelő klinikai választ. Az ultragyors metabolizálók (URMs) nagyobbik része (80%) 127 mg-ra emelt eliglusztát adagot kapott naponta kétszer, akik közül mindenki megfelelő klinikai választ adott. Az egyetlen ultragyors metabolizáló, aki naponta kétszer 84 mg eliglusztátot kapott, nem adott megfelelő klinikai választ.

Lassú metabolizáló betegeknél naponta egyszer adott 84 mg eliglusztát esetén az előzetesen várható expozíció, hasonló a CYP2D6 közepes metabolizálóknál (IMs) naponta kétszer adott 84 mg eliglusztát esetében megfigyelt expozícióhoz. Az ultragyors metabolizáló betegek nem érhetnek el megfelelő koncentrációt a terápiás hatás kiváltásához. Nem adható adagolási javaslat ultragyors metabolizálók részére.

A csontrendszer patológiájára gyakorolt hatások

9 hónapos kezelést követően, a 02507-es vizsgálatban, (az ágyéki gerincszakaszban és a combcsontban MRI-vel értékelt) csontvelő terheléses (Bone Marrow Burden = BMB) összpontszámmal meghatározott csontvelő Gaucher sejt-infiltráció a Cerdelga-val kezelt betegeknél (n = 19) átlagosan 1,1 ponttal csökkent a placebo-kezelést kapó betegekhez képest, akiknél nem volt változás (n = 20). Öt Cerdelga-val kezelt beteg (26%) ért el egy legalább 2 pontos BMB összpontszám csökkenést.

A BMB összpontszám 18 hónapos és 30 hónapos kezelés után átlag 2,2 ponttal (n = 18), illetve 2,7 ponttal (n = 15) csökkent az eredetileg Cerdelga-kezelésre randomizált betegek esetében, az eredetileg placebo-kezelésre randomizált betegeknél észlelt átlag 1 pontos (n = 20), illetve 0,8 pontos (n = 16) csökkenéshez képest.

A nyílt elrendezésű kiterjesztett időszakban folytatott 18 hónapos Cerdelga-kezelés után az ágyéki gerincszakasz csont ásványianyag-sűrűség (bone mineral density = BMD) átlagos (SD) T-pontszáma a kiindulási -1,14-ről (1,0118) (n = 34) a normális határértéken belüli -0,918-re (1,1601) (n = 33) nőtt. 30 hónapos és 4,5 éves kezelést követően a T-pontszám tovább emelkedett -0,722-re (1,1250) (n = 27) illetve -0,533-re (0,8031) (n = 9).

A 304-es vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a csontrendszeri javulás továbbra is fennáll, vagy tovább javul a legalább 8 éves Cerdelga-kezelés alatt.

A 02607-es vizsgálatban a Cerdelga-val kezelt betegeknél az ágyéki gerincszakasz és a combcsont BMD T- és Z-pontszámai maximum 4 évig a normál határértékeken belül maradtak.

Elektrokardiográfiás értékelése

Legfeljebb 675 mg-os egyszeri adagoknál nem figyelték meg az eliglusztát klinikailag jelentős, QTc megnyújtó hatását.

A Fridericia-korrektcióval a szívfrekvencia alapján korrigált QT-intervallumot (Heart-rate corrected QT interval using Fridericia's correction = QTcF) randomizált placebo- és aktív (moxifloxacin 400 mg) kontrolllos, keresztezett, egyszeri adagolós vizsgálatban értékelték 47 egészséges alanyon. Ebben a kis hatások kimutatására is bizonyítottan alkalmas vizsgálatban az egyoldalú 95%-os konfidencia intervallum felső határértéke, a legnagyobb, a placebohoz igazított, kiindulási értékhez korrigált QTcF esetén az engedélyezési küszöbértéket jelentő 10 msec alatt volt.

Bár nem észleltek nyilvánvaló hatást a szívfrekvenciában, koncentrációval kapcsolatos emelkedéseket figyeltek meg a kiindulástól számított, placebóra korrigált változás esetén a PR-, QRS-és QTc-intervallumokban. A PK/PD modellek alapján a várható humán C_{max} koncentráció 11-szeresének

megfelelő eliglusztát plazmakoncentrációk várhatóan a PR-, QRS- és QTcF-intervallumok átlagos (a 95%-os konfidencia intervallum felső határértéke), sorrendben 18,8 (20,4), 6,2 (7,1), és 12,3 (14,2) msec-os megnyúlását okozzák.

Idősek

Korlátozott számú 65 éves (n=10) vagy idősebb beteget vontak be klinikai vizsgálatokba. Nem találtak szignifikáns különbséget az idős betegek és a fiatalabb betegek hatásossági és biztonságossági profilja között.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a 2-es típusú Gaucher-kórban szenvedő gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Cerdelga vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség az 1-es és 3-as típusú Gaucher kórban szenvedő gyermekek esetén a 24 hónapostól legfeljebb 18 évesig terjedő korosztálynál halasztást engedélyez a Cerdelga vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A maximális plazmakoncentráció eléréséig eltelt medián idő az adagolás után 1,5–6 óra, alacsony orális biohasznosulással (< 5%) a jelentős „*first-pass*” metabolizmus miatt. Az eliglusztát a P-gp efflux transzporter szubsztrátja. A tápláléknak nincs klinikailag jelentős hatása az eliglusztát farmakokinetikájára. A nem lassú metabolizálónál (non-PMs) 84 mg eliglusztát napi kétszeri és a lassú metabolizálónál (PMs) a napi egyszeri 84 mg eliglusztát ismételt adagolását követően a dinamikus egyensúlyi állapot 4 nap alatt alakult ki, 3-szoros vagy annál kisebb akkumulációs arány mellett.

Eloszlás

Az eliglusztát mérsékelten (76–83%) kötődik a humán plazmafehérjékhez, és főleg a plazmában oszlik el. Intravénás beadást követően az eloszlási térfogat 816 l, ez a humán szövetekben történő nagyfokú eloszlásra utal. Nem-klinikai vizsgálatok kimutatták az eliglusztát szövetekben történő nagyfokú eloszlását, beleértve a csontvelőt is.

Biotranszformáció

Az eliglusztát jelentős mértékben, magas clearance-szel metabolizálódik, elsősorban a CYP2D6, kisebb mértékben a CYP3A4 útján. Az eliglusztát elsődleges metabolikus útjai magukban foglalják az oktanoil-rész, majd ezt követően a 2,3-dihidro-β-1,4-benzodioxán rész szekvenciális oxidációját, vagy a két út számos oxidált metabolitot eredményező kombinációját.

Elimináció

Szájon át történő alkalmazás után a beadott dózis nagyobb része (41,8%) a vizeletben és a székletben (51,4%) választódik ki, főként metabolitok formájában. Intravénás beadást követően az eliglusztát teljes test clearance-e 86 l/h volt. Naponta kétszer 84 mg eliglusztát szájon át történő ismételt alkalmazása után az eliglusztát eliminációs felezési ideje körülbelül 4-7 óra a nem lassú metabolizálónál (non-PMs) és 9 óra a lassú metabolizálónál.

Egyes meghatározott csoportok jellemzői

CYP2D6 fenotípus

Populációs farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy a genotípuson alapuló CYP2D6 által előre jelzett fenotípus a farmakokinetikai variabilitást befolyásoló legfontosabb tényező. Az előre jelzett lassú CYP2D6 metabolizáló fenotípusú egyéneknél (a népesség kb. 5–10%-a) magasabb eliglusztát koncentrációk fordulnak elő, mint a közepes vagy gyors CYP2D6 metabolizálóknál.

Nem, testsúly, életkor és rassz

A populációs farmakokinetikai elemzések alapján a nem, a testsúly, az életkor és a rassz korlátozott vagy semmilyen hatással nem volt az eliglusztát farmakokinetikájára.

Májkárosodás:

Az enyhe és közepes fokú májkárosodás hatásait egy egy dózisú I. fázisú vizsgálatban értékelték. Egyszeri 84 mg-os adag bevétele után, az enyhe májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálóknál az eliglusztát C_{max} -értéke 1,2-szer és az AUC-értéke 1,2-szer, közepes fokú májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálóknál pedig a C_{max} -értéke 2,8-szer és az AUC-értéke 5,2-szer volt magasabb az egészséges, gyors CYP2D6 metabolizálókhoz (EMs) képest.

A Cerdelga ismételt, naponta kétszer 84 mg-os adagját követően a C_{max} és AUC_{0-12} -értékek előreláthatóan 2,4-szer és 2,9-szer magasabbak az enyhe májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálóknál (EMs), illetve 6,4-szer és 8,9-szer magasabbak a közepes fokú májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálóknál (EMs) az egészséges, gyors CYP2D6 metabolizálókhoz (EMs) képest.

A Cerdelga ismételt, naponta kétszer 84 mg-os adagját követően a C_{max} és AUC_{0-24} -értékek előreláthatóan 3,1-szer és 3,2-szer magasabbak közepes fokú májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálóknál (EMs) az egészséges, naponta kétszer 84 mg Cerdelga-t kapó, gyors CYP2D6 metabolizálókhoz (EMs) képest.

Enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő, közepes (IMs) és lassú CYP2D6 metabolizálóknál (PMs) a dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai expozíció az egyszeri adagolásra vonatkozó, hiányzó vagy korlátozott mennyiségű adat miatt nem jósolható meg előre. A súlyos májkárosodás hatását semelyik CYP2D6 fenotípusú személynél nem vizsgálták (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Vesekárosodás:

A súlyos vesekárosodás hatását egy egy dózisú, I. fázisú vizsgálatban értékelték. Egyszeri 84 mg-os adag bevétele után az eliglusztát C_{max} - és AUC-értéke súlyos vesekárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálóknál (EMs) és az egészséges, gyors CYP2D6 metabolizálóknál (EMs) hasonlóak voltak.

Nincs, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek és súlyos vesekárosodásban szenvedő, közepes (IMs) vagy lassú CYP2D6 metabolizálókra (PMs) vonatkozóan (lásd 4.2 és 4.4 pont)

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxikológiai vizsgálatokban az eliglusztát legfontosabb célszervei az emésztőrendszer, a nyirokszervek, csak patkány esetében a máj, és csak a hím patkányoknál a reprodukív rendszer. A toxikológiai vizsgálatokban az eliglusztát hatásai reverzibilisek voltak, és nem bizonyítottak késleltetett vagy ismétlődő toxicitást. A patkányokon és kutyákon elvégzett krónikus vizsgálatokban a biztonságossági tartomány a 8-15-szörös volt a teljes plazmaexpozícióval és 1-2-szeres a kötetlen (szabad frakciójú) plazmaexpozícióval számolva.

Az eliglusztátnak nem volt a központi idegrendszerre vagy a légzésfunkciókra gyakorolt hatása. Nem-klinikai vizsgálatokban koncentráció-függő kardiális hatásokat figyeltek meg: humán szív ioncsatornák, beleértve a kálium-, a nátrium és a kalcium ioncsatornák gátlását a várható humán C_{max} koncentráció ≥ 7 -szerese mellett; a nátrium ioncsatornán közvetített hatásokat egy kutya Purkinje-

rostokon végzett *ex vivo* elektrofiziológiai vizsgálatban (a várható humán nem kötött plazma C_{max} -érték 2-szeresét); és a QRS- és PR-intervallumok megnyúlását érzéstelenített kutyákon végzett telemetriás és szív ingerületvezetési vizsgálatokban, ahol a hatások a várható humán teljes plazma C_{max} koncentráció 14-szeresénél, vagy a várható nem kötött plazma C_{max} -értékének 2-szeresénél jelentkeztek.

Hagyományos genotoxicitási vizsgálatok során az eliglusztát nem volt mutagén, és nem mutatott semmilyen karcinogén hatást az egereken és patkányokon végzett szabványos élettartamú biológiai vizsgálatokban. A karcinogenitási vizsgálatokban mért expozíció egerekben körülbelül 4-szer, patkányokban pedig körülbelül 3-szor nagyobb volt az eliglusztát humán átlagos várható teljes plazmaexpozíciójánál, viszont kisebb volt a szabad plazmaexpozíciójához képest.

Érett hím patkányoknál a szisztémás, nem toxikus adagok mellett nem figyeltek meg a sperma paraméterekre kifejtett hatást. A spermatogenezis reverzibilis gátlása volt megfigyelhető patkányoknál az AUC alapján várható humán expozíció 10-szeresénél, egy szisztémásan toxikus adag mellett. Patkányon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a spermaképző epithelium degenerációja és a herék szegmentális hypoplasiája volt kimutatható az AUC alapján várható humán expozíció 10-szeresénél.

Patkányoknál kimutatták, hogy az eliglusztát és metabolitjai átjutnak a placentán. Az adagolás után 2 és 24 órával a magzati szövetben az izotóppal jelzett adag 0,034 illetve 0,013%-át mutatták ki.

Patkányoknál az anyaállatra toxikus adagoknál, a magzatoknál nagyobb gyakorisággal fordultak elő kítágult agykamrák, abnormális számú bordák vagy ágyéki csigolyák, és sok csont gyengén csontosodott. Patkányoknál és nyulaknál az embrio-foetalis fejlődést a klinikailag releváns expozíció nem befolyásolta (az AUC alapján).

Egy patkányokon végzett laktációs vizsgálat kimutatta, hogy az adagolást követő 24 óra után az izotóppal jelzett adag 0,23%-a átjutott az utódokba, jelezve az eliglusztát és/vagy rokonvegyületeinek tejbe való kiválasztódását.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma:

Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Hipromellóz
Glicerin-dibehenát

Kapszulahéj:

Zselatin
Kálium-alumínium-szilikát (E555)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Indigókármin (E132)

Jelölőfesték:

Sellak máz
Fekete vas-oxid (E172)
Propilén-glikol
Tömény ammóniaoldat

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PETG/COC.PETG/PCTFE-alumínium buborékcsomagolás

Minden buborékcsomagolás levél 14 kemény kapszulát tartalmaz.

Minden doboz 14, 56 vagy 196 kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/974/001 56 kapszula

EU/1/14/974/002 196 kapszula

EU/1/14/974/003 14 kapszula

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. január 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. december 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSURs)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv (Risk management plan, RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Cerdelga forgalomba hozatala előtt, a forgalomba hozatali engedély tulajdonosának mindegyik tagállamban egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatóságokkal az edukációs program formáját és tartalmát, beleértve a kommunikációs eszközöket, a disztribúció módjait, és a program bármely egyéb aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a Cerdelga forgalomban van, a gyógyszert felírók számára készült útmutatóval lát el minden egészségügyi szakembert, aki várhatóan rendelni fogja a Cerdelga-t.

A gyógyszert felírók számára készült útmutatónak a következő kulcsfontosságú üzeneteket kell tartalmaznia:

- A Cerdelga 1-es típusú Gaucher-kórban (Gaucher disease type 1=GD1) szenvedő felnőtt betegek hosszú távú kezelésére javallott.
- A Cerdelga-kezelés megkezdése előtt a beteget CYP2D6 szempontjából genotipizálni kell, hogy meghatározzák a CYP2D6 metabolizáló státuszát. A Cerdelga lassú (poor metabolisers=PMs), közepes (intermediate metabolisers= IMs) vagy gyors (extensive metabolisers= EMs) CYP2D6 metabolizáló betegek számára javallott.
- A javasolt dózis 84 mg eliglusztát naponta kétszer közepes (IMs) és gyors CYP2D6 metabolizálók esetén. A lassú CYP2D6 metabolizálóknak (PMs) naponta egyszer 84 mg eliglusztát javasolt.
- A beteget tájékoztatni kell arról, hogy kerülni kell a grépfrút vagy grépfrútlé fogyasztását.
- Az eliglusztát ellenjavallt egy erős vagy közepesen erős CYP2D6 inhibitorral, egy erős vagy közepesen erős CYP3A inhibitorral együtt szedő közepes (IM) vagy gyors CYP2D6 metabolizáló (EM) betegeknél. Az eliglusztát szintén ellenjavallt egy erős CYP3A inhibitorral szedő lassú CYP2D6 metabolizálók (PMs) esetén. A Cerdelga ilyen körülmények között történő alkalmazása jelentősen emelkedett eliglusztát plazmakoncentrációkat eredményez. Ez enyhe PR-, QRS- és QTc-intervallum növekedést okozhat.
- A Cerdelga erős CYP3A induktorokkal való együttadása jelentősen csökkenti az eliglusztát expozíciót, amely csökkentheti az eliglusztát terápiás hatásosságát; emiatt egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. Közepesen erős CYP3A inhibitor eliglusztáttal való együttadása nem javasolt lassú metabolizálóknál (PMs).
- Megfontolandó a napi egyszeri 84 mg eliglusztát adag, ha egyidejűleg erős CYP2D6 inhibitorral alkalmaznak közepes metabolizálóknál (IMs) és gyors metabolizálóknál (EMs).
- Óvatosan kell eljárni közepesen erős CYP2D6 inhibitorok alkalmazásakor közepes metabolizálók (IMs) és gyors metabolizálók (EMs) esetében. Óvatosan kell eljárni erős vagy közepesen erős CYP3A inhibitorok alkalmazásakor közepes metabolizálóknál (IMs) és gyors metabolizálóknál (EMs). Óvatosan kell eljárni gyenge CYP3A inhibitorok alkalmazásakor lassú metabolizálóknál (PMs).
- Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálóknál (EMs) a Cerdelga ellenjavallt. Erős vagy közepesen erős CYP2D6 inhibitorral szedő, enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálóknál (EMs) a Cerdelga ellenjavallt.
- Egy enyhe CYP2D6 inhibitorral, illetve egy erős, közepesen erős vagy gyenge CYP3A inhibitorral szedő, enyhe fokú májkárosodásban szenvedő, gyors CYP2D6 metabolizálóknál megfontolandó a napi egyszeri 84 mg eliglusztát adag.
- Bármilyen fokú májkárosodásban szenvedő, közepes (IMs) vagy lassú CYP2D6 metabolizálóknál (PMs) a Cerdelga nem javasolt.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a Cerdelga forgalomban van, minden beteget, akinek felírják a Cerdelga-t Betegfigyelmeztető kártyával lát el. A Betegfigyelmeztető kártyának a következő kulcsfontosságú üzeneteket kell tartalmaznia:

Egészségügyi szakembereknek szóló információk:

- Ez a beteg eliglusztátot szed (Cerdelga) 1-típusú Gaucher-kór kezelésére.
- Az eliglusztát nem alkalmazható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek hatással vannak az eliglusztát metabolizmusában szerepet játszó májenzimekre. Ezen kívül a beteg máj-, vagy veseműködése hatással lehet az eliglusztát metabolizmusára.
- Az ilyen készítményekkel történő együttes alkalmazás, vagy a májkárosodásban vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazás csökkentheti az eliglusztát hatását, vagy akár megemelheti az eliglusztát szintjét a beteg vérében.

Betegeknek szóló információk:

- Mindig konzultáljon kezelőorvosával, aki felírta az eliglusztátot, mielőtt más gyógyszereket kezd szedni.
 - Ne fogyasszon grépfrút termékeket.
- **Forgalomba hozatal követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Annak érdekében, hogy értékeljék az eliglusztát hosszú távú biztonságosságát az azoknál a betegeknél, akiknek eliglusztátot írtak fel, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egy al-nyilvántartást kell létrehoznia az ICGG Gaucher nyilvántartásban (International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry), hogy a jóváhagyott protokollnak megfelelően gyűjtse a gyógyszerbiztonsági adatokat.	Az al-nyilvántartásból származó jelentéseket az egyes gyógyszerbiztonsági jelentésekkel együtt kell benyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cerdelga 84 mg kemény kapszula
eliglusztát

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

84 mg eliglusztátot tartalmaz kapszulánként (tartarát formájában)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 kemény kapszula
56 kemény kapszula
196 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTŰNTETETT INFORMÁCIÓK

Cerdelga

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS EGYENKÉNTI BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ: BORÍTÓ TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cerdelga 84 mg kemény kapszula
eliglusztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

84 mg eliglusztátot tartalmaz kapszulánként (tartarát formájában)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

Nyomja le az 1-esnél és eközben húzza a 2-esnél.



6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Cerdelga

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS / LEVÉL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cerdelga 84 mg kemény kapszula
eliglusztát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Genzyme Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Cerdelga 84 mg kemény kapszula eliglusztát

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cerdelga és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cerdelga szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Cerdelga-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cerdelga-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Cerdelga és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cerdelga hatóanyaga az eliglusztát, ami az 1-es típusú Gaucher-kórban szenvedő felnőtt betegek hosszú távú kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Az 1-es típusú Gaucher-kór egy ritka, öröklött betegség, amelyben a glükoszilceramid nevű anyagot a szervezete nem bontja le hatékonyan. Ennek eredményeképpen a glükoszilceramid felhalmozódik a lépében, májában és a csontjaiban. A felhalmozódás megakadályozza e szervek megfelelő működését. A Cerdelga az eliglusztát hatóanyagot tartalmazza, amely csökkenti a glükoszilceramid képződését, és ezáltal megakadályozza a felhalmozódást. Ez pedig segíti az érintett szerveket, hogy jobban működjenek.

Az emberek szervezete eltérő sebességgel bontja le ezt a gyógyszert. Ennek eredményeként a vérben betegenként eltérő lehet a gyógyszer mennyisége, amely azt befolyásolja, hogy a beteg hogyan fog reagálni. A Cerdelga alkalmazása olyan betegeknél javasolt, akiknek a szervezete normális sebességgel bontja le ezt a gyógyszert (úgy ismert, mint közepes és gyors metabolizálók) vagy lassú sebességgel (lassú metabolizálók néven ismertek). Kezelőorvosa a gyógyszer szedésének megkezdése előtt egy egyszerű laboratóriumi vizsgálattal meghatározza, hogy a Cerdelga adható-e Önnek.

Az 1-es típusú Gaucher-kór élethosszig tartó betegség, és a gyógyszert az kezelőorvosa által rendelt módon folyamatosan kell szednie a gyógyszer hatásának maximális kihasználása érdekében.

2. Tudnivalók a Cerdelga szedése előtt

Ne szedje a Cerdelga-t

- Ha allergiás az eliglusztátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön közepes vagy gyors metabolizáló, és erős vagy közepesen erős hatású CYP3A gátlókkal (például eritromicinnel és itraconazollal) együtt alkalmazott erős vagy közepesen erős CYP2D6 gátló gyógyszereket szed (például kinidint és terbinafint). Ezeknek a gyógyszereknek a kombinációja szervezete Cerdelga-lebontó képességét befolyásolja és ez magasabb hatóanyagszintet okozhat a vérben (a bővebb gyógyszerlistát lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Cerdelga” pontban).
- Ha Ön lassú metabolizáló és erős hatású CYP3A gátlóként ismert gyógyszereket szed (például itraconazol). Ezek a gyógyszerek szervezete Cerdelga-lebontó képességét befolyásolják és ez magasabb hatóanyagszintet okozhat a vérben (a bővebb gyógyszerlistát lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Cerdelga” pontban).
- Ha Ön gyors metabolizáló, és súlyos fokban csökkent a májműködése.
- Ha Ön gyors metabolizáló, és enyhe vagy közepes fokban csökkent a májműködése, mialatt erős vagy közepesen erős CYP2D6 gátlót szed.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Cerdelga szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön(nek):

- az „Egyéb gyógyszerek és a Cerdelga” pontban felsorolt bármelyik gyógyszerrel végzett kezelés alatt áll, vagy ilyen kezelést kezdenének Önnél,
- szívrohama vagy szívelégtelensége volt.
- alacsony a pulzusszáma.
- szívritmuszavara vagy szabálytalan szívverése van, beleértve a hosszú QT szindrómának nevezett szívbetegséget.
- bármilyen más szívproblémája van
- bármilyen (általában a szabálytalan szívverés kezelésére használt) szívritmuszavar elleni (antiaritmiás) gyógyszert szed, például kinidint, amiodaront vagy szotalolt.
- gyors metabolizáló, és közepes fokban csökkent a májműködése.
- közepes vagy lassú metabolizáló, és bármilyen fokban csökkent a májműködése.
- közepes vagy lassú metabolizáló, és csökkent a veseműködése.
- végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő beteg.

Gyermekek és serdülők

A Cerdelga-val nem végeztek vizsgálatokat gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél. Ez a gyógyszer nem adható gyermekeknek és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Cerdelga

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Cerdelga-val együtt alkalmazva és egymással kombinálva nem szedhető gyógyszerek

A Cerdelga-t nem szabad együtt alkalmazni bizonyos típusú gyógyszerekkel. Ezek a gyógyszerek szervezete Cerdelga lebontó képességét befolyásolhatják, és ez a hatóanyag magasabb szintjét okozhatja a vérben. Ezek a gyógyszerek erős vagy közepesen erős hatású CYP2D6 gátlóként és erős, vagy közepesen erős hatású CYP3A gátlóként ismertek. Számos gyógyszer tartozik ezek közé a gyógyszerek közé, és attól függően, hogy az Ön szervezete hogyan bontja le a Cerdelga-t a hatások egyénenként eltérőek lehetnek. Beszéljen kezelőorvosával ezekről a gyógyszerekről, mielőtt elkezdené szedni a Cerdelga-t. Annak alapján, hogy az Ön szervezete milyen gyorsan bontja le az eliglusztátot, orvosa fogja meghatározni, mely gyógyszereket szedheti.

A gyógyszerek, amelyek megemelik a Cerdelga szintjét a vérben:

- paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin, duloxetin, bupropion, moklobemid — **antidepresszánsok** (a depresszió kezelésére alkalmazzák)
- dronedaron, kinidin, verapamil — **antiaritmiás gyógyszerek** (a szívritmuszavarok kezelésére használják)
- ciprofloxacín, klaritromicin, eritromicin, telitromicin — **antibiotikumok** (a fertőzések kezelésére használják)
- terbinafin, itraconazol, flukonazol, pozakonazol, vorikonazol — **gombaellenes szerek** (gombás fertőzések kezelésére használják)
- mirabegron — hiperaktív hólyagműködés kezelésére használják
- cinacalcet — **kalcimimetikum** (bizonyos dialízissel kezelt betegeknél és meghatározott rákos megbetegedéseknél használják)
- atazanavir, darunavir, fozamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, szakvinavir, tipranavir — **vírusellenes (antiretrovirális szer)** (HIV kezelésre használják)
- kobisztát – az antiretrovirális szerek hatásának javítására használják (HIV kezelésére használják)
- aprepitant — **hányáscsillapító** (hányás csillapítására használják)
- díltiazem — **vérnyomáscsökkentő** (a véráramlás növelésére, és a pulzusszám csökkentésére használják)
- konivaptán — **vízajtó** (a vér alacsony nátriumszintjének az emelésére használják)
- boceprevir, telaprevir – **antivirális szer** (hepatitisz C fertőzés kezelésére használják)
- imatinib – **rákellenes szer** (rák kezelésére használják)
- amlopidin, ranolazin – szív eredetű, szorító mellkasi fájdalom (angina pectorisz) kezelésére használják
- cilosztazol – a lábakban az elégtelen vérrellátás okozta, járáskor fellépő fájdalomhoz hasonló görcs kezelésére használják
- izoniazid – tüdőbaj kezelésére használják
- cimetidin, ranitidin – **gyomorsavlekötők** (emésztési zavarok kezelésére használják)
- aranygyökér– (*Hydrastis canadensis* néven is ismert) recept nélkül kapható gyógynövénykészítmény, emésztés segítésére használják

A gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a Cerdelga szintjét a vérben:

- rifampicin, rifabutin — **antibiotikumok** (fertőzések kezelésére használják)
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin — **antiepileptikumok** (epilepszia és görcsök kezelésére használják)
- Közönséges orbáncfű — (más néven *Hypericum perforatum*) egy vény nélkül kapható gyógynövénykészítmény, **depresszió** és más betegségek kezelésére használják

A Cerdelga a következő típusú gyógyszerek mennyiségét növelheti meg a vérben:

- dabigatran — **antikoaguláns** (a vér hígítására használják)
- fenitoin — **antiepileptikum** (epilepszia és görcsök kezelésére használják)
- nortriptilin, amitriptilin, imipramin, dezipramin — **antidepresszánsok** (a depresszió kezelésére használják)
- fenotiazinok — **antipszichotikumok** (a skizofrénia és pszichózis kezelésére használják)
- digoxin — **szívelégtelenség és a pitvarfibrilláció** kezelésére használják
- kolhicin — **köszvény** kezelésére használják
- metoprolol — **a pulzusszám és/vagy a vérnyomást csökkentésére** használják
- dextrometorfán — **köhögés elleni gyógyszer**
- atomoxetin — **figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar (attention deficit hyperactivity disorder= ADHD)** kezelésére használják
- pravasztatin — **koleszterinszint csökkentésére és a szívbetegségek kialakulásának megelőzésére** használják

A Cerdelga egyidejű bevétele étellel és itallal

Kerülje a grépfrút vagy grépfrútlé fogyasztását, mivel ez emelheti a vérben a Cerdelga szintjét.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, tájékoztassa kezelőorvosát, aki megbeszéli Önnel, hogy szedheti-e a gyógyszert a terhessége során.

Az ebben a gyógyszerben található hatóanyagról kimutatták, hogy nyomokban átjut az állati anyatejbe. A gyógyszerrel végzett kezelés idején a szoptatás nem javasolt. Tájékoztassa orvosát, ha szoptat.

Szokásos adagolás esetén nincs ismert hatása a termékenységre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cerdelga nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Cerdelga laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Cerdelga-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön közepes vagy gyors metabolizáló:

A 84 mg-os kapszulát egészben nyelje le vízzel naponta kétszer. Bevehető étellel, vagy anélkül is. Szedjen be egy kapszulát reggel és egyet este.

Ha Ön lassú metabolizáló:

A 84 mg-os kapszulát egészben nyelje le vízzel naponta egyszer. Bevehető étellel, vagy anélkül is. Minden nap ugyanabban az időpontban vegyen be egy kapszulát.

Ne nyissa fel, ne törje össze, ne oldja fel vagy rágja össze a kapszulát lenyelés előtt. Ha nem tudja egészben lenyelni a kapszulát, akkor tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Folyamatosan mindennap szedje a Cerdelga-t, amíg az orvosa ezt javasolja.

Hogyan húzza ki a buborécsomagolást/levelet a borítóból

A borítót a hüvelykujjával és mutatóujjával összeszorítva az egyik végén (1) finoman húzza ki a buborécsomagolást/levelet a borító kinyitásához (2).



Ha az előírtnál több Cerdelga-t vett be

Ha az előírtnál több kapszulát vett be, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához. Szédülést tapasztalhat, amely egyensúlyvesztéssel, alacsony pulzusszámmal, hányingerrel, hányással és szédülékenységgel jelentkezik.

Ha elfelejtette bevenni a Cerdelga-t

A szokásos időpontban szedje be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Cerdelga szedését

Ne hagyja abba a Cerdelga szedését anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakori (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Fejfájás
- Szédülés
- Az ízérzés zavara (diszgeúzia)
- Szívdobogás
- Torok irritáció
- Gyomorégés (diszpepszia)
- Hányinger
- Hasmenés
- Székrekedés
- Hasfájás
- Gyomorfájás (felhasi fájdalom)
- Savas reflux betegség (Gasztroözofageális betegség)
- Szélgörcs (haspuffadás)
- Gyomorhurut (gasztritisz)
- Nyelési nehézség (diszfágia)
- Hányás
- Szájszárazság
- Bélgázosság (flatulencia)
- Száraz bőr
- Csalánkiütés (urtikária)
- Ízületi fájdalom (artralgia)
- Kar-, láb- vagy hátfájás
- Fáradtság (kimerültség)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cerdelga-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a borítón és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cerdelga

- A készítmény hatóanyaga az eliglusztát (tartarát formájában). 84 mg eliglusztátot tartalmaz kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
 - A kapszulában: mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát (lásd 2. pont: „A Cerdelga laktózt tartalmaz”), hipromellóz és glicerin-dibehenát.
 - A kapszulahéjban: zselatin, kálium-alumínium-szilikát (E555), titán-dioxid (E171), sárga vasoxid (E172) és indigókármin (E132).
 - A jelölőfestékben: sellak máz, fekete vasoxid (E172), propilén-glikol és tömény ammóniaoldat.

Milyen a Cerdelga külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Cerdelga kapszulák felső része átlátszatlan gyöngyház-kékeszöld, alsó része átlátszatlan gyöngyház-fehér, a kapszulán fekete „GZ02” jelzéssel.

Csomagolási méret 14 kemény kapszula 1 db buborékcsoomagolás levélben, 56 kemény kapszula 4 db, egyenként 14 kapszulát tartalmazó buborékcsoomagolás levélben vagy 196 kemény kapszula 14 db, egyenként 14 kapszulát tartalmazó buborékcsoomagolás levélben.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Genzyme Europe BV
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia

Gyártó

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.