

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Cerdelga 84 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 84,4 mg af eliglustati (sem tartrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hylki inniheldur 106 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hylki með perlublágrænu ógegnsæju loki og perluhvítum, ógagnsæjum botni með „GZ02“ prentað með svörtu á hylkið. Stærð hylkisins er „stærð 2“ (mál 18,0 x 6,4 mm).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Cerdelga er ætlað til langtímameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með Gaucher-sjúkdóm af tegund 1 (Gaucher disease type 1, GD1) sem eru slakir umbrjótar (poor metabolisers, PM), miðlungi slakir umbrjótar (intermediate metabolisers, IM) eða hraðir umbrjótar (extensive metabolisers, EM) CYP2D6.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Cerdelga skal hefja og fylgja eftir undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð Gaucher-sjúkdóms.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 84 mg af eliglustati tvisvar á sólarhring hjá miðlungi slökum umbrjótum (IM) og hröðum umbrjótum (EM) CYP2D6. Ráðlagður skammtur er 84 mg af eliglustati einu sinni á dag hjá slökum umbrjótum CYP2D6.

Gleymdur skammtur

Ef gleymist að taka skammt skal taka næsta skammt á venjulegum tíma, ekki skal tvöfalda næsta skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Mjög hraðir umbrjótar (URM) CYP2D6 og umbrjótar sem ekki er unnt að ákvarða

Ekki má nota eliglustat hjá sjúklingum sem eru mjög hraðir umbrjótar (ultra-rapid metabolisers, URM)

CYP2D6 eða umbrjótar sem ekki er unnt að ákvarða (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki má nota eliglustat hjá sjúklingum sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með verulega (Child-Pugh flokkur C) skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Notkun eliglustats er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með miðlungs (Child-Pugh flokkur B) skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Hjá þeim sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) er ekki þörf á að aðlaga skammta og ráðlagður skammtur er 84 mg eliglustat tvisvar á sólarhring.

Notkun eliglustats er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru miðlungi slakir umbrjótar (IM) eða slakir umbrjótar (PM) CYP2D6 með skerta lifrarstarfsemi á hvaða stigi sem er (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ekki má nota Cerdelga hjá sjúklingum sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með vægt eða miðlungs skertra lifrarstarfsemi og taka öflugan eða meðalöflugan CYP2D6-hemil (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Hjá þeim sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með vægt skerta lifrarstarfsemi og taka veikan CYP2D6-hemil eða öflugan, meðalöflugan eða veikan CYP3A-hemil skal íhuga skammt með 84 mg eliglustati einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá þeim sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með vægt, miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi er ekki þörf á að aðlaga skammta og ráðlagður skammtur er 84 mg eliglustat tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Notkun eliglustats er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Notkun eliglustats er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru miðlungi slakir umbrjótar (IM) eða slakir umbrjótar (PM) CYP2D6 með vægt, miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Aldraðir

Takmörkuð reynsla er af notkun eliglustats hjá öldruðum. Tiltæk gögn benda til þess að ekki þurfi að aðlaga skammta (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Cerdelga hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Cerdelga er ætlað til inntöku. Hylkin á að gleypa í heilu lagi, helst með vatni, og þau má ekki mylja, leysa upp eða opna.

Hylkin má taka með eða án matar. Forðast skal neyslu greipaldins eða safa þess (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar sem eru miðlungi slakir umbrjótar (IM) CYP2D6 sem taka öflugan eða meðalöflugan CYP2D6-hemil samhliða öflugum eða meðalöflugum CYP3A-hemli og sjúklingar sem eru slakir

umbrjótur (PM) CYP2D6 sem taka öflugan CYP3A-hemil. Notkun Cerdelga við þessar aðstæður veldur verulega hækkadri plasmabéttni elíglustats (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Vegna marktækrar hækkunar á plasmabéttni elíglustats má ekki nota Cerdelga hjá þeim sem eru hraðir umbrjótur (EM) CYP2D6 með verulega skerta lifrarstarfsemi og hjá þeim sem eru hraðir umbrjótur (EM) CYP2D6 með vægt eða miðlungs skertra lifrarstarfsemi og taka öflugan eða meðalöflugan CYP2D6-hemil (sjá kafla 4.2 og 5.2).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Upphaf meðferðar: CYP2D6-arfgerðargreining

Áður en meðferð með Cerdelga er hafin, skal gera arfgerðargreiningu fyrir CYP2D6 hjá sjúklingum til að ákvarða umbrotavirkni CYP2D6 (sjá kafla 4.2, Sérstakir sjúklingahópar).

Milliverkanir lyfja

Cerdelga er ekki ætlað sjúklingum sem eru miðlungi slakir umbrjótur (IM) eða hraðir umbrjótur (EM) CYP2D6 sem nota öfluga eða meðalöfluga CYP2D6-hemla samhliða öflugum eða meðalöflugum CYP3A-hemlum og ekki heldur sjúklingum sem eru slakir umbrjótur (PM) CYP2D6 sem taka öflugan CYP3A-hemil (sjá kafla 4.3).

Upplýsingar um notkun elíglustats með einum öflugum eða meðalöflugum CYP2D6- eða CYP3A-hemli má finna í kafla 4.5.

Notkun elíglustats með öflugum CYP3A-virkjum lækkar verulega útsetningu fyrir elíglustati en það getur dregið úr meðferðarvirkni elíglustats. Því er samhliða notkun ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með undirliggjandi hjartasjúkdóma

Ekki hafa farið fram klínískar rannsóknir á notkun elíglustats hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma. Þar sem gert er ráð fyrir því að elíglustat valdi vægum hækkunum á EKG-bilum við verulega hækkada plasmabéttni, skal forðast notkun elíglustats hjá sjúklingum með hjartasjúkdóma (hjartabilun, nýlegt brátt hjartadrep, hægslátt, gáttasleglarof, sleglasláttarglöp), heilkenni langs QT-bils og í samsettri meðferð með lyfjum við hjartsláttartruflunum úr flokki IA (t.d. kínidín) og flokki III (t.d. amíódarón, sótalól).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um þá sem eru hraðir umbrjótur (EM) CYP2D6 og með miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Notkun elíglustats hjá þessum sjúklingum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Takmarkaðar eða engar upplýsingar liggja fyrir um þá sem eru miðlungi slakir umbrjótur (IM) eða slakir umbrjótur (PM) CYP2D6 með skerta lifrarstarfsemi á hvaða stigi sem er. Notkun elíglustats hjá þessum sjúklingum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Samhliða notkun elíglustats með CYP2D6 eða CYP3A4-hemlum hjá þeim sem eru hraðir umbrjótur (EM) CYP2D6 með vægt skerta lifrarstarfsemi getur leitt til frekari hækkunar á plasmabéttni elíglustats með umfangi áhrifanna háð hömlun ensímsins og hve öflugur hemillinn er. Hjá þeim sem eru hraðir umbrjótur (EM) CYP2D6 með vægt skerta lifrarstarfsemi og taka veikan CYP2D6-hemil eða öflugan, miðlungs eða veikan CYP3A-hemil skal íhuga skammt 84 mg elíglustat einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Takmarkaðar eða engar upplýsingar eru fyrirleggjandi um þá sem eru hraðir umbrjótar (EM), miðlungi slakir umbrjótar (IM) eða slakir umbrjótar (PM) CYP2D6 með nýrnasjúkdóm á lokastigi og um þá sem miðlungi slakir umbrjótar (IM) eða slakir umbrjótar (PM) CYP2D6 með vægt, miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi; notkun elíglustats hjá þessum sjúklingum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Eftirlit með klínískri svörun

Sumir sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð áður sýndu minna en 20% minnkun rúmmáls miltans (ekki kjörniðurstaða) eftir 9 mánaða meðferð (sjá kafla 5.1). Hjá þessum sjúklingum skal íhuga að fylgjast með áframhaldandi framförum eða breyta meðferðarfyrirkomulagi.

Hjá sjúklingum sem skipta úr ensím uppþótarmeðferð í elíglustat ætti að fylgjast með framvindu sjúkdómsins (t.d. eftir 6 mánuði, með reglulegu eftirliti eftir það) fyrir öll sjúkdómssvið til að meta hve stöðugur sjúkdómurinn er. Til greina kemur að taka aftur upp ensím uppþótarmeðferð eða annað meðferðarform hjá hverjum og einum sjúklingi sem ekki er kjörsvörun hjá.

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki að nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Elíglustat umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP2D6 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á CYP2D6 eða CYP3A4 geta breytt plasmabéttni elíglustats. Elíglustat er hemill á P-gp og CYP2D6 *in vitro*. Samhliða gjöf elíglustats með P-gp eða CYP2D6-hvarfefnum getur aukið plasmabéttni þessara efna.

Upptalning efnanna í kafla 4.5 er ekki tæmandi og ráðlegt er fyrir þann sem ávísar lyfi að kynna sér hugsanlega milliverkun lyfja við elíglustat í samantekt á eiginleikum allra annarra ávísaðra lyfja.

Efni sem geta aukið útsetningu elíglustats

Cerdelga er ekki ætlað sjúklingum sem eru miðlungi slakir umbrjótar (IM) eða hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 sem nota öflugan eða meðalöflugan CYP2D6-hemil samhliða öflugum eða meðalöflugum CYP3A-hemli og ekki ætlað sjúklingum sem eru slakir umbrjótar (PM) CYP2D6 sem taka öflugan CYP3A-hemil (sjá kafla 4.3). Notkun Cerdelga við þessar aðstæður veldur verulega hækkaðri plasmabéttni elíglustats.

CYP2D6-hemlar

Hjá miðlungi slökum umbrjótum (IM) og hröðum umbrjótum (EM):

Endurtekin gjöf 84 mg skammta af elíglustati við hjá þeim sem ekki eru slakir umbrjótar (PM), tvisvar á sólarhring, samhliða endurtekinni gjöf 30 mg skammta af paroxetíni, sem er öflugur CYP2D6-hemill, einu sinni á sólarhring, leiddi til 7,3- og 8,9-faldrar aukningar á C_{max} og AUC_{0-12} elíglustats, í þeirri röð. Íhuga skal 84 mg skammt af elíglustati þegar öflugur CYP2D6-hemill (t.d. paroxetíni, flúoxetín, kínidín, búprópíón) er notaður hjá miðlungi slökum umbrjótum (IM) eða hröðum umbrjótum (EM).

Gert er ráð fyrir að samhliða notkun meðalöflugra CYP2D6-hemla (t.d. duloxetíns, terbínafíns, móklóbemíðs, mírabebróns, cínacalcets, dronedaron) með 84 mg af elíglustati tvisvar á sólarhring hjá þeim sem eru ekki slakir umbrjótar (PM) auki útsetningu elíglustats allt að 4-falt. Gæta skal varúðar

við notkun meðalöflugra CYP2D6-hemla hjá miðlungi slökum umbrjótum (IM) og hröðum umbrjótum (EM).

Hjá hröðum umbrjótum (EM) með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi: sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4.

Hjá hröðum umbrjótum (EM) með verulega skerta lifrarstarfsemi: sjá kafla 4.2 og 4.3.

CYP3A-hemlar

Hjá miðlungi slökum umbrjótum (IM) og hröðum umbrjótum (EM):

Endurtekin gjöf 84 mg skammta af eliglustati tvisvar á sólarhring samhliða gjöf endurtekinna 400 mg skammta af ketókónazóli, sem er öflugur CYP3A-hemill, einu sinni á sólarhring hjá þeim sem ekki eru slakir umbrjótar (PM), leiddi til 3,8- og 4,3-faldrar aukningar á C_{max} og AUC_{0-12} eliglustats, í þeirri röð. Gera má ráð fyrir svipuðum áhrifum með öðrum öflugum CYP3A-hemlum (t.d. klaritrómýcín, ketókónazóli, ítrakónazóli, cóbícastati, indinavíri, lópínavíri, rítónavíri, saquinavíri, telaprevíri, tipranavíri posakónazóli, vórikónazóli, telitrómýcín, conívaptani og bóceprevíri). Gæta skal varúðar við notkun öflugra CYP3A-hemla hjá miðlungi slökum umbrjótum (IM) og hröðum umbrjótum (EM).

Gert er ráð fyrir að samhliða notkun meðalöflugra CYP3A-hemla (t.d. erytrómýcín, cíprófloxacín flúkónazól, diltíazem, verapamíl, aprepítant, atazanavír, darúnavír, fósamprenavír, ímatíníð og címetídín)) með 84 mg skömmtum af eliglustati hjá þeim sem ekki eru slakir umbrjótar (PM), auki útsetningu eliglustats allt að 3-falt. Gæta skal varúðar við notkun meðalöflugra CYP3A-hemla hjá miðlungi slökum umbrjótum (IM) og hröðum umbrjótum (EM).

Hjá hröðum umbrjótum (EM) með vægt skerta lifrarstarfsemi: sjá kafla 4.2 og 4.4.

Hjá hröðum umbrjótum (EM) með miðlungs eða verulega skerta lifrarstarfsemi: sjá kafla 4.2 og 4.3

Hjá slökum umbrjótum (PM):

Gert er ráð fyrir að samhliða notkun öflugra CYP3A-hemla (t.d. ketókónazól, klaritrómýcín, ítrakónazól, cobicistat, indinavír, lópínavír, rítónavír, saquinavír, telaprevír, tipranavír, posakónazól, vórikónazól, telitrómýcín, conívaptan, bóceprevír) og 84 mg skammta af eliglustati einu sinni á sólarhring hjá slökum umbrjótum (PM) leiði til 4,3- og 6,2-faldrar aukningar á C_{max} og AUC_{0-24} eliglustats. Öflugir CYP3A-hemlar eru ekki ætlaðir til notkunar hjá slökum umbrjótum (PM).

Gert er ráð fyrir að samhliða notkun meðalöflugra CYP3A-hemla (t.d. erytrómýcín, cíprófloxacín, diltíazem, verapamíl, aprepítant, atazanavír, darúnavír, fósamprenavír, ímatíníð, címetídín) og 84 mg skammta af eliglustati einu sinni á sólarhring hjá slökum umbrjótum (PM) leiði til 2,4- og 3,0-faldrar aukningar á C_{max} og AUC_{0-24} eliglustats. Meðalöflugir CYP3A-hemlar eliglustats eru ekki ráðlagðir hjá slökum umbrjótum (PM).

Gæta skal varúðar við notkun veikra CYP3A-hemla (t.d. amlódípín, cílóstazól, flúvoxamín, goldenseal, ísóníazíð, ranítídín, ranólazín) hjá slökum umbrjótum (PM).

CYP2D6-hemlar notaðir samhliða CYP3A-hemlum

Hjá miðlungi slökum umbrjótum (IM) og hröðum umbrjótum (EM):

Gert er ráð fyrir að samhliða notkun öflugra eða meðalöflugra CYP2D6-hemla og öflugra eða meðalöflugra CYP3A-hemla með 84 mg skömmtum af eliglustati, tvisvar á sólarhring hjá þeim sem eru ekki slakir umbrjótar leiði til allt að 17- og 25-faldrar aukningar á C_{max} og AUC_{0-12} eliglustats. Öflugir og meðalöflugir CYP2D6-hemlar eru ekki ætlaðir til notkunar með öflugum eða meðalöflugum CYP3A-hemli hjá miðlungi slökum umbrjótum (IM) og hröðum umbrjótum (EM).

Greipaldinvörur innihalda eitt eða fleiri efni sem hamla CYP3A og geta aukið plasmabættni eliglustats. Forðast skal neyslu greipaldins eða safu þess.

Lyf sem geta dregið úr útsetningu eliglustats

Öflugir CYP3A-virkjar

Samhliða notkun endurtekinna 600 mg skammta af rifampicíni einu sinni á sólarhring (öflugur CYP3A-virkir og útlæðisdælan P-gp) eftir endurtekna 127 mg gjöf eliglustats tvisvar á sólarhring hjá þeim sem eru ekki slakir umbrjótar (PM) olli u.þ.b. 85% lækkun á útsetningu eliglustats. Samhliða notkun endurtekinna 600 mg skammta einu sinni á sólarhring af rifampicíni eftir endurtekna 84 mg gjöf eliglustats tvisvar á sólarhring hjá slökum umbrjótum (PM) olli u.þ.b. 95% lækkun á útsetningu eliglustats. Notkun á öflugum CYP3A-örva (t.d. rifampicín, karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín, rifabútín og jóhannesarjurt) með eliglustati er ekki ráðlögð hjá miðlungi slökum umbrjótum (IM), hröðum umbrjótum (EM) og slökum umbrjótum (PM).

Lyf sem eliglustat getur aukið útsetningu hjá

P-gp hvarfefni

Eftir gjöf á stökum 0,25 mg skammti af dígoxíni, sem er P-gp hvarfefni, leiddi samhliða gjöf 127 mg skammta af eliglustati tvisvar á sólarhring til 1,7- og 1,5-faldrar aukningar á C_{max} og AUC_{last} fyrir dígoxín, í þeirri röð. Lægri skammtar af lyfjum sem eru P-gp hvarfefni (t.d. dígoxín, kolkisín, dabígafran, fenýtóín, pravastatín) kunna að vera nauðsynlegir.

CYP2D6-hvarfefni

Eftir gjöf á stökum 50 mg skammti af metóprólóli, sem er CYP2D6-hvarfefni, leiddi samhliða gjöf endurtekinna 127 mg skammta af eliglustati tvisvar á sólarhring til 1,5-faldrar og 2,1-faldrar aukningar á C_{max} og AUC fyrir metóprólól, í þeirri röð. Lægri skammtar af lyfjum sem eru CYP2D6-hvarfefni kunna að vera nauðsynlegir. Meðal þeirra eru ákveðin þunglyndislyf (þríhringlaga þunglyndislyf, t.d. nortriptylín, amítryptylín ímípramín og desípramín), fenótíazín, dexrómetorfan og atómoxetín).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eliglustats á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Cerdelga á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort eliglustat eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturefnafræði hjá dýrum sýna að eliglustat skilst út í móðurmjólki (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Cerdelga.

Frjósemi

Áhrif á eistu og afturkræf hömlun á sæðismyndun kom fram hjá rottum (sjá kafla 5.3). Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Cerdelga hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Heildaryfirlit yfir aukaverkanir Cerdelga er byggt á meðferðarútsetningu í 1.400 sjúklingaár og sameiginlegum niðurstöðum frá megingreiningartímabilum og framlengdu tímabili tveggja 3. stigs lykilrannsókna (ENGAGE og ENCORE), einni 8 ára langtíma 2. stigs rannsókn (rannsókn 304) og einni 3b. stigs stuðningsrannsókn (EDGE). Í þessum fjórum rannsóknum fengu alls 393 sjúklingar á aldrinum 16-75 ára eliglustat í 3,5 ár (miðgildi) (allt að 9,3 ár).

Algengasta aukaverkun Cerdelga, sem tilkynnt hefur verið um, er meltingartruflun, hjá u.þ.b. 6% sjúklinga í klínísku rannsóknunum.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni ([mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)). Aukaverkanir sem tilkynnt var um í langtíma klínískum rannsóknum hjá a.m.k. 4 sjúklingum eru settar fram í töflu 1. Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Upptalning aukaverkana

Líffæraflokkur	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur*, sundl*, bragðskynstruflun
Hjarta	Hjartsláttarónot
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Erting í hálsi
Meltingarfæri	Meltingartruflun, verkur ofarlega í kvið*, niðurgangur*, ógleði, hægðatregða, kviðverkur*, maga-vélindabakflæðissjúkdómur, þaninn kviður*, magabólga, kyngingartregða, uppköst*, munnþurrkur, uppþemba
Húð og undirhúð	Þurr húð, ofsakláði*
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir, verkir í útlimum*, verkir í baki*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta

* Tíðni aukaverkana var sú sama eða hærri með lyfleysu en með Cerdelga í lykilsamanburðarrannsókninni með lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#).

4.9 Ofskömmun

Hæsta plasmabéttni eliglustats sem komið hefur fram átti sér stað í 1. stigs einskammtarannsókn með stigvaxandi skammti hjá heilbrigðum einstaklingum, hjá einstaklingi sem fékk skammt sem jafngildir u.þ.b. 21-földum ráðlögðum skammti fyrir sjúklinga með Gaucher-sjúkdóm af tegund 1. Þegar plasmabéttinn var sem hæst (59-falt hærri en við venjulegar aðstæður) upplifði einstaklingurinn svima og jafnvægisleysi, lágþrýsting, hægslátt, ógleði og uppköst.

Komi til bráðrar ofskömmunar skal fylgjast vel með sjúklingnum og veita einkenna- og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC-flokkur: A16AX10.

Verkunarháttur

Eliglustat er öflugur og sértækur hemill á nýmyndun glúkósýlceramíðs og virkar sem meðferð til hvarfefnislækkunar (substrate reduction therapy, SRT) fyrir Gaucher-sjúkdóm af tegund 1 (GD1). Markmið hvarfefnislækkunarinnar er að draga úr hraða nýmyndunar helstu hvarfefna glúkósýlceramíðs (GL-1) til að samsvara hægara niðurbroti hjá sjúklingum með Gaucher-sjúkdóm 1 (GD1). Þannig kemur hún í veg fyrir uppsöfnun glúkósýlceramíðs og dregur úr klíniskum einkennum.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með Gaucher-sjúkdóm 1 (GD1), sem ekki höfðu áður fengið meðferð, var magn GL-1 í plasma hækkað hjá meirihluta sjúklinganna en lækkaði við meðferð með Cerdelga. Auk þess var magn GL-1 í plasma eðlilegt hjá flestum sjúklingum en lækkaði við meðferð með Cerdelga í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með GD1 sem voru stöðugir með ensímuppbótarmeðferð (enzyme replacement therapy, ERT) (þ.e. höfðu þegar náð meðferðarmarkmiðum með ERT áður en meðferð með Cerdelga hófst).

Verkun og öryggi

Ráðlögðu skammtaáætlanirnar (sjá kafla 4.2) eru byggðar á annaðhvort lyfjahvarfa-/lyfhrifalíkani (PK-/PD-líkani) úr skammtaðlögunaráætlunum sem notaðar voru í klínísku rannsóknunum hjá miðlungi slökum umbrjótum (IM) og hröðum umbrjótum (EM), eða lífeðlisfræðilegum lyfjahvarfaupplýsingum hjá slökum umbrjótum (PM).

Lykilrannsókn með Cerdelga hjá sjúklingum með Gaucher-sjúkdóm 1 (GD1) sem ekki höfðu áður fengið meðferð – rannsókn 02507 (ENGAGE)

Rannsókn 02507 var slembuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu, fjölsetra klínísk rannsókn hjá 40 sjúklingum með Gaucher-sjúkdóm 1. Í Cerdelga-hópnum fengu 3 (15%) sjúklingar upphafsskammtinn 42 mg af eliglustati tvisvar á sólarhring á 9 mánaða megingreiningartímabilinu og 17 (85%) sjúklingar fengu stighækkandi skammta að 84 mg tvisvar á sólarhring miðað við lægstu plasmáþéttni.

Tafla 2: Breyting frá upphafsgildi að 9. mánuði (frumgreiningartímabil) hjá GD1-sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð en fengu meðferð með Cerdelga í rannsókn 02507

	Lyfleysa* (n=20) ^a	Cerdelga (n=20) ^a	Mismunur (Cerdelga – Lyfleysa) [95% CI]	p gildi ^b
Hlutfallsleg breyting á MN fyrir rúmmál milta (%) (aðalendapunktur)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	<0,0001
Algild breyting á magni blóðrauða (g/dl) (aukaendapunktur)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
Hlutfallsleg breyting á MN fyrir rúmmál lifrar (%) (aukaendapunktur)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072

Hlutfallsleg breyting á fjölda blóðflagna (%) (aukaendapunktur)	-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	<0,0001
--	-------	-------	-------------------------	---------

MN = Multiples of Normal (margfeldi eðlilegra gilda), CI = confidence interval (öryggisbil)

^a Við upphafsgildi var meðalrúmmál milta 12,5 og 13,9 MN í hópunum sem fengu lyfleysu og Cerdelga, í þeirri röð, og meðalrúmmál lifrar var 1,4 MN fyrir báða hópana. Meðalgildi blóðrauða voru 12,8 og 12,1 g/dl og fjöldi blóðflagna var 78,5 og 75,1 x 10⁹/l, í þeirri röð.

^b Matsgildi og p-gildi eru byggð á ANCOVA-líkani

* Allir sjúklingar voru settir á Cerdelga meðferð eftir 9. mánuð.

Meðan á opna langtíma meðferðartímabilinu með Cerdelga stóð (framhaldsrannsókn), sýndu allir sjúklingar, sem luku rannsókn og héldu áfram að fá Cerdelga, áframhaldandi framfarir út framhaldsrannsóknina. Niðurstöður (breytingar frá upphafsgildi) eftir 18 mánuði, 30 mánuði og 4,5 ár af útsetningu fyrir Cerdelga í eftirfarandi endapunktum voru: algild breyting á magni blóðrauða (g/dl) 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35], og 1,4 (1,31) [n=12]; meðaltals aukning á fjölda blóðflagna (mm³) 58,5% (40,7%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35], og 86,8% (54,20%) [n=12]; meðaltals minnkun á rúmmáli milta (MN) 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32], og 65,6% (7,43%) [n=13]; og meðaltals minnkun á rúmmáli lifrar (MN) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32], og 23,4% (10,59%) [n=13].

Klínískar langtímaniðurstöður hjá GDI-sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð – rannsókn 304

Rannsókn 304 var opin, fjölsetra rannsókn á einum hópi með Cerdelga hjá 26 sjúklingum. Nítján einstaklingar luku 4 ára meðferð. Fimmtán (79%) þessara sjúklinga fengu skammtaaukningu upp að 84 mg af eliglustati tvisvar á sólarhring, 4 (21%) sjúklingar fengu áfram 42 mg tvisvar á sólarhring.

Átján sjúklingar luku 8 ára meðferð. Einn sjúklingur (6%) fékk frekari skammtaaukningu upp að 127 mg tvisvar á sólarhring. Fjórtán sjúklingar (78%) fengu áfram 84 mg af Cerdelga tvisvar á sólarhring. Þrjú sjúklingar (17%) fengu áfram 42 mg tvisvar á sólarhring. Lokamat á endapunkti verkunar var til staðar hjá sextán sjúklingum eftir 8 ár.

Cerdelga sýndi fram á viðvarandi framfarir í líffærarúmmáli og blóðgildum yfir 8 ára meðferðartímabilið (sjá töflu 3).

Tafla 3: Breyting frá upphafsgildi að 8. ári í rannsókn 304

	N	Upphafsgildi (meðaltal)	Breyting frá upphafsgildi (meðaltal)	Staðalfrávik
Rúmmál milta (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Magn blóðrauða (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Rúmmál lifrar (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Fjöldi blóðflagna (x10 ⁹ /l)	16	67,53	109,8%	114,73

MR = margfeldi eðlilegra gilda

Lykilrannsókn með Cerdelga hjá GDI-sjúklingum sem skipta úr ERT – rannsókn 02607 (ENCORE)
Rannsókn 02607 var slembuð, opin, með virku samanburðarlyfi, engu síðra (non-inferiority), fjölsetra klínísk rannsókn á 159 sjúklingum sem áður voru í jafnvægi með ERT. Í hópnum sem fékk Cerdelga fengu 34 (32%) sjúklingar skammtaaukningu upp að 84 mg af eliglustati tvisvar á sólarhring, 51 (48%) upp að 127 mg tvisvar á sólarhring á 12 mánaða frumgreiningartímabilinu og 21 (20%) sjúklingur fékk áfram 42 mg tvisvar á sólarhring.

Samkvæmt samanlögðum upplýsingum um alla skammta sem prófaðir voru í þessari rannsókn, náði Cerdelga þeim viðmiðum sem ákveðin voru í rannsókninni til að hægt væri að segja það ekki síðra en Cerezyme (imiglúkerasi) til að viðhalda stöðugleika hjá sjúklingum. Eftir 12 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga, sem uppfylltu samsetta aðalendapunktinn (samanstendur af öllum fjórum þáttunum sem getið er um í töflu 4), 84,8% [95% öryggisbil 76,2% - 91,3%] fyrir Cerdelga-hópin samanborið

við 93,6% [95% öryggisbil 82,5% - 98,7%] fyrir Cerezyme-hópin. Af þeim sjúklingum sem ekki uppfylltu skilyrði um stöðugleika fyrir einstaka þætti, héldust 12 af 15 Cerdelga-sjúklingum og 3 af 3 Cerezyme-sjúklingum innan meðferðarmarkmiða fyrir Gaucher-sjúkdóminn (GD1).

Enginn klínískt marktækur munur var á milli hópa á einhverri hinna fjögurra einstöku sjúkdómsbreyta (sjá töflu 4).

Tafla 4: Breytingar frá upphafsgildi að 12. mánuði (frumgreiningartímabil) hjá GD1-sjúklingum sem skipta yfir í Cerdelga í rannsókn 02607

	Cerezyme (N=47)** Meðaltal [95% CI]	Cerdelga (N=99) Meðaltal [95% CI]
Rúmmál milta		
Hlutfall sjúklinga með stöðugt rúmmál milta *a	100%	95,8%
Hlutfallsleg breyting á MN fyrir rúmmál milta (%)*	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Magn blóðrauða		
Hlutfall sjúklinga með stöðugt magn blóðrauða ^a	100%	94,9%
Algild breyting á magni blóðrauða (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
Rúmmál lifrar		
Hlutfall sjúklinga með stöðugt rúmmál lifrar ^a	93,6%	96,0%
Hlutfallsleg breyting á MN fyrir rúmmál lifrar (%)	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Fjöldi blóðflagna		
Hlutfall sjúklinga með stöðugan fjölda blóðflagna ^a	100%	92,9%
Hlutfallsleg breyting á fjölda blóðflagna (%)	2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = margfeldi eðlilegra gilda, CI = öryggisbil

* Undanskilur sjúklinga eftir miltistöku.

** Allir sjúklingar færðust yfir á meðferð með Cerdelga eftir 52 vikur

^a Stöðugleikaviðmið á grundvelli breytinga frá upphafsgildi og að 12. mánuði: Magn blóðrauða ≤1,5 g/dl minnkun, fjöldi blóðflagna ≤25% minnkun, rúmmál lifrar ≤20% aukning og rúmmál milta ≤25% aukning.

Heildarfjöldi sjúklinga (n)=fjöldi í hverri rannsókn

Á opna, langtíma meðferðartímabilinu með Cerdelga (framhaldsfasi) var hlutfalli sjúklinga þar sem allar niðurstöður lágu fyrir og sem uppfylltu samsetta stöðugleikaendapunktinn haldið í 84,6% (n=136) eftir 2 ár, 84,4% (n=109) eftir 2 ár og 91,1% (n=45) eftir 4 ár. Brottfall úr framhaldsfasanum stafaði í meirihluta tilvika af skiptum yfir á lyf á markaði frá og með ári 3. Einstöku sjúkdómsbreyturnar rúmmál milta, rúmmál lifrar, magn blóðrauða og fjöldi blóðflagna héldust stöðugar í 4 ár (sjá töflu 5).

Tafla 5: Breytingar frá 12. mánuði (frumgreiningartímabil) að 48. mánuði hjá GD1-sjúklingum á langtíma meðferðartímabilinu með Cerdelga í rannsókn 02607

	Ár 2		Ár 3		Ár 4	
	Cerezyme /Cerdelga ^a Meðaltal [95% CI]	Cerdelga ^b Meðaltal [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Meðaltal [95% CI]	Cerdelga ^b Meðaltal [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Meðaltal [95% CI]	Cerdelga ^b Meðaltal [95% CI]
Sjúklingar við upphaf árs (N)	51	101	46	98	42	96
Sjúklingar við lok árs (N)	46	98	42	96	21	44
Sjúklingar þar sem gögn lágu fyrir (N)	39	97	16	93	3	42
Rúmmál milta						
Hlutfall sjúklinga með stöðugt rúmmál milta (%) [*]	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]
Breyting á MN fyrir rúmmál milta (%) [*]	-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]
Magn blóðrauða						
Hlutfall sjúklinga með stöðugt magn blóðrauða (%)	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]
Breyting frá upphafsgildi á magni blóðrauða (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]
Rúmmál lifrar						
Hlutfall sjúklinga með stöðugt rúmmál lifrar (%)	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]
Breyting frá upphafsgildi á MN fyrir rúmmál lifrar (%)	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]
Fjöldi blóðflagna						
Hlutfall sjúklinga með stöðugan fjölda blóðflagna (%)	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]
Breyting á fjölda blóðflagna (%)	-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]
Samsettur stöðugleikaendapunktur						
Sjúklingar sem eru stöðugir á 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 = Multiples of Normal (margfeldi eðlilegra gilda); CI = confidence interval (öryggisbil)

^{*} Undanskilur sjúklinga eftir miltistöku.

a Cerezyme/Cerdelga – upphaflega slembiraðað á Cerezyme

b Cerdelga – upphaflega slembiraðað á Cerdelga

Klínísk reynsla hjá slökum umbrjótum (PM) og mjög hröðum umbrjótum (URM) CYP2D6

Takmörkuð reynsla er af Cerdelga-meðferð hjá sjúklingum sem eru slakir umbrjótar (PM) eða mjög hraðir umbrjótar (URM). Á frumgreiningartímabili þriggja klínískra rannsókna voru alls 5 slakir umbrjótar (PM) og 5 með mjög hraðir umbrjótar (URM) af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með Cerdelga. Allir slakir umbrjótar (PM) fengu 42 mg af eliglustati tvisvar á sólarhring og fjórir þeirra (80%) fengu fullnægjandi klíníska svörun. Meirihluti mjög hraðra umbrjóta (URM) (80%) fengu skammtaaukningu að 127 mg af eliglustati tvisvar á sólarhring, allir fengu fullnægjandi klíníska svörun. Eini mjög hraði umbrjótarinn (URM) sem fékk 84 mg tvisvar á sólarhring fékk ekki fullnægjandi klíníska svörun.

Búast má við að útsetning sjúklinga sem eru slakir umbrjótar (PM) sem fá 84 mg af eliglustati einu sinni á sólarhring verði svipuð og útsetning sem sést hefur við að gefa 84 mg af eliglustati tvisvar á sólarhring hjá þeim sem eru miðlungi slakir umbrjótar (IM) CYP2D6. Sjúklingar sem eru mjög hraðir umbrjótar (URM) fá ef til vill ekki fullnægjandi þéttni til að ná meðferðaráhrifum. Ekki er hægt að ráðleggja skammtastærðir fyrir þá sem eru mjög hraðir umbrjótar (URM).

Áhrif á meinafræði beinagrindar

Eftir 9 mánaða meðferð, í rannsókn 02507, lækkaði gildi beinmergsíferðar með Gaucher frumum, eins og ákvarðað var með heildarbeinmergsbyrðar-skori (Bone Marrow Burden score, BMB score) (metið út frá segulómum af lendarhrygg og lærlegg) um að meðaltali um 1,1 stig hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Cerdelga (n=19) samanborið við enga breytingu hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (n=20). Fimm sjúklingar sem fengu meðferð með Cerdelga (26%) náðu lækkun um a.m.k. 2 stig á BMB skori.

Eftir 18 og 30 mánaða meðferð, hafði BMB skorið lækkað að meðaltali um 2,2 stig (n=18) og 2,7 (n=15), í þeirri röð hjá sjúklingum sem var upphaflega slembiraðað í Cerdelga hóp, samanborið við meðaltals lækkun um 1 stig (n=20) og 0,8 (n=16) hjá þeim sem var upphaflega slembiraðað í lyfleysuhóp.

Eftir 18 mánuði af Cerdelga meðferð í opnu framhaldsrannsókninni, hafði T gildi meðaltalsbeinþéttni í lendarhrygg (bone mineral density, BMD) hækkað úr -1,14 (1,0118) við upphaf (n=34) í -0,918 (1,1601) (n=33) sem er á eðlilegu bili. Eftir 30 mánuði og 4,5 ár í meðferð, hækkaði T gildið enn frekar í -0,722 (1,1250) (n=27) og -0,533 (0,8031) (n=9), í þeirri röð.

Niðurstöður rannsóknar 304 gefa til kynna að jákvæðum áhrifum á beinagrind sé viðhaldið eða haldi áfram að aukast á meðan a.m.k. 8 ára meðferð með Cerdelga stendur.

Í rannsókn 02607 héldust beinþéttni í lendarhrygg og lærlegg og Z-stig (staðlað frávik) innan eðlilegra marka hjá sjúklingum sem voru á meðferð með Cerdelga í allt að 4 ár.

Mat á hjartarafriti

Engin klínískt marktæk lenging á QTc-bili kom fram vegna eliglustats við staka skammta upp að 675 mg.

QT-bil sem leiðrétt var fyrir hjartsláttartíðni samkvæmt Fridericia-leiðréttingu (QTcF) var metið í slembaðri, stýrðri, víxlaðri, einskammta rannsókn með lyfleysu og virku samanburðarlyfi (moxíflaxasíni 400 mg) hjá 47 heilbrigðum einstaklingum. Í rannsókninni, sem sýnir fram á hæfni til að greina lítil áhrif, voru efri mörk einhliða 95% öryggismarka fyrir stærsta QTcF leiðrétt með lyfleysu og grunnildi undir 10 msek, sem eru mörkin fyrir reglufest athugunarefni (regulatory concern). Engin augljós áhrif á hjartsláttartíðni komu fram, en lenging í tengslum við þéttni kom fram á lyfleysuleiðréttu breytingunni frá upphafsgildi á PR, QRS og QTc-bilunum. Samkvæmt lyfjahvarfa-/lyfhrifareiknilíkönunum er gert ráð fyrir að plasmáþéttni eliglustats, sem er 11-föld miðað við áætlað C_{max} hjá mönnum, valdi meðaltals (efri mörk 95% öryggisbils) lengingu á PR, QRS og QTcF-bilum upp á 18,8 (20,4); 6,2 (7,1) og 12,3 (14,2) msek, í þeirri röð.

Aldraðir

Takmarkaður fjöldi sjúklinga 65 ára (n=10) og eldri tók þátt í klínískum rannsóknum. Enginn marktækur munur kom fram á verkun og öryggi aldraðra sjúklinga og yngri sjúklinga.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Cerdelga hjá öllum undirhópum barna við Gaucher-sjúkdómi af gerð 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Cerdelga hjá undirhópi barna frá 24 mánaða upp að 18 ára aldri við Gaucher-sjúkdómi af gerð 1 og gerð 3 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Miðgildistími þar til hámarksþéttni í plasma er náð er 1,5 til 6 klst. eftir lyfjagjöf, með litlu aðgengi eftir inntöku (<5%) vegna verulegra umbrota í fyrstu umferð um lifur. Eliglustat er hvarfefni útlæðisdælu P-gp. Matur hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf eliglustats. Eftir endurtekna skömmtun eliglustats 84 mg tvisvar á sólarhring hjá umbrjótum sem eru ekki slakir og einu sinni á sólarhring hjá slökum umbrjótum náðist jafnvægi eftir 4 daga með uppsöfnunarhlutfalli sem var 3-falt eða minna.

Dreifing

Eliglustat er miðlungsmikið bundið plasmapróteinum manna (76 til 83%) og dreifist að mestu í plasma. Eftir gjöf í bláæð var dreifingarrúmmálið 816 l sem bendir til víðtækrar dreifingar til vefja hjá mönnum. Forklínískar rannsóknir sýndu fram á víðtæka dreifingu eliglustats til vefja, þ.m.t. beinmergs.

Umbrot

Eliglustat umbrotnar að verulegu leyti með mikilli úthreinsun, aðallega fyrir tilstilli CYP2D6 en í minna mæli fyrir tilstilli CYP3A4. Helstu umbrotsleiðir eliglustats fela í sér raðbundna oxun oktanóylhlutans sem fylgt er eftir með oxun á 2,3-dihýdró-1,4-bensódíoxan-hlutunum eða samsetningu af báðum leiðunum, sem leiðir til margþættra umbrotsefna oxunar.

Brotthvarf

Eftir inntöku skilst meirihluti skammts út í þvagi (41,8%) og saur (51,4%), aðallega sem umbrotsefni. Eftir gjöf í bláæð var heildarúthreinsun eliglustats 86 l/klst. Eftir endurtekna inntöku 84 mg af eliglustati tvisvar á sólarhring reyndist helmingunartími brotthvarfs eliglustats vera um það bil 4-7 klst hjá umbrjótum sem eru ekki slakir (non-PM) en 9 klst. hjá slökum umbrjótum (PM).

Eiginleikar í tilteknum hópum

Svipgerð CYP2D6

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýnir fram á að áætluð svipgerð CYP2D6 samkvæmt arfgerð er mikilvægasti þátturinn sem hefur áhrif á breytileika lyfjahvarfa. Einstaklingar sem eru slakir umbrjótar í áætlaðri svipgerð CYP2D6 (um 5 til 10% af þýði) sýna meiri þéttni eliglustats en þeir sem eru miðlungi slakir eða hraðir umbrjótar CYP2D6.

Kyn, líkamsþyngd, aldur og kynþáttur

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafði kyn, líkamsþyngd, aldur og kynþáttur takmörkuð eða engin áhrif á lyfjahvörf elíglustats.

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif vægrar og miðlungs skertrar lifrarstarfsemi voru metin í 1. stigs rannsókn á stökum skömmtum. Eftir stakan 84 mg skammt voru C_{max} og AUC fyrir elíglustat 1,2- og 1,2-falt hærri hjá þeim sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með vægt skerta lifrarstarfsemi og 2,8- og 5,2-falt hærri hjá þeim sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með miðlungs skerta lifrarstarfsemi borið saman við heilbrigða hraða umbrjóta (EM) CYP2D6.

Eftir endurtekna skammta af Cerdelga 84 mg tvisvar á dag er áætlað að C_{max} og AUC_{0-12} verði 2,4- og 2,9-falt hærri hjá þeim sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með vægt skerta lifrarstarfsemi og 6,4- og 8,9-falt hærri hjá þeim sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með miðlungs skerta lifrarstarfsemi borið saman við heilbrigða hraða umbrjóta (EM) CYP2D6.

Eftir endurtekna skammta af Cerdelga 84 mg einu sinni á dag er áætlað að C_{max} og AUC_{0-24} verði 3,1- og 3,2-falt hærri hjá þeim sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með miðlungs skerta lifrarstarfsemi borið saman við heilbrigða hraða umbrjóta (EM) CYP2D6 sem fá Cerdelga 84 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ekki var hægt að spá fyrir um lyfjahvarfafræðilega útsetningu við jafnvægi hjá þeim sem eru miðlungi slakir umbrjótar (IM) eða slakir umbrjótar (PM) CYP2D6 með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi vegna takmarkaðra eða engra upplýsinga um stakan skammt. Áhrif verulega skertrar lifrarstarfsemi voru ekki rannsökuð hjá einstaklingum með hvaða svipgerð CYP2D6 sem er (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif verulega skertrar nýrnastarfsemi voru metin í 1. stigs rannsókn á stökum skömmtum. Eftir stakan 84 mg skammt voru C_{max} og AUC fyrir elíglustat svipuð hjá þeim sem voru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með verulega skerta nýrnastarfsemi borið saman við heilbrigða hraða umbrjóta (EM) CYP2D6.

Takmarkaðar eða engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi og hjá þeim sem eru miðlungi slakir umbrjótar (IM) eða slakir umbrjótar (PM) CYP2D6 með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Helstu markklíffæri elíglustats í rannsóknum á eiturverkunum voru meltingarvegurinn, líffæri ónæmiskerfisins, lifrin einungis hjá rottum og æxlunarfærin einungis hjá karlkyns rottum. Áhrif elíglustats í rannsóknum á eiturverkunum voru afturkræf og sýndu engin merki um seinkaðar eða endurteknar eiturverkanir. Öryggismörk í langvinnum rannsóknum á rottum og hundum voru 8-föld til 15-föld með fullri útsetningu í plasma og 1- til 2-föld með óbundinni (fríhluta) útsetningu í plasma.

Elíglustat hafði ekki áhrif á miðtaugakerfi eða öndun. Þéttniháð áhrif á hjarta komu fram í forklínískum rannsóknum: Hindrun á jónagöngum í hjarta hjá mönnum, þ. á m. kalíum, natríum og kalsíum, við þéttni sem er ≥ 7 -falt áætlað C_{max} hjá mönnum, áhrif sem natríumjónagöng miðluðu í raflífeðlisfræðilegri *ex vivo* rannsókn á Purkinje-trefjum hjá hundum (2-falt áætlað óbundið C_{max} í plasma hjá mönnum), lengingu á QRS og PR-bili í fjarmælingu á hundum og rannsóknum á leiðni hjartans hjá hundum í svæfingu, þar sem áhrif komu fram við 14-falt áætlað heildar C_{max} í plasma hjá mönnum eða við 2-falt áætlað óbundið C_{max} í plasma.

Elíglustat olli ekki stökubreytingum í hefðbundnum rannsóknum á eiturverkunum á erfðaefni og sýndi engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif í stöðluðum lífgreiningum á líftíma hjá músum og rottum. Útsetning í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum var u.þ.b. 4-falt og 3-falt meiri hjá músum og rottum, í þeirri röð, en áætluð heildarútsetning elíglustats í plasma hjá mönnum eða minna en 1-föld með óbundinni útsetningu í plasma.

Engin áhrif á sæðismyndunarþætti komu fram hjá fullvaxta karlkyns rottum við altæka skammta án eiturverkana. Afturkræf hömlun á sæðismyndun kom fram hjá rottum við 10-falda áætlaða útsetningu fyrir menn samkvæmt AUC sem er altækur eitraður skammtur. Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum eftir endurtekna skammta kom fram hrörnun á sæðismyndandi þekjuvef og geiraskiptur vefjavanþroski í eistum við 10-falda áætlaða útsetningu fyrir menn samkvæmt AUC.

Flutningur eliglustats og umbrotsefna þess yfir fylgju kom fram hjá rottum. Tveimur og 24 klukkustundum eftir lyfjagjöf kom 0,034% og 0,013% af merktum skammti fram í vefjum fósturs, í þeirri röð.

Við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður hjá rottum kom fram hærri tíðni útvíkkaðra heilahólfa, óeðlilegur fjöldi rifbeina eða hryggjarliða í mjóhrygg og mörg bein sem sýndu lélega beinmyndun hjá fósturum. Þroski fósturvísa og fóstura hjá rottum og kaninum varð ekki fyrir áhrifum upp að klínískt viðeigandi útsetningu (samkvæmt AUC).

Rannsókn á mjólkurgjöf hjá rottum sýndi fram á að 0,23% af merktum skammti barst til unga á fyrstu 24 klukkustundunum eftir gjöf, sem gefur til kynna að eliglustat og/eða skyld efni þess skiljast út í mjólk.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Laktósaeinhýdrat
Hýprómellósi
Glýseróldíbehenat

Hylkisskel

Gelatína
Kalíum álsílikat (E555)
Títandíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Indigótín (E132)

Prentblek

Gljálakk
Svart járnoxíð (E172)
Própýlenglýkól
Ammoníaklausn, óþynnt

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

PETG/COC.PETG/PCTFE-álþynnur

Hvert þynnuveski inniheldur 14 hörð hylki.
Hver pakkning inniheldur 14, 56 eða 196 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. janúar 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. desember 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en Cerdelga er markaðssett í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafi, að fá samþykki lögbærra yfirvalda í viðkomandi aðildarríki, fyrir innhaldi og uppsetningu fræðsluefnis, þ.m.t. leiðir til samskipta, dreifingar, sem og alla aðra þætti fræðsluefnisins.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í þeim aðildarríkjum þar sem Cerdelga er markaðssett muni allir heilbrigðisstarfsmenn sem gera má ráð fyrir að ávísi Cerdelga fá afhentan leiðarvísi um ávísun.

Leiðarvísir um ávísun skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Cerdelga er ætlað til langtímameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með Gaucher sjúkdóm af tegund 1 (Gaucher disease type 1, GD1).
- Áður en meðferð með Cerdelga er hafin, skal gera arfgerðargreiningu fyrir CYP2D6 hjá sjúklingum til að ákvarða umbrotavirkni CYP2D6. Cerdelga er ætlað til notkunar hjá

- sjúklingum sem eru slakir umbrjótar (poor metabolisers, PM), miðlungi slakir umbrjótar (intermediate metabolisers, IM) eða hraður umbrjótar (extensive metabolisers, EM) CYP2D6.
- Ráðlagður skammtur er 84 mg af elíglustati tvisvar á sólarhring hjá miðlungi slökum og hröðum umbrjótum CYP2D6. Ráðlagður skammtur er 84 mg af elíglustati einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem eru slakir umbrjótar CYP2D6.
 - Upplýsa skal sjúklinga um að forðast skuli neyslu greipaldins eða safa þess.
 - Sjúklingar sem eru miðlungi slakir umbrjótar (IM) eða hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 sem taka öflugan eða meðalöflugan CYP2D6-hemil samhliða öflugum eða meðalöflugum CYP3A-hemli skulu ekki nota elíglustat. Sjúklingar sem eru slakir umbrjótar (PM) CYP2D6 sem taka öflugan CYP3A-hemil skulu ekki heldur nota elíglustat. Notkun elíglustats við þessar aðstæður veldur verulega hækkaðri plasmapéttni elíglustats. Þetta getur valdið vægri lengingu á PR-, QRS- og QTc-bilum.
 - Notkun elíglustats með öflugum CYP3A-virkjum lækkar verulega útsetningu fyrir elíglustati en það getur dregið úr meðferðarvirgni, og því er ekki mælt með samhliða notkun. Ekki er mælt með notkun meðalöflugs CYP3A-hemils með elíglustati hjá sjúklingum sem eru slakir umbrjótar (PM).
 - Íhuga skal skammt 84 mg elíglustat einu sinni á dag þegar öflugur CYP2D6-hemill er notaður samhliða hjá sjúklingum sem eru miðlungi slakir umbrjótar (IM) eða hraðir umbrjótar (EM).
 - Gæta skal varúðar þegar meðalöflugur CYP2D6-hemill er notaður hjá sjúklingum sem eru miðlungi slakir umbrjótar (IM) og hraðir umbrjótar (EM). Gæta skal varúðar þegar öflugur eða meðalöflugur CYP3A-hemill er notaður hjá sjúklingum sem eru miðlungi slakir umbrjótar (IM) og hraðir umbrjótar (EM). Gæta skal varúðar þegar veikur CYP3A-hemill er notaður hjá sjúklingum sem eru slakir umbrjótar (PM).
 - Ekki má nota Cerdelga hjá sjúklingum sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með verulega skerta lifrarstarfsemi. Ekki má nota Cerdelga hjá sjúklingum sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi og taka öflugan eða meðalöflugan CYP2D6-hemil.
 - Hjá sjúklingum sem eru hraðir umbrjótar (EM) CYP2D6 með vægt skerta lifrarstarfsemi sem taka veikan CYP2D6-hemil eða öflugan, meðalöflugan eða veikan CYP3A-hemil, skal íhuga skammt 84 mg elíglustat einu sinni á sólarhring.
 - Notkun Cerdelga er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem eru miðlungi slakir umbrjótar (IM) eða slakir umbrjótar (PM) CYP2D6 með skerta lifrarstarfsemi á hvaða stigi sem er.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir sjúklingar sem fá Cerdelga ávísað í þeim aðildarríkjum þar sem Cerdelga er markaðssett fái öryggiskort sjúklinga. Öryggiskort sjúklinga skal innihalda eftirfarandi lykiltríði:

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk:

- Þessi sjúklingur notar elíglustat (Cerdelga) til meðferðar við Gaucher sjúkdómi af tegund 1 (Gaucher Disease type 1).
- Ekki skal nota elíglustat samhliða lyfjum sem geta haft áhrif á lifrarensím sem hafa hlutverk í umbrotum elíglustats. Að auki getur ástand lifrar- eða nýrnastarfsemi sjúklings haft áhrif á umbrot elíglustats.
- Notkun elíglustats samhliða slíkum lyfjum eða hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi getur annaðhvort dregið úr verkun elíglustats eða aukið styrk elíglustats í blóði sjúklings.

Upplýsingar fyrir sjúklinginn:

- Ráðfærðu þig ávallt við lækninginn sem ávísaði elíglustati áður en þú byrjar að nota önnur lyf.
- Ekki neyta matvæla sem innihalda greipaldin eða afurðir þess.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að rannsaka langtímaöryggi elíglustats hjá sjúklingum sem fá ávísað elíglustati skal markaðsleyfishafi útbúa sér skrá í Gaucher skrá alþjóðlega Gaucher samvinnuhópsins (International collaborative Gaucher Group, ICGG) til að skrá gögn um öryggi í samræmi við samþykkt verklag.	Skýrslur úr sér skránni skal leggja fram með hverri PSUR.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Cerdelga 84 mg hörð hylki
Eliglustat

2. VIRK EFNI

Hvert hylki inniheldur 84 mg af eliglustati (sem tartrat)

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki
56 hörð hylki
196 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cerdelga

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI UMBÚÐIR FYRIR STAKA ÞYNNU SLÍÐUR

1. HEITI LYFS

Cerdelga 84 mg hörð hylki
Eliglustat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 84 mg af eliglustati (sem tartrat)

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

Þrýstið niður á 1 og togið á sama tíma í 2.



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Cerdelga

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA / VESKI**

1. HEITI LYFS

Cerdelga 84 mg hörð hylki
Eliglustat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Genzyme Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Cerdelga 84 mg hörð hylki Eliglustat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Cerdelga og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cerdelga
3. Hvernig nota á Cerdelga
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cerdelga
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cerdelga og við hverju það er notað

Cerdelga inniheldur virka efnið eliglustat og er notað til langtímameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með Gaucher-sjúkdóm af gerð 1.

Gaucher-sjúkdómur af gerð 1 er sjaldgæfur, ættgengur sjúkdómur sem veldur því að efni sem kallast glúkósýlseramíð brotnar ekki nægilega vel niður í líkamanum. Það leiðir til þess að glúkósýlseramíð safnast upp í milta, lifur og beinum. Uppsöfnunin kemur í veg fyrir að þessi líffæri virki rétt. Cerdelga inniheldur virka efnið eliglustat sem dregur úr framleiðslu á glúkósýlseramíði og kemur þannig í veg fyrir uppsöfnun þess. Þetta hjálpar þar með líffærunum að vinna betur.

Það er mismunandi hversu hratt líkami fólks brýtur lyfið niður. Þess vegna getur magn lyfsins í blóði verið mismunandi eftir sjúklingum sem gæti haft áhrif á svörun sjúklings. Cerdelga er eingöngu ætlað til notkunar hjá sjúklingum sem brjóta niður lyfið á eðlilegum hraða, (þ.e. miðlungi slakir umbrjótar (IM) eða hraðir umbrjótar (EM)) eða litlum hraða (þ.e. slakir umbrjótar (PM)). Læknirinn mun ákvarða hvort Cerdelga sé hentugt fyrir þig áður en þú byrjar að taka það með því að nota einfalt próf.

Gaucher-sjúkdómur af gerð 1 er ævilangt ástand og þú verður að halda áfram að taka lyfið eins og læknirinn hefur sagt til um til að hafa sem mest gagn af lyfinu.

2. Áður en byrjað er að nota Cerdelga

Ekki má nota Cerdelga

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir eliglustati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert miðlungi slakur eða hraður umbrjótur (metaboliser) og notar lyf sem eru þekkt sem öflugir eða meðalöflugir CYP2D6-hemlar (dæmi eru kínidín og terbínafín) og notuð eru samhliða lyfjum sem eru öflugir eða meðalöflugir CYP3A-hemlar (dæmi eru erytrómýsín og

ítrakónazól). Þessi lyf munu í samsetningu hafa áhrif á hæfni líkamans til að brjóta niður Cerdelga og þetta getur leitt til meiri þéttni virka efnisins í blóði (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Cerdelga“ þar sem er ítarleg lyfjaskrá).

- ef þú ert slakur umbrjótur og notar lyf sem eru þekkt sem öflugir CYP3A-hemlar (til dæmis ítrakónazól). Lyf af þessu tagi hafa áhrif á getu líkamans til að brjóta niður Cerdelga sem getur leitt til hærri blóðþéttni virka efnisins (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Cerdelga“).
- ef þú ert hraður umbrjótur og lifrarstarfsemi er verulega skert.
- ef þú ert hraður umbrjótur og með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi og notar öflugna eða meðalöflugna CYP2D6-hemla.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Cerdelga er notað, ef þú:

- ert í meðferð, eða ert um það bil að hefja meðferð með einhverju lyfjanna sem talin eru upp í kaflanum „Notkun annarra lyfja samhliða Cerdelga“
- hefur fengið hjartaáfall eða hjartabilun
- ert með hægjan hjartslátt
- ert með óreglulegan eða óeðlilegan hjartslátt þ.m.t. hjartasjúkdóm sem kallast heilkenni langs QT-bils
- ert með önnur hjartavandamál
- tekur einhver lyf við hjartsláttartruflunum (notuð við óreglulegum hjartslætti) eins og kínidín, amíóðarón eða sótalól
- ert hraður umbrjótur og lifrarstarfsemi er miðlungsmikið skert
- ert miðlungi slakur eða slakur umbrjótur og lifrarstarfsemi er skert á einhverju stigi
- ert miðlungi slakur eða slakur umbrjótur og nýrnastarfsemi er skert
- ert með lokastig nýrnasjúkdóms.

Börn og unglingar

Cerdelga hefur ekki verið prófað á börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Ekki gefa börnum eða unglingum lyfið.

Notkun annarra lyfja samhliða Cerdelga

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Lyf sem ekki má taka með hvert öðru og Cerdelga

Cerdelga má ekki nota með ákveðnum tegundum lyfja. Þessi lyf geta truflað getu líkamans til að brjóta niður Cerdelga og þetta getur leitt til meiri þéttni Cerdelga í blóðinu. Þessi lyf eru þekkt sem öflugir eða meðalöflugir CYP2D6-hemlar og öflugir eða meðalöflugir CYP3A-hemlar. Það eru mörg lyf í þessum flokkum og áhrifin geta verið mismunandi eftir einstaklingum og eftir því hvernig líkaminn brýtur niður Cerdelga. Þú skalt ræða við lækinn um þessi lyf áður en þú byrjar að nota Cerdelga. Hann ákveður hvaða lyf er hægt að nota eftir því hve hratt líkaminn brýtur niður eliglustat.

Lyf sem geta aukið magn Cerdelga í blóði, svo sem:

- paroxetín, flúoxetín, flúvoxamín, dúloketín, búprópíón, móklóbemíð – **þunglyndislyf** (notuð við þunglyndi)
- drónedarón, kínidín, verapamíl – **lyf við hjartsláttartruflunum** (notuð við óreglulegum hjartslætti)
- cíprófloxacín, klaritromýcín, erýtromýcín, telitromýcín – **sýklalyf** (notuð við sýkingum)
- terbinafín, ítrakónazól, flúkónazól, pósakónazól, vórikónazól – **sveppalyf** (notuð við sveppasýkingum)
- mírabegrón – notað við ofvirkri blöðru
- cínacalcet – **kalkhermandi** (notað hjá sumum sjúklingum í himnuskilun og við ákveðnum krabbameinum)
- atazanavír, darúnávír, fosamprenavír, indínávír, lópínávír, rítónávír, saquinavír, tipranavír – **andretróveirulyf** (notuð við HIV-sýkingu)
- cóbícístat – notað til að bæta áhrif andretróveirulyfja (sem notuð eru við HIV)

- aprepitant – **ógleðistillandi** (notað til að draga úr uppköstum)
- diltíazem – **blóðþrýstingslækkandi** (notað til að auka blóðstreymi og lækka hjartsláttartíðni)
- cóníavaptan – **þvagræsilyf** (notað til að auka magn natríums í blóði)
- bóceprevír, telaprevír – **veirulyf** (notuð við lifrabólgu C)
- ímatíní – **krabbameinslyf** (notuð við krabbameini)
- amlódípín, ranólazín – notuð við hjartaöng
- cílóstazól – notað við krampalíkum verk í fótum þegar gengið er og stafar af skorti á blóðrennsli í fæturna
- ísóníazíð – notað við berklum
- címetídín, ranítídín – **sýrubindandi lyf** (notað við meltingaróþægindum)
- goldenseal – (einnig þekkt undir heitinu *Hydrastis canadensis*) jurtalyf sem fæst án lyfseðils, notað til að bæta meltingu

Lyf sem geta lækkað magn Cerdelga í blóði:

- rífampicín, rífabútín – **sýklalyf** (notuð við sýkingum)
- karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín – **flogaveikilyf** (notuð við flogaveiki og krömpum)
- jóhannesarjurt – (einnig þekkt sem *Hypericum perforatum*) náttúrulegt lyf sem fæst án lyfseðils, notað við **þunglyndi** og öðrum kvillum

Cerdelga getur aukið magn eftirfarandi lyfja í blóði:

- dabígatran – **blóðþynnningarlyf** (notað til að þynna blóðið)
- fenýtóín – **flogaveikilyf** (notað við flogaveiki og krömpum)
- nortryptýlín, amitryptýlín, imípramín, desípramín – **þunglyndislyf** (notuð við þunglyndi)
- fenótíazín – **geðrofslyf** (notað við geðklofa og geðrofi)
- dígoxín – notað við **hjartabilun og gáttatífi**
- kolkísín – notað við **þvagsýrugigt**
- metóprólól – notað til **að lækka blóðþrýsting og/eða draga úr hjartsláttartíðni**
- dextrómetorfan – **hóstalyf**
- atómoxetín – notað við **athyglisbresti með ofvirkni (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)**
- pravastatín – notað til **að lækka kólesteról og koma í veg fyrir hjartasjúkdóma**

Notkun Cerdelga með mat eða drykk

Forðastu neyslu greipaldins eða greipaldinsafa þar sem það getur aukið magn Cerdelga í blóðinu.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu láta lækinn vita og hann mun ræða við þig um hvort þú getir tekið lyfið á meðgöngunni.

Sýnt hefur verið fram á að virka efnið í þessu lyfi berst í snefilmagni í móðurmjólk hjá dýrum. Brjóstgjöf er ekki ráðlögð meðan á meðferð með lyfinu stendur. Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti.

Engin áhrif á frjósemi eru þekkt við venjulega skammta.

Akstur og notkun véla

Cerdelga hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Cerdelga inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Cerdelga

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Miðlungi slakur umbrjótur (IM) eða hraður umbrjótur (EM):

Gleypu eitt 84 mg hylki í heilu lagi tvisvar á sólarhring með vatni. Það má taka með eða án matar. Taktu eitt hylki að morgni og eitt hylki að kvöldi. Ekki opna, mylja, leysa upp eða tyggja hylkin áður en þú gleypir þau. Láttu lækinn vita ef þú getur ekki gleypst hylkin í heilu lagi.

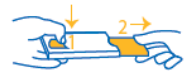
Slakur umbrjótur (PM):

Gleypið eitt 84 mg hylki á sólarhring með vatni. Hægt er að taka það með eða án fæðu. Takið eitt hylki daglega, alltaf á sama tíma.

Haltu áfram að taka Cerdelga á hverjum degi eins lengi og læknirinn segir fyrir um.

Hvernig draga á þynnuna/veskið úr slíðrinu

Á meðan þú þrýstir þumli og fingri saman á öðrum enda hulstursins (1) skaltu toga þynnuna/veskið varlega út til að opna slíðrið (2).



Ef tekinn er stærri skammtur af Cerdelga en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið fleiri hylki en þér var sagt að taka skaltu strax hafa samband við lækinn. Þú gætir fundið fyrir sundli og jafnvægisleysi, hægum hjartslætti, ógleði, uppköstum og svima.

Ef gleymist að taka Cerdelga

Taktu næsta hylki á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Cerdelga

Ekki hætta að taka Cerdelga án þess að tala við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur
- Sundl
- Breyting á bragðskyni
- Hjartsláttarónot
- Erting í hálsi
- Brjóstsviði (meltingartruflun)
- Ógleði (flökurleiki)
- Niðurgangur
- Hægðatregða
- Kviðverkur
- Magaverkur (verkur ofarlega í kvið)
- Nábitur (maga- og vélindabakflæði)
- Uppþemba (þaninn kviður)
- Magabólga
- Kyngingarerfiðleikar (kyngingartregða)
- Uppköst
- Munnþurrkur

- Vindgangur
- Þurr húð
- Ofsakláði
- Liðverkir
- Verkir í handleggjum, fótleggjum eða baki
- Þreyta (þróttleysi)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cerdelga

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, slíðrinu og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cerdelga inniheldur

- Virka innihaldsefnið er eliglustat (sem tartrat). Hvert hylki inniheldur 84 mg eliglustat.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Í hylkinu: Örkristallaður sellulósi, laktósaæinhýdrat (sjá kafla 2 undir „Cerdelga inniheldur laktósa“), hýprómellósi og glýseróldíbehenat.
 - Í skel hylkisins: Gelatína, kalíumálsílikat (E555), titandíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172) og indigótín (E132).
 - Í prentblekinu: Gljálakk, svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkól og ammóníumlausn, óþynnt.

Lýsing á útliti Cerdelga og pakkningastærðir

Cerdelga-hylki eru með perlublágrænu ógagnsæju loki og perluhvítum, ógagnsæjum botni með „GZ02“ prentað með svörtu á hylkið.

Pakkningastærðir með 14 hörðum hylkjum í einu þynnuveski, 56 hörðum hylkjum í 4 þynnuveskjum með 14 hylkjum hvert eða 196 hörðum hylkjum í 14 þynnuveskjum með 14 hylkjum hvert.

Ekki víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

Markaðsleyfishafi
Genzyme Europe BV
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Framleiðandi
Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.

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

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Tel: +386 1 235 51 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.