I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cerdelga 84 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 84,4 mg eliglustaati (tartraadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Üks kapsel sisaldab 106 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Pärlmutrihelgiga sinakasrohelise läbipaistmatu kaane ja pärlmutrihelgiga valge läbipaistmatu korpusega kapsel, mille korpusel on musta tindiga märgistus „GZ02“. Kapsli mõõdud vastavad suurusele „2“ (mõõtmed 18,0 × 6,4 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Cerdelga on näidustatud 1. tüüpi Gaucher’ tõve pikaajaliseks raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ensüümi CYP2D6 aktiivsus on madal, keskmine või kõrge.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Cerdelga’ga peab alustama ja juhendama Gaucher’ tõve ravis kogenud arst.

Annustamine

Soovitatav annus CYP2D6 ensüümi keskmise ja kõrge aktiivsusega *(intermediate and extensive metabolisers)* patsientidel on 84 mg eliglustaati kaks korda ööpäevas. Soovitatav annus CYP2D6 ensüümi madala aktiivsusega *(poor metabolisers)* patsientidel on 84 mg eliglustaati üks kord ööpäevas.

Vahelejäänud annus
Kui annus jääb manustamata, tuleb määratud annus võtta järgmisel ettenähtud ajal; järgmist annust ei tohi kahekordistada.

Patsientide erirühmad

CYP2D6 ensüümi ülikõrge ja määratlemata aktiivsusega isikud
Eliglustaati ei tohi kasutada patsientidel, kellel CYP2D6 ensüümi aktiivsus on ülitugev või määratlemata (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid
Eliglustaat on vastunäidustatud CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutele, kellel on raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustus (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Eliglustaati ei soovitata CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutele, kellel on mõõdukas (Child-Pugh' klass B) maksakahjustus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutel, kellel on kerge maksakahjustus (Child-Pugh' klass A), ei ole annuse kohandamine vajalik ja soovitatav annus on 84 mg eliglustaati kaks korda ööpäevas.

Eliglustaati ei soovitata CYP2D6 ensüümi keskmise või madala aktiivsusega isikutele, kellel on mis tahes staadiumis maksakahjustus (vt lõigus 4.4 ja 5.2).

Cerdelga on vastunäidustatud CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutele, kellel on kerge või mõõdukas maksakahjustus ja kes manustavad CYP2D6 tugevat või mõõdukat inhibiitorit (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutel, kellel on kerge maksakahjustus ja kes manustavad CYP2D6 nõrka inhibiitorit või CYP3A tugevat, mõõdukat või nõrka inhibiitorit, tuleb kaaluda eliglustaadi manustamist 84 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid
CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutel, kellel on nõrk, mõõdukas või raske neerukahjustus, ei ole annuse kohandamine vajalik ja soovitatav annus on 84 mg eliglustaati kaks korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eliglustaati ei soovitata CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega, terminaalses staadiumis neeruhaigusega isikutele (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eliglustaati ei soovitata CYP2D6 ensüümi keskmise või madala aktiivsusega isikutele, kellel on kerge, mõõdukas või raske neerukahjustus või terminaalses staadiumis neeruhaigus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad (≥ 65 aastat)
Eliglustaadi kasutamise kohta eakatel on piiratud kogemus. Andmed näitavad, et annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Lapsed
Cerdelga ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis
Cerdelga't võetakse suu kaudu. Kapslid tuleb tervelt alla neelata, soovitavalt koos veega, ning neid ei tohi purustada, lahustada ega avada.

Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma. Peab vältima greibi või greibimahla tarbimist (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

CYP2D6 ensüümi keskmise või kõrge aktiivsusega patsiendid, kes võtavad CYP2D6 tugevat või mõõdukat inhibiitorit samaaegselt CYP3A tugeva või mõõduka inhibiitoriga, ning CYP2D6 ensüümi madala aktiivsusega patsiendid, kes võtavad samaaegselt CYP3A tugevat inhibiitorit. Cerdelga kasutamine nendel juhtudel suurendab oluliselt eliglustaadi kontsentratsiooni vereplasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Eliglustaadi kontsentratsiooni olulise tõusu tõttu vereplasmas on Cerdelga vastunäidustatud CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutele, kellel on raske maksakahjustus ning CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutele, kellel on kerge või mõõdukas maksakahjustus ja kes manustavad CYP2D6 tugevat või mõõdukat inhibiitorit (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi alustamine; CYP2D6 genotüübi määramine

Enne ravi alustamist Cerdelga'ga tuleb määrata patsiendi CYP2D6 genotüüp, et kindlaks teha CYP2D6 ensüümi aktiivsus (vt lõik 4.2 „Erirühmad").

Ravimite koostoimed

Cerdelga on vastunäidustatud CYP2D6 ensüümi keskmise või kõrge aktiivsusega patsientidele, kes manustavad CYP2D6 tugevat inhibiitorit või mõõdukat inhibiitorit samaaegselt CYP3A tugeva inhibiitori või mõõduka inhibiitoriga ja CYP2D6 ensüümi madala aktiivsusega patsientidele, kes manustavad CYP3A tugevat inhibiitorit (vt lõik 4.3).

Eliglustaadi kasutamist koos CYP2D6 või CYP3A ühe tugeva või mõõduka inhibiitoriga vt lõik 4.5.

Eliglustaadi kasutamisel CYP3A tugevate indutseerijatega väheneb oluliselt eliglustaadi süsteemne saadavus, mis võib vähendada eliglustaadi terapeutilist efektiivsust; seetõttu ei ole nende samaaegne manustamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Olemasoleva südamehaigusega patsiendid
Eliglustaadi kasutamist olemasoleva südamehaigusega patsientidel ei ole kliiniliselt uuritud. Eliglustaadi oluliselt kõrgenenud kontsentratsioon vereplasmas põhjustab eeldatavalt EKG intervallide vähest pikenemist, mistõttu tuleb vältida eliglustaadi kasutamist südamehaigusega (südame paispuudulikkus, hiljutine äge müokardiinfarkt, bradükardia, kardiaalne blokaad, ventrikulaarne arütmia) ja pikenenud QT-intervalli sündroomiga patsientidel ning kombinatsioonis IA klassi (nt kinidiin) ja III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikumidega.

Maksakahjustusega patsiendid
CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikute kohta, kellel on mõõdukas maksakahjustus, on olemas piiratud andmed. Eliglustaati ei soovitata nendele patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Andmed on piiratud või puuduvad CYP2D6 keskmise või madala aktiivsusega isikute kohta, kellel on mis tahes astme maksakahjustus. Eliglustaati ei soovitata nendele patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Eliglustaadi koosmanustamine CYP2D6 või CYP3A4 inhibiitoritega CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutele, kellel on kerge maksakahjustus, võib põhjustada eliglustaadi kontsentratsiooni tõusu vereplasmas, mille mõju suurus sõltub ensüümi inhibeerimisest ja inhibiitori võimsusest. CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutel, kellel on kerge maksakahjustus ja kes manustavad CYP2D6 nõrka inhibiitorit või CYP3A tugevat, mõõdukat või nõrka inhibiitorit, tuleb kaaluda eliglustaadi manustamist 84 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Andmed on piiratud või puuduvad CYP2D6 ensüümi kõrge, keskmise või madala aktiivsusega isikute kohta, kellel on terminaalses staadiumis neeruhaigus ning CYP2D6 ensüümi keskmise või madala aktiivsusega isikute kohta, kellel on kerge, mõõdukas või raske neerukahjustus; eliglustaati ei soovitata nendele patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kliinilise ravivastuse jälgimine

Mõnedel eelnevalt ravimata patsientidel, täheldati pärast 9-kuulist ravi põrna mahu vähenemist kuni 20% (suboptimaalne tulemus; vt lõik 5.1). Neid patsiente tuleb jälgida edasise paranemise suhtes või kaaluda alternatiivset ravivõimalust.

Stabiilse haigusega patsiente, kes lähevad ensüümasendusravilt üle eliglustaadile, tuleb jälgida haiguse progresseerumise suhtes (nt 6 kuu pärast ja seejärel regulaarselt), et hinnata haiguse stabiilsust kõigi avaldumiskohtade põhjal. Suboptimaalse ravivastusega patsientidel peab personaalselt kaaluma ensüümasendusravi taasalustamist või alternatiivset raviviisi.

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eliglustaat metaboliseerub eelkõige CYP2D6 ja vähemal määral CYP3A4 vahendusel. Samaaegne manustamine CYP2D6 või CYP3A4 aktiivsust mõjutavate ainetega võib muuta eliglustaadi kontsentratsioone vereplasmas. Eliglustaat on *in vitro* P-gp ja CYP2D6 inhibiitor; eliglustaadi samaaegne manustamine P-gp või CYP2D6 substraadiks olevate ainetega võib suurendada nende ainete kontsentratsiooni vereplasmas.

Lõigus 4.5 nimetatud ainete nimekiri ei ole kõikehõlmav ja ravimit määraval arstil on soovitatav uurida kõikide määratud ravimite võimalikke koostoimeid eliglustaadiga nende ravimite omaduste kokkuvõtetest.

Ained, mis võivad suurendada eliglustaadi süsteemset saadavust

Cerdelga on vastunäidustatud CYP2D6 keskmise või kõrge aktiivsusega patsientidele, kes võtavad CYP2D6 tugevat või mõõdukat inhibiitorit samaaegselt CYP3A tugeva või mõõduka inhibiitoriga ning CYP2D6 ensüümi madala aktiivsusega patsientidele, kes võtavad CYP3A tugevat inhibiitorit (vt lõik 4.3). Cerdelga kasutamisel neis tingimustes tõuseb eliglustaadi kontsentratsioon vereplasmas oluliselt.

CYP2D6 inhibiitorid

Keskmise ja kõrge ensümaatilise aktiivsusega patsiendid
Pärast eliglustaadi korduvat manustamist annuses 84 mg kaks korda ööpäevas patsientidele, kelle ensümaatiline aktiivsus ei ole madal, samaaegselt CYP2D6 tugeva inhibiitori, paroksetiini, korduva manustamisega 30 mg üks kord ööpäevas suurenes eliglustaadi C_{max} 7,3 korda ja $AUC_{0–12}$ 8,9 korda. Keskmise ja kõrge ensümaatilise aktiivsusega patsientidel, kes saavad samaaegset ravi CYP2D6 tugeva inhibiitoriga (nt paroksetiin, fluoksetiin, kinidiin, bupropioon), tuleb kaaluda eliglustaadi manustamist 84 mg üks kord ööpäevas.

Eliglustaadi manustamisel 84 mg kaks korda ööpäevas patsientidele, kelle ensümaatiline aktiivsus ei ole madal, võib CYP2D6 mõõdukate inhibiitorite (nt duloksetiin, terbinafiin, moklobemiid, mirabegroon, tsinakaltseet, dronedaroon) samaaegsel manustamisel eeldada eliglustaadi süsteemse saadavuse suurenemist ligikaudu kuni 4 korda. CYP2D6 mõõdukate inhibiitorite kasutamisel keskmise ja kõrge ensümaatilise aktiivsusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Kõrge ensümaatilise aktiivsusega patsiendid, kellel on kerge või mõõdukas maksakahjustus: vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4.
Kõrge ensümaatilise aktiivsusega patsiendid, kellel on raske maksakahjustus: vt lõigud 4.2 ja 4.3.

CYP3A inhibiitorid

Keskmine ja kõrge ensümaatiline aktiivsus
Pärast eliglustaadi korduvat manustamist annuses 84 mg kaks korda ööpäevas patsientidele, kelle ensümaatiline aktiivsus ei ole madal, samaaegselt CYP3A tugeva inhibiitori, ketokonasooli, korduva manustamisega 400 mg üks kord ööpäevas suurenes eliglustaadi C_{max} 3,8 korda ja $AUC_{0–12}$ 4,3 korda; CYP3A teiste tugevate inhibiitorite (nt klaritromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, kobitsistaat, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, tipravaniir, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin, konivaptaan, botsepreviir) puhul võib eeldada sarnast toimet. CYP3A tugevate inhibiitorite kasutamisel keskmise ja kõrge ensümaatilise aktiivsusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Eliglustaadi manustamisel 84 mg kaks korda ööpäevas patsientidele, kelle ensümaatiline aktiivsus ei ole madal, suurendab CYP3A mõõdukate inhibiitorite (nt erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, flukonasool, diltiaseem, verapamiil, aprepitant, atasanaviir, darunaviir, fosaprenaviir, imatiniib, tsimetidiin) samaaegne kasutamine eliglustaadi süsteemset saadavust eeldatavalt ligikaudu kuni 3 korda. CYP3A mõõdukate inhibiitorite kasutamisel keskmise ja kõrge ensümaatilise aktiivsusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Kõrge ensümaatilise aktiivsusega patsiendid, kellel on kerge maksakahjustus: vt lõigud 4.2 ja 4.4.
Kõrge ensümaatilise aktiivsusega patsiendid, kellel on mõõdukas või raske maksakahjustus: vt lõigud 4.2 ja 4.3.

Madala ensümaatilise aktiivsusega patsiendid
Eliglustaadi manustamisel 84 mg üks kord ööpäevas madala ensümaatilise aktiivsusega patsientidele võib CYP3A tugevate inhibiitorite (nt ketokonasool, klaritromütsiin, itrakonasool, kobitsistaat, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, tipravaniir, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin, konivaptaan, botsepreviir) samaaegsel manustamisel eeldada eliglustaadi C_{max} suurenemist 4,3 korda ja $AUC_{0–24}$ suurenemist 6,2 korda. Madala ensümaatilise aktiivsusega patsientidel on CYP3A tugevate inhibiitorite kasutamine vastunäidustatud.

Eliglustaadi manustamisel 84 mg üks kord ööpäevas madala ensümaatilise aktiivsusega patsientidele võib CYP3A mõõdukate inhibiitorite (nt erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, flukonasool, diltiaseem, verapamiil, aprepitant, atasanaviir, darunaviir, fosaprenaviir, imatiniib, tsimetidiin) samaaegsel manustamisel eeldada eliglustaadi C_{max} suurenemist 2,4 korda ja $AUC_{0–24}$ suurenemist 3,0 korda. Madala ensümaatilise aktiivsusega patsientidel ei ole CYP3A mõõdukate inhibiitorite kasutamine soovitatav.

CYP3A nõrkade inhibiitorite (nt amlodipiin, tsilastasool, fluvoksamiin, koldjuur, isoniasiid, ranitidiin, ranolasiin) kasutamisel madala ensümaatilise aktiivsusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

CYP2D6 inhibiitorite ja CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine

Keskmise ja madala ensümaatilise aktiivsusega patsiendid
Eliglustaadi manustamisel 84 mg kaks korda ööpäevas patsientidele, kelle ensümaatiline aktiivsus ei ole madal, võib CYP2D6 tugevate või mõõdukate inhibiitorite ja CYP3A tugevate või mõõdukate inhibiitorite samaaegsel kasutamisel eeldada eliglustaadi C_{max} suurenemist kuni 17 korda ja $AUC_{0–12}$ suurenemist kuni 25 korda. Keskmise ja kõrge ensümaatilise aktiivsusega patsientidel on CYP2D6 tugevate või mõõdukate inhibiitorite ja CYP3A tugevate või mõõdukate inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud.

Greibitooted sisaldavad üht või mitut komponenti, mis pärsivad CYP3A-d ja võivad eliglustaadi kontsentratsioone vereplasmas suurendada. Tuleb vältida greipide või greibimahla tarbimist.

Ained, mis võivad vähendada eliglustaadi süsteemset saadavust

CYP3A tugevad indutseerijad
Eliglustaadi korduval manustamisel annuses 127 mg kaks korda ööpäevas samaaegselt rifampitsiini (CYP3A ja väljavoolu transporter P-gp tugev indutseerija) korduva manustamisega 600 mg üks kord ööpäevas patsientidele, kelle ensümaatiline aktiivsus ei olnud madal, langes eliglustaadi süsteemne saadavus ligikaudu 85%. Eliglustaadi korduval manustamisel annuses 84 mg kaks korda ööpäevas samaaegselt rifampitsiini korduva manustamisega 600 mg üks kord ööpäevas madala ensümaatilise aktiivsusega patsientidele langes eliglustaadi süsteemne saadavus ligikaudu 95%. Madala, keskmise ja kõrge ensümaatilise aktiivsusega patsientidel ei ole CYP3A tugeva indutseerija (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifabutiin ja naistepuna) samaaegne kasutamine eliglustaadiga soovitatav.

Ained, mille süsteemset saadavust võib eliglustaat suurendada

P-gp substraadid
Pärast P-gp substraadi digoksiini ühekordset manustamist annuses 0,25 mg samaaegselt eliglustaadiga annuses 127 mg kaks korda ööpäevas suurenes digoksiini C_{max} 1,7 korda ja AUC_{last} 1,5 korda. Võib osutuda vajalikuks vähendada P-gp substraatideks olevate ainete (nt digoksiin, kolhitsiin, dabigatraan, fenütoiin, pravastatiin) annuseid.

CYP2D6 substraadid
Pärast CYP2D6 substraadi metoprolooli ühekordset manustamist annuses 50 mg samaaegselt eliglustaadi korduva manustamisega annuses 127 mg kaks korda ööpäevas suurenes metoprolooli C_{max} 1,5 korda ja AUC 2,1 korda. Võib osutuda vajalikuks vähendada CYP2D6 substraatideks olevate ainete annuseid. Need on muuhulgas teatavad antidepressandid (tritsüklilised antidepressandid, nt nortriptüliin, amitriptüliin, imipramiin ja desipramiin), fenotiasiinid, dekstrometorfaan ja atomoksetiin.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Eliglustaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on soovitav vältida Cerdelga kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas eliglustaat/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised ja toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et eliglustaat eritub piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele ja imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas katkestada rinnapiimaga toitmine või katkestada (mitte alustada) ravi Cerdelga'ga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Rottidel täheldati toimeid munanditele ja spermatogeneesi pöörduvat pärssimist (vt lõik 5.3). Selliste leidude olulisus inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Cerdelga'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Cerdelga kõrvaltoimete üldine profiil põhineb summaarsel ravikestusel 1400 patsiendiaastat ja kahe keskse 3. faasi uuringu (ENGAGE ja ENCORE) esmaste analüüsiperioodide ning jätkuperioodide, ühe 8-aastase, pikaajalise 2. faasi uuringu (uuring 304) ja ühe 3b. faasi toetava uuringu (EDGE) koondtulemustel. Neis neljas uuringus osales kokku 393 patsienti vanusevahemikus 16…75 aastat, kellele manustati eliglustaati mediaanse kestusega 3,5 aastat (kuni 9,3 aastat).

Cerdelga kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime on düspepsia, ligikaudu 6% patsientidest.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on järjestatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi (väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (<1/10 000)). Tabelis 1 on esitatud kõrvaltoimed pikaajalistest kliinilistest uuringutest, millest teatati vähemalt 4 patsiendil. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Organsüsteemi klass	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu*, pööritustunne*, düsgeusia
Südame häired	Palpitatsioonid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kurguärritus, köha
Seedetrakti häired	Düspepsia, ülakõhu valu*, kõhulahtisus*, iiveldus, kõhukinnisus, kõhuvalu*, gastroösofageaalne reflukshaigus, puhitunud pinges kõht*, gastriit, düsfaagia, oksendamine*, suukuivus, flatulents
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahakuivus, urtikaaria*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia, valu jäsemetes*, seljavalu*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus

* Platseebokontrolliga keskses uuringus oli kõrvaltoimete esinemissagedus platseeboga sama või suurem kui Cerdelga'ga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Eliglustaadi tänini kõrgeimat kontsentratsiooni vereplasmas täheldati I faasi üheannuselises, annuse suurendamise uuringus tervete vabatahtlikega, milles uuritav võttis 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidele soovitatud annusest ligikaudu 21 korda suurema annuse. Vereplasma kõrgeima kontsentratsiooni (59 korda kõrgem kui tavaravi tingimustes) hetkel tekkisid uuritaval pööritustunne, märgatavad tasakaaluhäired, hüpotensioon, bradükardia, iiveldus ja oksendamine.

Ägeda üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX10.

Toimemehhanism

Eliglustaat on glükosüültseramiidi sünteesi tugevatoimeline ja spetsiifiline inhibiitor ning toimib 1. tüüpi Gaucher' tõve korral substraati vähendava ravina. Substraati vähendava ravi eesmärk on vähendada põhilise substraadi glükosüültseramiidi (GL-1) sünteesi määra, et viia see kooskõlla 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel vähenenud katabolismi määraga, vältides sellega glükosüültseramiidi akumulatsiooni ja leevendades kliinilist avaldumist.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes varem ravimata 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidega olid enamikul neist patsientidest GL-1 tasemed vereplasmas tõusnud ning langesid pärast ravi Cerdelga'ga. Lisaks sellele olid kliinilises uuringus 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidega, kelle seisund oli ensüümasendusraviga stabiliseerunud (st kes olid enne ravi alustamist Cerdelga'ga juba ensüümasendusraviga ravieesmärgid saavutanud), enamikul patsientidest GL-1 tasemed vereplasmas normaalsed ning vähenesid ravi käigus Cerdelga'ga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Soovitatavad annustamisskeemid (vt lõik 4.2) põhinevad keskmise ja kõrge ensümaatilise aktiivsusega patsientide puhul kliinilistes uuringutes rakendatud annuse tiitrimisskeemide andmete farmakokineetilis-farmakodünaamilisel modelleerimisel ja madala ensümaatilise aktiivsusega patsientide puhul füsioloogiapõhistel farmakokineetika andmetel.

Cerdelga olulise tähtsusega uuring varem ravimata 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidega – uuring 02507 (ENGAGE)
Uuring 02507 oli juhuslikustatud, topeltpime, platseebokontrolliga, mitmekeskuseline kliiniline uuring 40 patsiendiga, kellel oli 1. tüüpi Gaucher' tõbi. Cerdelga rühmas manustati 9-kuulisel esmase analüüsi perioodil 3 patsiendile (15%) algannusena 42 mg eliglustaati kaks korda ööpäevas ja 17 patsiendil (85%) suurendati annust tasemeni 84 mg kaks korda ööpäevas, võttes aluseks madalaimad kontsentratsioonid vereplasmas.

Tabel 2. Muutused 9. kuuks ravieelse tasemega võrreldes (esmasel analüüsiperioodil) uuringus 02507 Cerdelga'ga ravitud 1. tüüpi Gaucher' tõvega varem ravimata patsientidel

	Platseebo* (n = 20)[a]	Cerdelga (n = 20)[a]	Erinevus (Cerdelga – platseebo) [95% CI]	p-väärtus[b]
Põrna mahu muutus MN (%) (esmane tulemusnäitaja)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	< 0,0001
Hemoglobiinitaseme absoluutne muutus (g/dl) (teisene tulemusnäitaja)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
Maksa mahu muutus MN (%) (teisene tulemusnäitaja)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Trombotsüütide arvu muutus protsentides (%) (teisene tulemusnäitaja)	-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	< 0,0001

MN = *Multiplies of normal* [kordi normist suurem], CI = *confidence interval* [usaldusvahemik]

[a] Keskmised ravieelsed põrna mahud olid platseebo ja Cerdelga rühmas vastavalt 12,5 ja 13,9 korda normist suuremad ja keskmine maksa maht oli mõlemas rühmas 1,4 korda normist suurem. Keskmised hemoglobiinitasemed olid vastavalt 12,8 ja 12,1 g/dl ja trombotsüütide arvud 78,5 ja 75,1 × 10^9/l.
[b] Hinnangulised ja p-väärtused põhinevad ANCOVA mudelil
* Kõik patsiendid viidud üle ravile Cerdelga'ga pärast 9. kuud.

Avatud meetodil pikaajalisel ravil Cerdelga'ga (jätkufaas) täheldati kõikidel, olemasolevate täielike andmetega patsientidel paranemise jätkumist kogu jätkufaasi vältel. Tulemused (muutus lähteväärtusega võrreldes) olid järgnevate tulemusnäitajate puhul pärast 18-kuulist, 30-kuulist ja 4,5-aastast ravi järgmised: hemoglobiinitaseme absoluutne muutus (g/dl) 1,1 (1,03), [n=39], 1,4 (0,93), [n=35] ja 1,4 (1,31), [n=12]; trombotsüütide arvu keskmine suurenemine (mm^3) 58,5% (40,57%), [n=39], 74,6% (49,57%), [n=35] ja 86,8% (54,20%), [n=12]; põrna mahu keskmine vähenemine (MN) 46,5% (9,75%), [n=38], 54,2% (9,51%), [n=32] ja 65,6% (7,43%), [n=13] ning maksa mahu keskmine vähenemine 13,7% (10,65%), [n=38], 18,5% (11,22%), [n=32] ja 23,4% (10,59%), [n=13].

Pikaajalised kliinilised tulemused varem ravimata 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel – uuring 304
Uuring 304 oli Cerdelga ühe ravirühmaga avatud mitmekeskuseline uuring 26 patsiendiga. 4-aastase ravi läbis 19 patsienti. Neist 15 patsiendil (79%) suurendati annust tasemeni 84 mg eliglustaati kaks korda ööpäevas; 4 patsienti (21%) jätkas annusega 42 mg kaks korda ööpäevas.

Kaheksateist patsienti läbisid 8-aastase ravi. Ühel patsiendil (6%) suurendati täiendavalt annust kuni 127 mg kaks korda ööpäevas. Neliteist patsienti (78%) jätkas ravi Cerdelga'ga 84 mg kaks korda ööpäevas. Kolm patsienti (17%) jätkas ravi annusega 42 mg kaks korda ööpäevas. Kuueteistkümnel patsiendil hinnati efektiivsuse tulemusnäitajat 8. aastal.

Cerdelga parandas 8-aastasel raviperioodil püsivalt elundite mahtu ja hematoloogilisi parameetreid (vt tabel 3).

Tabel 3. Lähteväärtuse muutus kuni 8. aastani uuringus 304

	N	Ravieelne väärtus (keskmine)	Muutus lähteväärtusega võrreldes (keskmine)	Standardhälve
Põrna maht (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Hemoglobiinitase (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Maksa maht (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Trombotsüütide arv (× 10^9/l)	16	67,53	109,8%	114,73

MN = erinevus normaalsest kordades

Cerdelga keskne uuring ensüümasendusravilt üle toodud 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidega – uuring 02607 (ENCORE)
Uuring 02607 oli juhuslikustatud, avatud, aktiivse kontrollrühmaga mitmekeskuseline samaväärsuse kliiniline uuring 159 patsiendiga, kelle seisund oli varem ensüümasendusraviga stabiliseeritud. Cerdelga rühmas suurendati 12-kuulisel esmase analüüsi perioodil 34 patsiendil (32%) annust tasemeni 84 mg eliglustaati kaks korda ööpäevas ja 51 patsiendil (48%) tasemeni 127 mg kaks korda ööpäevas ning 21 patsienti (20%) jätkasid annusega 42 mg kaks korda ööpäevas.

Kõikide selles uuringus hinnatud annuste koondandmete põhjal oli Cerdelga haiguse stabiilsena hoidmisel Cerezyme'iga (imiglütseraas) samaväärne. Pärast 12-kuulist ravi oli Cerdelga rühmas esmase liittulemusnäitaja (koosnes kõigist neljast tabelis 4 märgitud komponendist) saavutanud patsientide osakaal 84,8% [95% usaldusvahemik 76,2%...91,3%], võrreldes 93,6% [95% usaldusvahemik 82,5%...98,7 %] Cerezyme'i rühmas. Patsientidest, kes üksikkomponentide osas stabiilsuse kriteeriume ei saavutanud, püsisid 1. tüüpi Gaucher' tõve ravieesmärkide raames 12 patsienti 15-st Cerdelga rühma patsiendist ja 3 patsienti 3-st Cerezyme'i rühma patsiendist.

Rühmade vahel haiguse nelja üksikparameetri osas kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud (vt tabel 4).

Tabel 4. Muutused 12. kuuks ravieelse tasemega võrreldes (esmane analüüsiperiood) uuringus 02607 Cerdelgaga ravile üle viidud 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel

	Cerezyme (N = 47)** Keskmine [95% CI]	Cerdelga (N = 99) Keskmine [95% CI]
Põrna maht		
Stabiilse põrna mahuga patsientide osakaal*[a]	100%	95,8%
Põrna mahu muutus MN protsentides (%)*	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Hemoglobiinitase		
Stabiilse hemoglobiinitasemega patsientide osakaal[a]	100%	94,9%
Hemoglobiinitaseme absoluutne muutus (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
Maksa maht		
Stabiilse maksa mahuga patsientide osakaal[a]	93,6%	96,0%
Maksa mahu muutus MN (%)	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Trombotsüütide arv		
Stabiilse trombotsüütide arvuga patsientide osakaal[a]	100%	92,9%
Trombotsüütide arvu muutus protsentides (%)	2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = erinevus normaalsest kordades, CI = usaldusvahemik
* Välja arvatud täieliku splenektoomiaga patsiendid.
**Kõik patsiendid viidud üle ravile Cerdelga'ga pärast 52 nädalat.
[a] Stabiilsuse kriteeriumid baseerudes muutustel 12. kuuks ravieelse tasemega võrreldes: hemoglobiinitaseme langus ≤ 1,5 g/dl, trombotsüütide arvu vähenemine ≤ 25%, maksa mahu suurenemine ≤ 20% ja põrna mahu suurenemine ≤ 25%.
Patsientide üldarv (N) = uuringuplaanile vastav populatsioon

Avatud pikaajalisel raviperioodil Cerdelga'ga (jätkufaas) püsis stabiilsuse liittulemusnäitajale vastanud, täielike andmetega patsientide osakaal pärast 2 aastat 84,6% (n=136), pärast 3 aastat 84,4% (n=109) ja pärast 4 aastat 91,1% (n=45). Enamik uuringu katkestamistest jätkufaasis oli tingitud üleminekust kommertsiaalsele ravimile alates 3. aastast. Haiguse üksikparameetrid – põrna maht, maksa maht, hemoglobiinitasemed ja trombotsüütide arv püsisid 4 aasta jooksul stabiilsed (vt tabel 5).

Tabel 5. Muutused 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel uuringus 02607 pikaajalisel ravil Cerdelga'ga alates 12. kuust (esmane analüüs) kuni 48. kuuni.

	2. aasta		**3. aasta**		**4. aasta**	
	Cerezyme /Cerdelga[a] Keskmine [95% CI]	Cerdelga[b] Keskmine [95% CI])	Cerezyme /Cerdelga[a] Keskmine [95% CI]	Cerdelga[b] Keskmine [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga[a] Keskmine [95% CI]	Cerdelga[b] Keskmine [95% CI]
Patsientide arv aasta alguses (N)	51	101	46	98	42	96
Patsientide arv aasta lõpus (N)	46	98	42	96	21	44
Olemasolevate andmetega patsiendid (N)	39	97	16	93	3	42
Põrna maht						
Stabiilse põrna mahuga patsiendid (%)*	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]
Põrna mahu muutus 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]
Hemoglobiinitase						
Stabiilse hemoglobiinitasemega patsiendid (%)	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]

	2. aasta		3. aasta		4. aasta	
	Cerezyme /Cerdelga[a] Keskmine [95% CI]	Cerdelga[b] Keskmine [95% CI])	Cerezyme /Cerdelga[a] Keskmine [95% CI]	Cerdelga[b] Keskmine [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga[a] Keskmine [95% CI]	Cerdelga[b] Keskmine [95% CI]
Hemoglobiinitaseme lähteväärtuse muutus (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]
Maksa maht						
Stabiilse maksa mahuga patsiendid (%)	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]
Maksa mahu lähteväärtuse muutus 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]
Trombotsüütide arv						
Stabiilse trombotsüütide arvuga patsiendid (%)	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]
Trombotsüütide arvu muutus (%)	-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]
Stabiilsuse liittulemusnäitaja						
Cerdelga'ga ravitavad stabiilsed patsiendid (%)	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 = erinevus normaalsest kordades, CI = usaldusvahemik
* v.a täielikult eemaldatud põrnaga patsiendid
[a] Cerezyme/Cerdelga – algselt juhuslikustatud Cerezyme'i rühma
[b] Cerdelga – algselt juhuslikustatud Cerdelga rühma

Kliiniline kogemus CYP2D6 ensüümi madala ja ülikõrge ensümaatilise aktiivsusega patsientidel

Kogemused madala või ülikõrge ensümaatilise aktiivsusega patsientide ravist Cerdelga'ga on piiratud. Cerdelga kolme kliinilise uuringu esmase analüüsi periood hõlmas 5 madala ja 5 ülikõrge ensümaatilise aktiivsusega patsienti. Kõikidele madala ensümaatilise aktiivsusega patsientidele manustati eliglustaati 42 mg kaks korda ööpäevas ja neist neljal (80%) oli adekvaatne kliiniline ravivastus. Enamikule (80%) ülikõrge ensümaatilise aktiivsusega patsientidest manustati eliglustaati suurenevas annuses kuni 127 mg kaks korda ööpäevas ja kõigil oli adekvaatne kliiniline ravivastus. Ühel ülikõrge ensümaatilise aktiivsusega patsiendil, kellele manustati eliglustaati 84 mg kaks korda ööpäevas, ei olnud adekvaatset ravivastust.

Eliglustaadi manustamisel 84 mg üks kord ööpäevas madala ensümaatilise aktiivsusega patsientidele ja 84 mg kaks korda ööpäevas CYP2D6 keskmise aktiivsusega patsientidele on süsteemne saadavus eeldatavalt sarnane. Ülikõrge ensümaatilise aktiivsusega patsientidel ei pruugi kontsentratsioon tõusta terapeutilisele tasemele. Ülikõrge ensümaatilise aktiivsusega patsientide jaoks ei saa anda annustamissoovitusi.

Mõju luustiku patoloogiale

Pärast 9-kuulist ravi uuringus 02507 vähenes luuüdi infiltratsioon Gaucher' rakkudega, mis oli määratletud kui luuüdi koormuse üldskoor (BMB, *bone marrow burden*), mõõdetuna magnetresonantstomograafia abil selgroo nimmeosas ja reieluus, Cerdelga'ga ravitud patsientidel (n=19) keskmiselt 1,1 punkti, võrreldes muutuse puudumisega platseebot saanud patsientidel (n=20). Viiel Cerdelga'ga ravitud patsiendil (26%) saavutati BMB skoori muutus vähemalt 2 punkti võrra.

Pärast 18-kuulist ja 30-kuulist ravi vähenes BMB skoor algselt Cerdelga rühma juhuslikustatud patsientidel keskmiselt vastavalt 2,2 punkti (n=18) ja 2,7 punkti (n=15) võrreldes keskmise langusega vastavalt 1 punkti võrra (n=20) ja 0,8 punkti võrra algselt platseeborühma juhuslikustatud patsientidel.

Pärast 18-kuulist ravi Cerdelga'ga avatud jätkufaasis suurenes lülisamba nimmeosa luu mineraalse tiheduse T-skoor keskmiselt (standardhälve) lähteväärtuselt -1,14 (1,0118; n=34), tasemele -0,918 (1,1601; n=33) normvahemikus. Pärast 30-kuulist ja 4,5-aastast ravi suurenes T-skoor jätkuvalt tasemele vastavalt -0,722 (1,1250; n=27) ja -0,533 (0,8031; n=9).

Uuringu 304 tulemused näitavad luustiku kestvat või jätkuvat paranemist vähemalt 8 aastat kestnud ravi ajal Cerdelga'ga.

Uuringus 02607 Cerdelga'ga ravitud patsientide selgroo nimmeosa ja reieluu luu mineraalse tiheduse T- ja Z-skoorid püsisid normaalses vahemikus 4 aasta vältel.

Elektrokardiograafiline hindamine

Eliglustaadi ühekordsel manustamisel annuses kuni 675 mg kliiniliselt olulist mõju QTc-intervalli pikenemisele ei täheldatud.
Fridericia korrektsiooni abil südame löögisageduse suhtes korrigeeritud QT-intervalli (QTcF) hinnati juhuslikustatud, platseebo ja toimiva ravimiga (moksifloksatsiin 400 mg) kontrollitud üheannuselises ravimi ristvahetusega uuringus 47 tervel uuritaval. Selles uuringus, milles osutus võimalikuks avastada väikesi mõjusid, oli pikima, platseebo suhtes kohandatud, ravieelse taseme suhtes korrigeeritud QTcF-intervalli ühepoolse 95% usaldusvahemiku ülempiir alla 10 millisekundi, mis on ametlik ohutusepiir. Kuigi ilmne mõju südame löögisagedusele puudus, täheldati platseebo suhtes korrigeeritud PR-, QRS- ja QTc-intervallide kontsentratsioon-sõltuvat pikenemist ravieelse tasemega võrreldes. Farmakokineetilis-farmakodünaamilise mudeli põhjal põhjustab eliglustaadi kontsentratsioon vereplasmas, mis ületab inimese eeldatavat C_{max} 11 korda, PR-, QRS- ja QTcF-intervallide keskmist pikenemist (95% usaldusvahemiku ülempiir) vastavalt 18,8 (20,4); 6,2 (7,1) ja 12,3 (14,2) millisekundit.

Eakad

Kliinilistesse uuringutesse kaasati piiratud arvul patsiente vanuses 65 aastat (n = 10) ja üle selle. Efektiivsus- ja ohutusprofiilis ei leitud olulisi erinevusi eakate ja noorte patsientide vahel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Cerdelga'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi Gaucher' tõve korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Cerdelga'ga läbi viidud uuringute tulemused laste alarühmade kohta vanuses 24 kuust kuni 18 aastat 1. ja 3. tüüpi Gaucher' tõve korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Mediaanne aeg maksimaalsete plasmakontsentratsioonide saavutamiseni on 1,5 kuni 6 tundi pärast annustamist tulenevalt madalast suukaudsest biosaadavusest (< 5%) metabolismi tõttu maksa esmasel läbimisel. Eliglustaat on väljavoolu transporteri P-gp substraat. Toit eliglustaadi farmakokineetikat oluliselt ei mõjuta. Pärast eliglustaadi korduvat manustamist annuses 84 mg kaks korda ööpäevas normaalse metabolismiga isikutele ja üks kord ööpäevas CYP2D6 ensüümi madala aktiivsusega isikutele saavutati püsikontsentratsioon 4 päevaga 3-kordse või väiksema akumulatsiooni suhtega.

Jaotumine

Eliglustaat seondub mõõdukalt inimese plasmavalkudega (76%...83%) ja jaotub põhiliselt vereplasmas. Jaotusmaht pärast intravenoosset manustamist oli 816 l, mis näitab laialdast jaotumist

inimese kudedesse. Mittekliinilistes uuringutes tõestati eliglustaadi laialdast jaotumist kudedesse, sealhulgas luuüdisse.

Biotransformatsioon

Eliglustaat metaboliseerub ulatuslikult ja suure kliirensiga, põhiliselt CYP2D6 ja vähemal määral CYP3A4 vahendusel. Eliglustaadi esmasteks ainevahetusradadeks on oktanoüülkomponendi järjestikune oksüdatsioon, millele järgneb 2,3-dihüdro-1,4-bensodioksaani komponendi oksüdatsioon või nende kahe tee kombinatsioon, mille tulemusena tekib mitu oksüdatiivset metaboliiti.

Eritumine

Enamik suukaudselt manustatud annusest eritub uriiniga (41,8%) ja väljaheitega (51,4%), põhiliselt metaboliitidena. Eliglustaadi kogu keha kliirens oli pärast intravenoosset manustamist 86 l/h. Eliglustaadi korduval suukaudsel manustamisel 84 mg kaks korda ööpäevas on eliglustaadi eritumise poolväärtusaeg patsientidel, kelle ensümaatiline aktiivsus ei ole madal, ligikaudu 4...7 tundi ja madala ensümaatilise aktiivsusega patsientidel 9 tundi.

Omadused erirühmades

CYP2D6 fenotüüp
Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt on kõige tähtsam farmakokineetilist varieeruvust mõjutav tegur genotüübil põhinev CYP2D6 eeldatav fenotüüp. CYP2D6 madala aktiivsuse eeldatava fenotüübiga isikutel (ligikaudu 5%...10% elanikkonnast) on eliglustaadi kontsentratsioonid suuremad kui CYP2D6 keskmise või kõrge aktiivsusega isikutel.

Sugu, kehakaal, vanus ja rass
Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli soo, kehakaalu, vanuse ja rassi mõju eliglustaadi farmakokineetikale väike või puudus.

Maksakahjustus
Ühes 1. faasi üksikannuse kliinilises uuringus hinnati kerge ja mõõduka maksakahjustuse mõju. Pärast ühekordset annust 84 mg olid eliglustaadi C_{max} ja AUC CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega, kerge maksakahjustusega isikutel vastavalt 1,2 ja 1,2 korda kõrgemad ning CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega, mõõduka maksakahjustusega isikutel vastavalt 2,8 ja 5,2 korda kõrgemad kui tervetel, CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutel.

Pärast Cerdelga korduvat manustamist 84 mg kaks korda ööpäevas on C_{max} ja AUC_{0-12} CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega, kerge maksakahjustusega isikutel prognoositavalt vastavalt 2,4 ja 2,9 korda kõrgemad ning CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega, mõõduka maksakahjustusega isikutel vastavalt 6,4 ja 8,9 korda kõrgemad kui tervetel, CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutel.

Pärast Cerdelga korduvat manustamist 84 mg üks kord ööpäevas on C_{max} ja AUC_{0-12} CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega, mõõduka maksakahjustusega isikutel prognoositavalt vastavalt 3,1 ja 3,2 korda kõrgemad kui tervetel, CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutel, kellele manustatakse Cerdelga’t 84 mg kaks korda ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

CYP2D6 ensüümi keskmise aktiivsusega isikutel ja madala aktiivsusega isikutel, kellel on kerge või mõõdukas maksakahjustus, ei saa piiratud andmete või üksikannuse manustamise kohta puuduvate andmete tõttu prognoosida farmakokineetilist süsteemset saadavust püsikontsentratsioonil. Raske maksakahjustuse mõju ei ole uuritud ühegi CYP2D6 fenotüübiga isikutel (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Neerukahjustus
Ühes 1. faasi üksikannuse kliinilises uuringus hinnati raske neerukahjustuse mõju. Pärast ühekordset annust 84 mg olid eliglustaadi C_{max} ja AUC CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega, raske neerukahjustusega isikutel ja tervetel CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutel sarnased.

Andmed on piiratud või puuduvad CYP2D6 ensüümi keskmise või vähese aktiivsusega isikute kohta, kellel on raske neerukahjustus (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eliglustaadi põhilised sihtelundid toksikoloogiauuringutes olid seedetrakt, lümfoidorganid, maks ainult rottidel ja reproduktiivsüsteem ainult isastel rottidel. Eliglustaadi toimed olid toksikoloogiauuringutes pöörduvad ning hilis- või korduvat toksilisust ei esinenud. Rottide ja koerte korduvtoksilisuse uuringutes olid ohutusvarud 8- kuni 15-kordsed, lähtudes üldisest kontsentratsioonist vereplasmas, ja 1- kuni 2-kordsed, kasutades seondumata (vaba fraktsiooni) kontsentratsioone vereplasmas.

Eliglustaat ei mõjutanud kesknärvisüsteemi ega hingamist. Mittekliinilistes uuringutes täheldati kontsentratsioonist sõltuvaid toimeid südamele: inimese südame ioonikanalite, sealhulgas kaaliumi-, naatriumi- ja kaltsiumikanalite pärssimist kontsentratsioonides, mis ületasid ≥7 korda eeldatavat C_{max} inimesel; naatriumi ioonikanali vahendatud toimeid *ex vivo* elektrofüsioloogia uuringus koera Purkinje kiududega (2-kordne eeldatav seondumata ravimi C_{max} inimese vereplasmas); ning QRS- ja PR-intervallide pikenemist telemeetria ja südame erutusjuhtivuse uuringus anesteesias koertel toimetena, mis avaldusid 14 korda suurematel kontsentratsioonidel kui C_{max} inimese vereplasmas või 2 korda suuremas kontsentratsioonis kui eeldatav vaba ravimi C_{max} inimese vereplasmas.

Eliglustaat ei olnud mutageenne standardses genotoksilisuse analüüside kogumis ning sellel ei olnud kantserogeenset potentsiaali hiirte ja rottide standardsetes eluaegsetes bioanalüüsides. Kantserogeensuse uuringutes kasutatud kontsentratsioonid olid hiirtel ja rottidel vastavalt ligikaudu 4 ja 3 korda suuremad inimese keskmistest eeldatavatest eliglustaadi üldistest kontsentratsioonidest vereplasmas või vähem kui 1 kord, lähtudes seondumata kontsentratsioonidest plasmas.

Suguküpsetel isasrottidel ei täheldatud toimeid sperma parameetritele süsteemselt mittetoksiliste annustega. Rottidel täheldati pöörduvat spermatogeneesi pärssimist AUC põhjal inimese eeldatavat kontsentratsiooni 10-kordselt ületavate kontsentratsioonide korral, mis on süsteemne toksiline annus. Rottide korduvtoksilisuse uuringutes täheldati seemnejuhade epiteeli degeneratsiooni ja munandisegmentide hüpoplaasiat süsteemse saadavuse korral, mis AUC põhjal ületas eeldatavat süsteemset saadavust inimesel 10 korda.

Eliglustaat ja selle metaboliidid läbisid platsentat rottidel. 2 ja 24 tunni möödumisel annustamisest leiti lootekoest vastavalt 0,034% ja 0,013% märgistatud annusest.

Rottide loodetel täheldati emasloomale toksiliste annuste korral ajuvatsakeste dilatatsiooni ja ribide, nimmelülide ebanormaalse arvu ja paljude luude halva luustumise esinemissageduse suurenemist. Rottide ja küülikute embrüo ja loote arengut kliiniliselt asjakohaste kontsentratsioonideni ulatuvad annused (AUC põhjal) ei mõjutanud.

Rottide laktatsiooni uuring näitas, et 24 tunni jooksul pärast annust kandus järglastele üle 0,23% märgistatud annusest, mis näitab eliglustaadi ja/või sellega seotud ainete eritumist piima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

<u>Kapsli sisu</u>
Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos
Glütserooldibehenaat

Kapsli kest
Želatiin
Kaaliumalumiiniumsilikaat (E555)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Indigotiin (E132)

Trükitint
Šellaki glasuur
Must raudoksiid (E172)
Propüleenglükool
Kontsentreeritud ammoniaagilahus

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PETG/COC.PETG/PCTFE-alumiiniumblister

Üks blistritasku sisaldab 14 kõvakapslit.
Üks pakend sisaldab 14, 56 või 196 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. jaanuar 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. detsember 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
Prantsusmaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Cerdelga turuletoomist peab müügiloa hoidja igas liikmesriigis kooskõlastama pädeva riigiametiga koolitusprogrammi sisu ja formaadi, k.a teabe edastamise vahendid, levitamise viisi ja programmi kõik muud aspektid.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus Cerdelga't turustatakse, varustatakse kõik tervishoiutöötajad, kes eeldatavalt Cerdelga't välja kirjutavad, juhendiga ravimi väljakirjutajale.

Juhend ravimi väljakirjutajale peab sisaldama järgmist olulist teavet.

- Cerdelga on näidustatud 1. tüüpi Gaucheri tõve (GD1) pikaajaliseks raviks täiskasvanud patsientidel.
- Enne ravi alustamist Cerdelga'ga tuleb patsientidel määrata CYP2D6 genotüüp, et hinnata CYP2D6 ensümaatilist aktiivsust. Cerdelga on näidustatud patsientidele, kellel on CYP2D6 ensüümi madal aktiivsus, keskmine aktiivsus või kõrge aktiivsus.
- CYP2D6 keskmise aktiivsusega ja kõrge aktiivsusega patsientidel on soovitatav annus 84 mg eliglustaati kaks korda ööpäevas. CYP2D6 ensüümi madala aktiivsusega patsientidel on soovitatav annus 84 mg eliglustaati üks kord ööpäevas.
- Patsiente tuleb teavitada, et nad peavad vältima greibi või selle mahla tarbimist.
- Eliglustaat on vastunäidustatud patsientidele, kelle CYP2D6 aktiivsus on keskmine või kõrge, ja kes võtavad samaaegselt CYP2D6 tugevat või mõõdukat inhibiitorit koos CYP3A tugeva või mõõduka inhibiitoriga. Eliglustaat on samuti vastunäidustatud patsientidele, kelle CYP2D6 aktiivsus on madal, ja kes võtavad CYP3A tugevat inhibiitorit. Eliglustaadi kasutamine neis tingimustes põhjustab eliglustaadi kontsentratsiooni olulist tõusu vereplasmas. See võib põhjustada PR, QRS ja QTc intervallide vähest pikenemist.
- Eliglustaadi kasutamine koos CYP3A tugevate indutseerijatega vähendab oluliselt eliglustaadi kontsentratsiooni, mis võib vähendada ravi efektiivsust, mistõttu koosmanustamine ei ole soovitatav. Mõõduka CYP3A inhibiitori kasutamine koos eliglustaadiga ei ole ensüümi madala aktiivsusega isikutel soovitatav.
- Ensüümi keskmise aktiivsusega ja kõrge aktiivsusega isikutele on soovitatav annus 84 mg eliglustaati üks kord ööpäevas, kui kaasuvalt manustatakse CYP2D6 tugevat inhibiitorit.
- CYP2D6 mõõdukate inhibiitorite manustamisel ensüümi keskmise aktiivsusega ja kõrge aktiivsusega isikutele peab olema ettevaatlik. CYP3A tugevate või mõõdukate inhibiitorite manustamisel ensüümi keskmise aktiivsusega ja kõrge aktiivsusega isikutele peab olema ettevaatlik. CYP3A nõrkade inhibiitorite manustamisel ensüümi madala aktiivsusega isikutele peab olema ettevaatlik.
- Cerdelga on vastunäidustatud CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutele, kellel on raske maksakahjustus. Cerdelga on vastunäidustatud CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutele, kellel on kerge või mõõdukas maksakahjustus ja kes manustavad CYP2D6 tugevat või mõõdukat inhibiitorit.
- CYP2D6 ensüümi kõrge aktiivsusega isikutel, kellel on kerge maksakahjustus ja kes manustavad CYP2D6 nõrka inhibiitorit või CYP3A tugevat, mõõdukat või nõrka inhibiitorit, tuleb kaaluda eliglustaadi manustamist 84 mg üks kord ööpäevas.
- Cerdelga manustamine ei ole soovitatav CYP2D6 ensüümi keskmise või madala aktiivsusega isikutele, kellel on mis tahes astme maksakahjustus.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus Cerdelga't turustatakse, saavad kõik patsiendid, kellele on määratud ravi Cerdelga'ga, patsiendi hoiatuskaardi. Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama järgmist olulist teavet.

Teave tervishoiutöötajatele.

- See patsient kasutab eliglustaati (Cerdelga) 1. tüüpi Gaucheri tõve raviks.
- Eliglustaati ei tohi kasutada koos ravimitega, mis võivad mõjutada eliglustaadi biotransformatsioonis osalevate maksaensüümide aktiivsust. Lisaks võib patsiendi maksa või neerude seisundil olla mõju eliglustaadi metabolismile.
- Eliglustaadi kasutamine koos selliste ravimitega või maksa- või neerukahjustusega patsientidel võib vähendada eliglustaadi efektiivsust või suurendada eliglustaadi sisaldust patsiendi veres.

Teave patsiendile.

- Enne kui hakkate teisi ravimeid kasutama, pidage alati nõu arstiga, kes teile eliglustaadi välja kirjutas.
- Ärge tarvitage greibitooteid.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja peab ettenähtud aja jooksul täitma alloleva kriteeriumi.

Kirjeldus	Tähtaeg
Eliglustaadi pikaajalise ohutuse uurimiseks patsientidel, kellele on eliglustaat välja kirjutatud, peab müügiloa hoidja looma alamregistri rahvusvahelisel koostööl põhineva Gaucher grupi (*International Collaborative Gaucher Group, ICGG*) Gaucheri registrile, et koguda ohutusandmeid vastavalt kooskõlastatud protokollile.	Alamregistri aruanded tuleb esitada koos iga perioodilise ohutusaruandega.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cerdelga 84 mg kõvakapslid
Eliglustatum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 84 mg eliglustaati (tartraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 kõvakapslit
56 kõvakapslit
196 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cerdelga

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜHEANNUSELISE BLISTERPAKENDI VAHEPAKEND: VUTLAR

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cerdelga 84 mg kõvakapslid
Eliglustatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 84 mg eliglustaati (tartraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehelt.

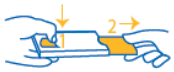
4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

Vajutage alla kohas 1 ja samal ajal tõmmake kohast 2.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cerdelga

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER/TASKU

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cerdelga 84 mg kõvakapslid
Eliglustatum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTIINUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cerdelga 84 mg kõvakapslid
Eliglustaat (*Eliglustatum*)

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Cerdelga ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cerdelga võtmist
3. Kuidas Cerdelga't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cerdelga't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cerdelga ja milleks seda kasutatakse

Cerdelga sisaldab toimeainena eliglustaati ja seda kasutatakse 1. tüüpi Gaucher' tõvega täiskasvanud patsientide pikaajaliseks raviks.

1. tüüpi Gaucher' tõbi on harvaesinev pärilik haigus, mille korral glükosüültseramiidi täielik lõhustamine organismis on häiritud. Selle tulemusena ladestub glükosüültseramiid põrnas, maksas ja luudes. Ladestumine takistab nende elundite normaalset talitlust. Cerdelga sisaldab toimeainena eliglustaati, mis vähendab glükosüültseramiidi moodustumist ja väldib selle ladestumist. See omakorda aitab parandada kahjustatud elundite talitlust.

Inimestel on selle ravimi lõhustamiskiirus organismis erinev. Selle tulemusena võib ravimi kogus patsientide veres olla erinev, mis võib mõjutada patsiendi ravivastust. Cerdelga on mõeldud kasutamiseks sellistel patsientidel, kelle organism lõhustab seda ravimit normaalse kiirusega (keskmine ja kõrge ensümaatiline aktiivsus) või aeglaselt (madal ensümaatiline aktiivsus). Teie arst teeb lihtsa laboratoorse uuringuga kindlaks, kas Cerdelga teile sobib, enne kui te hakkate seda ravimit võtma.

1. tüüpi Gaucher' tõbi on elukestev haigus ja peate jätkama selle ravimi võtmist vastavalt arsti ettekirjutusele, et ravist saadav kasu oleks maksimaalne.

2. Mida on vaja teada enne Cerdelga võtmist

Ärge võtke Cerdelga't
- Kui olete eliglustaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- Kui teie ensüümide aktiivsus on keskmine või kõrge ja te kasutate ravimeid, mis on teadaolevalt CYP2D6 tugevad või mõõdukad inhibiitorid (näiteks kinidiin ja terbinafiin), koos CYP3A tugevate või mõõdukate inhibiitoritega (näiteks erütromütsiin ja itrakonasool). Nende ravimite samaaegne kasutamine mõjutab teie organismi võimet Cerdelga't lõhustada ja selle tulemusena võib toimeaine sisaldus teie veres suureneda (vt lõik „Muud ravimid ja Cerdelga").
- Kui teie ensüümide aktiivsus on madal ja kasutate ravimeid, mis on teadaolevalt CYP3A tugevad inhibiitorid (nt itrakonasool). Seda tüüpi ravimid mõjutavad teie organismi võimet Cerdelga't lõhustada, mille tulemusena võib toimeaine sisaldus teie veres suureneda (vt lõik „Muud ravimid ja Cerdelga" loetelu ravimitest).
- Kui teie ensüümide aktiivsus on kõrge ja teie maksatalitlus on tõsiselt vähenenud.
- Kui teie ensüümide aktiivsus on kõrge ja teie maksatalitlus on kergelt või mõõdukalt vähenenud sel ajal, kui kasutate CYP2D6 tugevaid või mõõdukaid inhibiitoreid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Cerdelga võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga
- kui võtate praegu või hakkate võtma ravimit, mis on loetletud lõigus „*Muud ravimid ja Cerdelga*";
- kui teil on olnud südameinfarkt või südamepuudulikkus;
- kui teie südame löögisagedus on aeglane;
- kui teil on ebaregulaarne või normist erinev südame löögisagedus, sealhulgas südamehaigus, mida nimetatakse pikenenud QT-intervalli sündroomiks;
- kui teil on teisi südamehäireid;
- kui võtate antiarütmikumi (südame rütmihäirete ravimit), näiteks kinidiini, amiodarooni või sotalooli;
- kui teie ensüümide aktiivsus on kõrge ja teie maksatalitus on mõõdukalt vähenenud;
- kui teie ensüümide aktiivsus on mõõdukas või madal ja teie maksatalitus on mis tahes määral vähenenud;
- kui teie ensüümide aktiivsus on mõõdukas või madal ja teie neerutalitlus on vähenenud;
- kui te olete lõppstaadiumis neeruhaigusega patsient.

Lapsed ja noorukid
Cerdelga kasutamist lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole uuritud. Seda ravimit ei tohi manustada lastele või noorukitele.

Muud ravimid ja Cerdelga
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ravimid, mida ei tohi võtta koos ja samaaegselt Cerdelga'ga
Cerdelga't ei tohi kasutada koos teatud tüüpi ravimitega. Need ravimid võivad häirida teie keha võimet Cerdelga't lõhustada ja selle tulemusena võib tõusta Cerdelga tase veres. Neid ravimeid nimetatakse CYP2D6 tugevateks või mõõdukateks inhibiitoriteks ja CYP3A tugevateks või mõõdukateks inhibiitoriteks. Nende hulka kuulub mitmeid ravimeid ja sõltuvalt viisist, kuidas teie organism Cerdelga't lõhustab, võib toime inimestel erineda. Enne Cerdelga võtmist pidage nõu oma arstiga nende ravimite suhtes. Teie arst otsustab milliseid ravimeid võite kasutada, sõltuvalt sellest, kui kiiresti teie organism eliglustaati lõhustab.

Ravimid, mis võivad tõsta Cerdelga taset veres, näiteks

- paroksetiin, fluoksetiin, fluvoksamiin, duloksetiin, bupropioon, moklobemiid – **antidepressandid** (kasutatakse depressiooni raviks);
- dronedaroon, kinidiin, verapamiil – **antiarütmikumid** (kasutatakse südame rütmihäirete raviks);
- tsiprofloksatsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin – **antibiootikumid** (kasutatakse infektsioonide raviks);
- terbinafiin, itrakonasool, flukonasool, posakonasool, vorikonasool – **seenevastased ained** (kasutatakse seeninfektsioonide raviks);
- mirabegroon – kasutatakse üliaktiivse põie raviks;
- tsinakaltseet – **kaltsimimeetikum** (kasutatakse teatavatel dialüüsipatsientidel ja teatavate vähivormide korral);
- atasanaviir, darunaviir, fosamprenaviir, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, tipranaviir – **retroviirusvastased ravimid** (kasutatakse HIV raviks);
- kobitsistaat – kasutatakse retroviirusvastaste ravimite toime tugevdamiseks (kasutatakse HIV raviks);
- aprepitant – **antiemeetikum** (kasutatakse oksendamise vähendamiseks);
- diltiaseem – **hüpertensioonivastane ravim** (kasutatakse verevoolu suurendamiseks ja südame löögisageduse vähendamiseks);
- konivaptaan – **diureetikum** (kasutatakse vere naatriumisisalduse suurendamiseks);
- botsepreviir, telapreviir – viirusevastane ravim (kasutatakse C-hepatiidi raviks);
- imatiniib – vähivastane ravim (kasutakse vähi raviks);
- amlodipiin, ranolasiin – kasutatakse stenokardia raviks;
- tsilostasool – kasutatakse jalgades tekkiva krambitaolise valu korral, mille põhjuseks on puudulik verevool jalgades kõndimisel;
- isoniasiid – kasutatakse tuberkuloosi raviks;
- tsimetidiin, ranitidiin – antatsiidid (kasutatakse kõrvetiste raviks);
- kanada koldjuur - (tuntud kui *Hydrastis canadensis*) - apteegist ilma retseptita saadaval olev ravimtaim, mida kasutatakse seedimise parandamiseks.

Ravimid, mis võivad Cerdelga taset veres langetada, näiteks

- rifampitsiin, rifabutiin – **antibiootikumid** (kasutatakse infektsioonide raviks);
- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin –**epilepsiaravimid** (kasutatakse epilepsia ja krambihoogude raviks);
- naistepuna – (ehk *Hypericum perforatum*) taimne preparaat, mis on käsimüügiravim ja kasutatakse **depressiooni** ja muude seisundite raviks.

Cerdelga võib suurendada järgmist tüüpi ravimite sisaldust veres:

- dabigatraan– **antikoagulant** (kasutatakse vere vedeldamiseks);
- fenütoiin – **epilepsiaravim** (kasutatakse epilepsia ja krambihoogude raviks);
- nortriptüliin, amitriptüliin, imipramiin, desipramiin – **antidepressandid** (kasutatakse depressiooni raviks);
- fenotiasiinid – **antipsühhootikumid** (kasutatakse skisofreenia ja psühhoosi raviks);
- digoksiin – kasutatakse **südamepuudulikkuse ja kodade virvenduse** raviks;
- kolhitsiin – kasutatakse **podagra** raviks;
- metoprolool – kasutatakse **vererõhu alandamiseks ja/või südame söögisageduse vähendamiseks**;
- dekstrometorfaan – **köharavim**;
- atomoksetiin – kasutatakse **aktiivsus- ja tähelepanuhäire** raviks;
- pravastatiin – kasutatakse **kolesteroolitaseme alandamiseks ja südamehaiguste ennetamiseks.**

Cerdelga koos toidu ja joogiga

Vältige greibi söömist või greibimahla joomist, sest see võib tõsta Cerdelga taset veres.

Rasedus, imetamine ja viljakus
Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, öelge seda arstile, kes arutab teiega, kas te võite seda ravimit raseduse ajal võtta.

Selles ravimis sisalduva toimeaine jälgi on leitud loomade rinnapiimas. Ravi ajal ei ole soovitatav imetada. Öelge oma arstile, kui imetate last.

Tavapäraste annuste kasutamisel ei ole olnud teadaolevaid toimeid viljakusele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Cerdelga ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Cerdelga sisaldab laktoosi.
Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Cerdelga't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

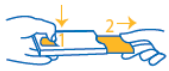
Kui teil on keskmine või kõrge ensümaatiline aktiivsus.
Neelake üks 84 mg kapsel veega tervelt alla kaks korda ööpäevas. Seda võib võtta koos toiduga või ilma. Võtke üks kapsel hommikul ja üks kapsel õhtul.

Kui teil on madal ensümaatiline aktiivsus.
Neelake üks 84 mg kapsel veega tervelt alla üks kord ööpäevas. Seda võib võtta koos toiduga või ilma. Võtke üks kapsel iga päev samal ajal.

Ärge avage, purustage, lahustage ega närige kapslit enne selle alla neelamist. Kui te ei saa kapslit alla neelata, öelge seda arstile.

Jätkake Cerdelga võtmist iga päev nii kaua kui arst on selleks juhise andnud.

Kuidas blistrit/taskut vutlarist välja tõmmata
Vutlari avamiseks suruge vutlari üks ots pöidla ja nimetissõrmega kokku (1) ning tõmmake ettevaatlikult blister/tasku välja (2).



Kui te võtate Cerdelga't rohkem kui ette nähtud
Kui võtate rohkem kapsleid kui ette nähtud, pidage viivitamatult nõu arstiga. Teil võib tekkida pööritustunne koos tasakaaluhäirega, südame löögisageduse aeglustumine, iiveldus, oksendamine ja uimasus.

Kui te unustate Cerdelga't võtta
Võtke järgmine kapsel tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Cerdelga võtmise
Ärge lõpetage Cerdelga võtmist arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):
- peavalu
- pööritustunne
- maitsetundlikkuse muutus (düsgeusia)
- südamepekslemine
- kurguärritus
- köha
- kõrvetised (düspepsia)
- iiveldus
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- kõhuvalu
- maovalu (ülakõhu valu)
- maohappe tagasivool ehk refluks (gastroösofageaalne reflukshaigus)
- puhitunud pinges kõht
- maopõletik (gastriit)
- neelamisraskused (düsfaagia)
- oksendamine
- suukuivus
- gaasid (puhitus)
- nahakuivus
- nõgestõbi (urtikaaria)
- liigesevalu (artralgia)
- käte, jalgade või seljavalu
- väsimus (jõuetus)

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Kõrvaltoimetest teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cerdelga’t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, vutlaril ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cerdelga sisaldab

- Toimeaine on eliglustaat (tartraadina). Üks kapsel sisaldab 84 mg eliglustaati.
- Teised koostisosad on
  - Kapslis: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Cerdelga sisaldab laktoosi“), hüpromelloos ja glütserooldibehenaat.
  - Kapsli kestas: želatiin, kaaliumalumiiniumsilikaat (E555), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) ja indigotiin (E132).
  - Trükitindis: šellak-glasuur, must raudoksiid (E172), propüleenglükool ja kontsentreeritud ammoniaagilahus.

Kuidas Cerdelga välja näeb ja pakendi sisu

Cerdelga kapslid on pärlmutrihelgiga sinakasrohelise läbipaistmatu kaane ja pärlmutrihelgiga läbipaistmatu kehaga, millel on musta tindiga märgistus „GZ02“.

Pakendi suurus: 14 kõvakapslit 1 blistritaskus; 56 kõvakapslit 4 blistritaskus, igas 14 kapslit, või 196 kõvakapslit 14 blistritaskus, igas 14 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei puugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Tootja

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

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

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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 Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
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

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

Nederland
Sanofi 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: +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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.