

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cerdelga 21 mg kovat kapselit

Cerdelga 84 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cerdelga 21 mg kova kapseli

Yksi kapseli sisältää eliglustaattitartraattia määrän, joka vastaa 21 mg:aa eliglustaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 27 mg:aa laktoosia.

Cerdelga 84 mg kova kapseli

Yksi kapseli sisältää eliglustaattitartraattia määrän, joka vastaa 84,4 mg:aa eliglustaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 106 mg:aa laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Cerdelga 21 mg kova kapseli

Kapseli, jossa on valkoinen läpinäkymätön kansiosa sekä valkoinen läpinäkymätön runko-osa. Kapselin runko-osaan on painettu mustalla värillä merkintä ”GZ04”. Kapselin koko on ”koko 4” (mitat 14 x 5 mm).

Cerdelga 84 mg kova kapseli

Kapseli, jossa on sinivihreän värinen läpinäkymätön kansiosa sekä valkoinen läpinäkymätön runko-osa. Kapselin runko-osaan on painettu mustalla värillä merkintä ”GZ02”. Kapselin koko on ”koko 2” (mitat 18 x 6,4 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Cerdelga on tarkoitettu niiden tyypin 1 Gaucher’n tautia (GD1) sairastavien aikuispotilaiden pitkäaikaiseen hoitoon, joilla CYP2D6-metabolia on hidasta, keskinopeaa tai nopeaa.

Pediatriset (6 – < 18-vuotiaat) potilaat, jotka painavat ≥ 15 kg

Cerdelga on tarkoitettu niiden GD1-tautia sairastavien vähintään 6-vuotiaiden ja vähintään 15 kg painavien pediatristen potilaiden hoitoon, joiden tila on vakaa entsyymikorvaushoidolla ja joilla CYP2D6-metabolia on hidasta, keskinopeaa tai nopeaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkäriin, jolla on osaamista Gaucher'n taudin hoidosta, on vastattava Cerdelga-hoidon aloituksesta ja seurannasta.

Potilasvalinta

Potilaille pitää tehdä CYP2D6-genotyyppitys CYP2D6-metaboloijastatuksen selvittämiseksi ennen Cerdelga-hoidon aloittamista.

Eliglustaattia ei pidä käyttää hoitona potilaille, joilla CYP2D6-metabolia on erittäin nopeaa tai määrittämätöntä (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset

Suosittelun annos on 84 mg eliglustaattia kahdesti vuorokaudessa keskinopeille ja nopeille CYP2D6-metaboloijille.

Hitaille CYP2D6-metaboloijille suositeltu annos on 84 mg eliglustaattia kerran vuorokaudessa.

Pediatriset (6 – < 18-vuotiaat) potilaat, jotka painavat ≥ 15 kg

Taulukko 1: Pediatriset (6 – < 18-vuotiaat) potilaat, jotka painavat ≥ 15 kg

Paino	Nopeat ja keskinopeat CYP2D6-metaboloijat	Hitaat CYP2D6-metaboloijat
≥ 50 kg	84 mg kahdesti vuorokaudessa	84 mg kerran vuorokaudessa
25 – < 50 kg	84 mg kahdesti vuorokaudessa	42 mg kerran vuorokaudessa
15 – < 25 kg	42 mg kahdesti vuorokaudessa	21 mg kerran vuorokaudessa

Lasten, jotka pystyvät nielemään kapselin kokonaisena, on otettava Cerdelga suun kautta.

Unohtunut annos

Jos annos jää väliin, lääkemääräyksen mukainen annos otetaan seuraavana aikataulun mukaisena aikana. Seuraavaa annosta ei oteta kaksinkertaisena.

Iäkkäät

Eliglustaatin käytöstä iäkkäille on vain vähän tietoja. Tietojen mukaan annosmuutoksia ei pidetä tarpeellisina (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Taulukko 2: Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

CYP2D6-metaboloijatyyppe	Maksan vajaatoiminta	Estäjät	Annosmuutos
Nopea metaboloija	Lievä (Child–Pugh-luokka A)	Eliglustaatti yksinään	Annosta ei tarvitse muuttaa
	Kohtalainen (Child–Pugh-luokka B)	Eliglustaatti yksinään	Ei suositella (ks. kohta 5.2)
	Vaikea (Child–Pugh-luokka C)	Eliglustaatti yksinään Eliglustaatti + mikä tahansa CYP:n estäjä	Vasta-aiheinen (ks. kohdat 4.3 ja 5.2)
	Lievä (Child–Pugh-luokka A) tai kohtalainen (Child–Pugh-luokka B)	Eliglustaatti + vahva tai kohtalainen CYP2D6:n estäjä	Vasta-aiheinen (ks. kohdat 4.3 ja 5.2)
	Lievä (Child–Pugh-luokka A)	Eliglustaatti + heikko CYP2D6:n estäjä; tai vahva, kohtalainen tai heikko CYP3A:n estäjä	Harkittava annostusta kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)
Keskinopea tai hidas metaboloija	Mikä tahansa	Ei oleellinen	Ei suositella (ks. kohta 5.2)

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Taulukko 3: Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

CYP2D6-metaboloijatyyppe	Munuaisten vajaatoiminta	Annosmuutos
Nopea metaboloija	Lievä, kohtalainen tai vaikea	Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)
	Loppuvaiheen munuaissairaus	Ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)
Keskinopea tai hidas metaboloija	Lievä, kohtalainen tai vaikea tai loppuvaiheen munuaissairaus	Ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

Pediatriset (< 6-vuotiaat) potilaat, jotka painavat < 15 kg

Tietoja eliglustaatin turvallisuudesta ja tehosta alle 6 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa on vain vähän. Ei ole olemassa tietoja, jotka tukisivat eliglustaatin käyttöä alle 15 kg painaville lapsille. Saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdassa 5.1.

Antotapa

Cerdelga otetaan suun kautta. Kapselit niellään kokonaisina, mieluiten veden kanssa. Kapseleita ei saa murskata eikä liuottaa.

Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Greippihedelmän ja sen mehun nauttimista on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Kapselin sisällön (eliglustaattijauheen) sekoittamista ruokaan tai juomaan ei ole tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Cerdelga-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat keskinopeita tai nopeita CYP2D6-

metaboloijia ja jotka käyttävät vahvaa tai kohtalaista CYP2D6:n estäjää samanaikaisesti vahvan tai kohtalaisen CYP3A:n estäjän kanssa, ja potilaille, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia ja jotka käyttävät vahvaa CYP3A:n estäjää (ks. kohta 4.5).

Cerdelga on vasta-aiheinen nopeille CYP2D6-metaboloijille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja nopeille CYP2D6-metaboloijille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ja jotka käyttävät vahvaa tai kohtalaista CYP2D6:n estäjää (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla on aiemmin todettuja sydänsairauksia

Eliglustaatin käyttöä potilaiden hoitoon, joilla on aiemmin todettuja sydänsairauksia, ei ole tutkittu kliinisten tutkimusten aikana. Koska eliglustaatin ennakoidaan pidentävän lievästi EKG-aikoja merkittävästi kohonneilla plasmapitoisuuksilla, eliglustaatin käyttöä tulee välttää niiden potilaiden kohdalla, joilla on sydänsairaus (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, tuore akuutti sydäninfarkti, bradykardia, sydämen johtumiskatkos, ventrikulaarinen arytmia) tai pitkän QT-ajan oireyhtymä, sekä yhdessä luokan IA (esim. kinidiini) ja luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeiden kanssa.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta ja jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkevalmisteita

Eliglustaatin samanaikainen käyttö CYP2D6:n tai CYP3A4:n estäjien kanssa nopeille CYP2D6-metaboloijille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, voi johtaa plasman eliglustaattipitoisuuden kohoamiseen edelleen. Vaikutuksen suuruus riippuu inhibition kohde-entsyymistä ja estäjän voimakkuudesta. Nopeille CYP2D6-metaboloijille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta ja jotka käyttävät heikkoa CYP2D6:n estäjää tai vahvaa, kohtalaista tai heikkoa CYP3A:n estäjää, suositellaan kerran vuorokaudessa otettavaa annosta (esim. jos potilas on ottanut 84 mg:n eliglustaattiannoksen kahdesti vuorokaudessa, hän siirtyy ottamaan 84 mg:n eliglustaattiannoksen kerran vuorokaudessa) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Tietoja on vain vähän tai niitä ei ole nopeista, keskinopeista tai hitaista CYP2D6-metaboloijista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ja keskinopeista tai hitaista CYP2D6-metaboloijista, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Eliglustaatin käyttöä näille potilaille ei suositella (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Kliinisen vasteen seuranta

Joillakin aiemmin hoitamattomilla potilailla pernan tilavuus pieneni alle 20 % (suboptimaalinen tulos) yhdeksän kuukauden hoidon jälkeen (ks. kohta 5.1). Näille potilaille on harkittava hoidon edistymisen seurantaa tai vaihtoehtoja hoitomuotoa.

Vakaassa tautitilassa olevien entsyymikorvaushoidosta eliglustaattiin vaihtavien potilaiden sairauden etenemistä on seurattava (esim. kuuden kuukauden kuluttua ja sen jälkeen säännöllisesti) kaikilla sairauden osa-alueilla taudin vakauden arvioimiseksi. Entsyymikorvaushoidon uudelleen aloittamista tai vaihtoehtoja hoitomuotoa on harkittava yksittäisillä potilailla, joiden hoitovaste ei ole optimaalinen.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eliglustaattia metaboloivat pääosin CYP2D6-entsyymi ja vähemmässä määrin CYP3A4-entsyymi. Samanaikainen CYP2D6- tai CYP3A4-entsyymin toimintaan vaikuttavien aineiden anto voi muuttaa eliglustaatin plasmapitoisuutta. Eliglustaatti on P-gp:n ja CYP2D6:n estäjä *in vitro*-ympäristössä. Samanaikainen eliglustaatin ja P-gp:n tai CYP2D6:n substraattien anto voi nostaa näiden aineiden plasmapitoisuutta.

Luettelo aineista kohdassa 4.5 ei ole täydellinen ja lääkkeen määrääjää kehoitetaan tutustumaan muiden potilaalle määrättyjen lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin niiden ja eliglustaatin mahdollisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi.

Aineet, jotka lisäävät mahdollisesti eliglustaattialtistusta

Cerdelga-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat keskinopeita tai nopeita CYP2D6-metaboloijia ja jotka käyttävät vahvaa tai kohtalaista CYP2D6:n estäjää samanaikaisesti vahvan tai kohtalaisen CYP3A:n estäjän kanssa, ja potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia ja jotka käyttävät vahvaa CYP3A:n estäjää (ks. kohta 4.3). Eliglustaatin käyttö näissä tilanteissa aiheuttaa merkittävästi kohonneen eliglustaatin plasmapitoisuuden.

CYP2D6:n estäjät keskinopeilla ja nopeilla metaboloijilla

Toistuvilla, kahdesti vuorokaudessa ei-hitaille metaboloijille annetuilla 84 mg:n eliglustaattiannoksilla samanaikainen paroksetiini, joka on vahva CYP2D6:n estäjä, anto toistuvilla kerran vuorokaudessa annettavilla 30 mg:n annoksilla nosti eliglustaatin $C_{\max}$ -pitoisuutta 7,3-kertaisesti ja AUC_{0-12} -arvoa 8,9-kertaisesti. Nopeille ja keskinopeille metaboloijille, jotka käyttävät samanaikaisesti vahvaa CYP2D6:n estäjää (esim. paroksetiini, fluoksetiini, kinidiini, bupropioni), suositellaan eliglustaatin annostusta kerran vuorokaudessa.

Kahdesti vuorokaudessa ei-hitaille metaboloijille annettavalla 84 mg:n eliglustaattiannoksella samanaikaisen kohtalaisten CYP2D6:n estäjien (esim. duloksetiini, terbinafiini, moklobemidi, mirabegroni, sinakalsetti, dronedaroni) annon ennakoidaan lisäävän eliglustaattialtistusta jopa noin nelinkertaisesti. Kohtalaisten CYP2D6:n estäjien käytössä keskinopeille ja nopeille metaboloijille on noudatettava varovaisuutta.

CYP2D6:n estäjät nopeilla metaboloijilla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta

Ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4.

CYP2D6:n estäjät nopeilla metaboloijilla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta

Ks. kohdat 4.2 ja 4.3.

CYP3A:n estäjät keskinopeilla ja nopeilla metaboloijilla

Toistuvilla, kahdesti vuorokaudessa ei-hitaille metaboloijille annetuilla 84 mg:n eliglustaattiannoksilla samanaikainen ketokonatsolin, joka on vahva CYP3A:n estäjä, anto toistuvilla 400 mg:n annoksilla kerran vuorokaudessa nosti eliglustaatin $C_{\max}$ -pitoisuutta 3,8-kertaisesti ja AUC_{0-12} -arvoa 4,3-kertaisesti. Samanlaisia vaikutuksia on odotettavissa muiden vahvojen CYP3A:n estäjien osalta (esim. klaritromysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli, kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, tipranaviiri, posakonatsoli, vorikonatsoli, telitromysiini, konivaptaani, bosepreviiri). Vahvojen CYP3A:n estäjien käytössä keskinopeille ja nopeille metaboloijille on noudatettava varovaisuutta.

Kahdesti vuorokaudessa ei-hitaille metaboloijille annettavalla 84 mg:n eliglustaattiannoksella samanaikaisen kohtalaisten CYP3A:n estäjien (esim. erytromysiini, siprofloksasiini, flukonatsoli, diltiatseemi, verapamiili, aprepitantti, atatsanaviiri, darunaviiri, fosamprenaviiri, imatinibi, simetidiini) annon ennakoidaan lisäävän eliglustaattialtistusta jopa noin kolminkertaisesti. Kohtalaisten CYP3A:n estäjien käytössä keskinopeille ja nopeille on noudatettava varovaisuutta.

CYP3A:n estäjät nopeilla metaboloijilla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta
Ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

CYP3A:n estäjät nopeilla metaboloijilla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta
Ks. kohdat 4.2 ja 4.3.

CYP3A:n estäjät hitailla metaboloijilla

Kerran vuorokaudessa hitaille metaboloijille annettavalla 84 mg:n eliglustaattiannoksella samanaikaisen vahvojen CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsoli, klaritromysiini, itrakonatsoli, kobisistaatti, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, tipranaviiri, posakonatsoli, vorikonatsoli, telitromysiini, konivaptaani, bosepreviiri) annon ennakoidaan nostavan eliglustaatin $C_{\max}$ -pitoisuutta 4,3-kertaisesti ja AUC_{0-24} -arvoa 6,2-kertaisesti. Vahvojen CYP3A:n estäjien käyttö on vasta-aiheista hitaille metaboloijille.

Kerran vuorokaudessa hitaille metaboloijille annettavalla 84 mg:n eliglustaattiannoksella samanaikaisen kohtalaisten CYP3A:n estäjien (esim. erytromysiini, siprofloksasiini, flukonatsoli, diltiatseemi, verapamiili, aprepitantti, atatsanaviiri, darunaviiri, fosamprenaviiri, imatinibi, simetidiini) annon ennakoidaan nostavan eliglustaatin $C_{\max}$ -pitoisuutta 2,4-kertaisesti ja AUC_{0-24} -arvoa 3,0-kertaisesti. Kohtalaisten CYP3A:n estäjien käyttöä yhdessä eliglustaatin kanssa ei suositella hitaille metaboloijille.

Heikkoja CYP3A:n estäjiä (esim. amlodipiini, silostatsoli, fluvoksamiini, hydrastisjuuri, isoniatsidi, ranitidiini, ranolatsiini) on käytettävä varoen hitaille metaboloijille.

CYP2D6:n estäjien samanaikainen käyttö CYP3A:n estäjien kanssa keskinopeilla ja nopeilla metaboloijilla

Kahdesti vuorokaudessa ei-hitaille metaboloijille annettavalla 84 mg:n eliglustaattiannoksella samanaikaisen vahvojen tai kohtalaisten CYP2D6:n estäjien ja vahvojen tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien annon ennakoidaan nostavan $C_{\max}$ -pitoisuutta 17-kertaisesti ja AUC_{0-24} -arvoa 25-kertaisesti. Vahvojen tai kohtalaisten CYP2D6:n estäjien samanaikainen käyttö vahvojen tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa on vasta-aiheista keskinopeille ja nopeille metaboloijille.

Greippivalmisteet sisältävät yhtä tai useampaa CYP3A-entsyymiä estävää ainesosaa ja voivat lisätä eliglustaatin plasmapitoisuutta. Greippihedelmän ja sen mehun nauttimista on vältettävä.

Aineet, jotka voivat vähentää eliglustaattialtistusta

Vahvat CYP3A:n induktorit

Toistuvilla, kahdesti vuorokaudessa ei-hitaille metaboloijille annetuilla 127 mg:n eliglustaattiannoksilla samanaikainen rifampisiinin (joka on vahva CYP3A:n ja effluksikuljettajaproteiini P-gp:n induktori) anto toistuvilla 600 mg:n annoksilla kerran vuorokaudessa vähensi eliglustaattialtistusta noin 85 prosenttia. Toistuvilla, kahdesti vuorokaudessa hitaille metaboloijille annetuilla 84 mg:n eliglustaattiannoksilla samanaikainen rifampisiinin anto toistuvilla 600 mg:n annoksilla kerran vuorokaudessa vähensi eliglustaattialtistusta noin 95 prosenttia. Vahvan CYP3A:n induktorin (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifabutiini ja mäkikuisma) käyttöä yhdessä eliglustaatin kanssa ei suositella keskinopeille, nopeille ja hitaille metaboloijille.

Aineet, joiden altistusta eliglustaatti mahdollisesti lisää

P-gp:n substraattit

Digoksiinin, joka on P-gp:n substraatti, 0,25 mg:n kerta-annoksen jälkeen samanaikainen eliglustaatin 127 mg:n annoksen anto kahdesti vuorokaudessa lisäsi digoksiinin $C_{\max}$ -pitoisuutta 1,7-kertaisesti ja AUC_{last} -arvoa 1,5-kertaisesti. P-gp:n substraattien (esim. digoksiini, kolkisiini, dabigatraani, fenytoiini, pravastatiini) annosten pienentäminen voi olla tarpeen.

CYP2D6:n substraatit

Metoprololin, joka on CYP2D6:n substraatti, 50 mg:n kerta-annoksen jälkeen samanaikainen eliglustaatin 127 mg:n annoksen anto kahdesti vuorokaudessa lisäsi metoprololin $C_{\max}$ -pitoisuutta 1,5-kertaisesti ja AUC-arvoa 2,1-kertaisesti. Lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP2D6:n substraatteja, annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Näihin valmisteisiin kuuluvat tietyt masennuslääkkeet (trisykliset antidepressantit, esim. nortriptyliini, amitriptyliini, imipramiini ja desipramiini), fenotiatsiinit, dekstrometorfaani ja atomoksetiini.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja eliglustaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Cerdelga-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö eliglustaatti ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet eliglustaatin erittyvän rintamaitoon (ks. kappale 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Cerdelga-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla havaittiin vaikutuksia kiveksiin ja kumottavissa olevaa spermatogeneesin estovaikutusta (ks. kohta 5.3). Näiden löydösten merkitys ihmisille ei ole tiedossa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Cerdelga saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn potilailla, joilla ilmenee heitehuimausta valmisteen saamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin ilmoitettu eliglustaatin haittavaikutus on dyspepsia, josta on ilmoitettu noin 6 prosentilla kaikista kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista aikuisista potilaista ja 10,5 %:lla ELIKIDS-tutkimukseen osallistuneista pediatriisista potilaista (molemmat kohortit). Kaiken kaikkiaan kliinisen kehitystyön yhteydessä pediatriisilla potilailla havaittu eliglustaatin turvallisuusprofiili vastasi tunnettua aikuisilla todettua turvallisuusprofiilia.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on jaettu elinluokan ja esiintymistiheyden mukaisesti ([hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)]). Pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset, joita on ilmoitettu vähintään neljällä potilaalla, on esitetty taulukossa 4. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4: Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Elinluokka	Yleinen
Hermosto	päänsärky*, heitehuimaus*, makuhäiriö
Sydän	sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	kurkun ärsytys, yskä
Ruoansulatuselimistö	dyspepsia, ylävatsan kipu*, ripuli*, pahoinvointi, ummetus, vatsakipu*, ruokatorven refluksitauti, vatsan pingottuminen*, mahatulehdus, nielemishäiriö, oksentelu*, suun kuivuminen, ilmavaivat
Iho ja ihonalainen kudος	kuiva iho, nokkosihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu, raajakipu*, selkäkipu*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsytys

* Haittavaikutuksen esiintymistiheys oli sama tai korkeampi lumelääkettä käyttäneillä kuin eliglustaattia käyttäneillä keskeisessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa.

Pediatriset potilaat

Pediatrisen ELIKIDS-tutkimuksen kohortissa 1 (eliglustaattimonoterapia) yleisimpiä haittavaikutuksia olivat dyspepsia (9,8 %) ja kuiva iho (3,6 %). Kohortissa 2 (yhdistelmähoito eliglustaatilla ja imigluseraasilla) yleisimpiä haittavaikutuksia olivat päänsärky, dyspepsia, mahatulehdus ja väsymys (kutakin näistä ilmeni 16,7 %:lla (1/6) potilaista). Tutkimukseen osallistuneista 57 potilaasta 53:lla (93 %, 48/51 kohortissa 1) todettiin ainakin yksi hoidon aikana ilmennyt haittatapahtuma, eikä ikäryhmän, sukupuolen tai Gaucher'n taudin tyyppin suhteen havaittu merkittäviä eroja. Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa pysyvästi hoidon aikana ilmenneen haittatapahtuman vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Korkein tähän mennessä havaittu eliglustaatin plasmapitoisuus esiintyi Faasin 1 nousevan kerta-annoksen tutkimuksessa terveillä tutkittavilla, jossa yksi tutkittava otti 21-kertaisen annoksen GD1-potilaiden suositusannokseen nähden. Korkeimman plasmapitoisuuden hetkellä (59-kertaisesti korkeampi kuin normaali terapeuttinen pitoisuus) tutkittavalle tuli pyörrytystä, johon liittyi tasapainovaikeuksia, hypotensiota, bradykardiaa, pahoinvointia ja oksentelua.

Akuutissa yliannostustilanteessa potilasta pitää seurata huolellisesti ja antaa hänelle oireenmukaista ja supportiivista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruoansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, Muut ruoansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX10

Vaikutusmekanismi

Eliglustaatti on voimakas ja spesifinen glukosyylikeramidisyntaasin estäjä ja se toimii substraattia vähentävänä hoitona (substrate reduction therapy, SRT) GD1-taudissa. Substraattia vähentävällä hoidolla pyritään vähentämään merkittävän substraatin glukosyylikeramidin (GL-1) synteesiä, jotta se vastaa sen heikentynyttä kataboliaa GD1-potilailla. Näin estetään glukosyylikeramidin kertyminen ja lievitetään kliinisiä ilmentymiä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa GD1-potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa, plasman GL-1 -pitoisuudet olivat koholla suurimmalla osalla potilaista ja pienenivät eliglustaattihoidon myötä. Lisäksi kliinisessä tutkimuksessa GD1-potilailla, joiden tila oli vakautettu entsyymikorvaushoidolla (potilaat olivat jo saavuttaneet entsyymikorvaushoidon tavoitteet ennen eliglustaattihoidon aloittamista), plasman GL-1 -pitoisuudet olivat normaaleja useimmilla potilailla ja pienenivät eliglustaattihoidon myötä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Suosittelut annosteluohjeet (ks. kohta 4.2) perustuvat joko keskinopeilla ja nopeilla metaboloijilla kliinisissä tutkimuksissa käytetyistä annostitruksista saatujen farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen tai hitaiden metaboloijien fysiologiaan perustuvien farmakokineettisten tietojen mallinnukseen.

Keskeinen tutkimus eliglustaatin käytöstä sellaisten GD1-potilaiden hoitoon, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa – tutkimus 02507 (ENGAGE)

Tutkimus 02507 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa oli 40 GD1-potilasta. Eliglustaattiryhmässä kolme potilasta (15 %) sai aloitusannoksena 42 mg eliglustaattia kahdesti vuorokaudessa 9 kuukautta kestäneen ensisijaisen analyysijakson aikana ja 17 potilasta (85 %) sai annoksen, joka nostettiin 84 mg:aan kahdesti vuorokaudessa plasman pohjapitoisuuden perusteella.

Taulukko 5: Muutos lähtötasolta kuukauteen 9 (ensisijainen analyysijakso) GD1-potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa ja jotka saivat eliglustaattia tutkimuksessa 02507

		Lumelääke* (n = 20) ^a	Eliglustaatti (n = 20) ^a	Ero (eliglustaatti – lumelääke) [95 %:n CI]	p-arvo ^b
Prosentuaalinen muutos pernan tilavuudessa, MN (%) (ensisijainen päätetapahtuma)		2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	< 0,0001
Absoluuttinen muutos hemoglobiini-pitoisuudessa (toissijainen päätetapahtuma)	(g/dl)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
	(mmol/l)	-0,34	0,43	0,76 [0,35; 1,17]	
Prosentuaalinen muutos maksan tilavuudessa, MN (%) (toissijainen päätetapahtuma)		1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Prosentuaalinen muutos verihiutaleiden määrässä (%) (toissijainen päätetapahtuma)		-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	< 0,0001

MN = normaalin kerrannaiset (Multiples of Normal), CI = luottamusväli (confidence interval)

^a Lähtötasolla pernan tilavuuden keskiarvo oli 12,5 MN lumelääkeryhmässä ja 13,9 MN eliglustaattiryhmässä. Maksan tilavuuden keskiarvo oli molemmista ryhmissä 1,4 MN. Keskimääräinen hemoglobiinipitoisuus lumelääkeryhmässä oli 12,8 g/dl (7,954 mmol/l) ja eliglustaattiryhmässä 12,1 g/dl (7,51 mmol/l). Verihiutaleiden määrä oli 78,5 x 10⁹/l lumelääkettä käyttäneillä ja 75,1 x 10⁹/l eliglustaattia käyttäneillä.

^b Estimaatit ja p-arvot perustuvat ANCOVA-malliin.

* Kaikki potilaat siirrettiin eliglustaattihoitoon 9. kuukauden jälkeen.

Avoimen pitkäaikaisen eliglustaattihoitojakson (jatkovaihe) aikana kaikilla tutkimuksen päättäneillä potilailla, joilla eliglustaatin saaminen jatkui, paraneminen jatkui koko jatkovaiheen ajan. Tulokset (muutos lähtötasosta) 18 kuukauden, 30 kuukauden ja 4,5 vuoden eliglustaatile altistumisen jälkeen seuraavissa päätetapahtumissa olivat: hemoglobiiniarvon absoluuttinen muutos 1,1 g/dl (1,03) [0,68 mmol/l (0,64); n=39], 1,4 g/dl (0,93) [0,87 mmol/l (0,58); n=35] ja 1,4 g/dl (1,31) [0,87 mmol/l (0,81); n=12]; verihäutale määrän keskimääräinen lisääntyminen (mm³) 58,5 % (40,57 %) [n=39], 74,6 % (49,57 %) [n=35] ja 86,8 % (54,20 %) [n=12]; pernan tilavuuden keskimääräinen pieneneminen (MN) 46,5 % (9,75 %) [n=38], 54,2 % (9,51 %) [n=32] ja 65,6 % (7,43 %) [n=13]; ja maksan tilavuuden keskimääräinen pieneneminen (MN) 13,7 % (10,65 %) [n=38], 18,5 % (11,22 %) [n=32] ja 23,4 % (10,59 %) [n=13].

Pitkän aikavälin hoitotulokset GD1-potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa – tutkimus 304

Tutkimus 304 oli yksihaarainen avoin monikeskustutkimus eliglustaatin käytöstä 26 potilaalle, joista 19 suoritti loppuun neljä vuotta kestävä hoidon. Näistä potilaista 15 (79 %) sai annoksen, joka nostettiin 84 mg:aan eliglustaattia kahdesti vuorokaudessa, ja neljä (21 %) sai edelleen 42 mg kahdesti vuorokaudessa.

18 potilasta oli mukana tutkimuksessa 8 vuotta kestäneen hoidon loppuun asti. Näistä 18 potilaasta yhden (6 %) annos nostettiin edelleen 127 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, 14 (78 %) jatkoi annoksella 84 mg eliglustaattia kahdesti vuorokaudessa ja kolme (17 %) sai edelleen 42 mg kahdesti vuorokaudessa. 16 potilaan tehoa mittaavat päätetapahtumat arvioitiin 8 vuoden kohdalla.

Eliglustaatin osoitettiin parantavan pitkäkestoisesti elinten tilavuutta ja hematologisia parametreja 8-vuotisen hoitojakson myötä (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: Muutos lähtötasosta vuoteen 8 tutkimuksessa 304

	N	Lähtötason arvo (keskiarvo)	Muutos lähtötasosta (keskiarvo)	Keskihajonta
Pernan tilavuus (MN)	15	17,34	-67,9 %	17,11
Hemoglobiinipitoisuus	16	11,33	2,08	1,75
		7,04	1,29	1,09
Maksan tilavuus (MN)	15	1,60	-31,0 %	13,51
Verihiutaleiden määrä (x10 ⁹ /l)	16	67,53	109,8 %	114,73

MN = normaalin kerrannaiset (Multiples of Normal)

Keskeinen tutkimus eliglustaatin käytöstä GD1-potilaiden hoidossa, joiden hoitomuoto vaihtui entsyymikorvaushoidosta – Tutkimus 02607 (ENCORE)

Tutkimus 02607 oli avoin satunnaistettu, aktiivikontrolloitu vähintään samanarvoisuutta (non-inferiority) tutkiva kliininen monikeskustutkimus, jossa oli 159 potilasta, joiden vointi oli aiemmin vakautettu entsyymikorvaushoidolla. Eliglustaattiryhmässä 34 potilasta (32 %) sai annoksen, joka nostettiin 84 mg:aan eliglustaattia kahdesti vuorokaudessa ja 51 potilasta (48 %) annoksen, joka nostettiin 127 mg:aan kahdesti vuorokaudessa 12 kuukauden ensisijaisen analyysijakson aikana. 21 potilasta (20 %) sai edelleen 42 mg kahdesti vuorokaudessa.

Kaikista kyseisessä tutkimuksessa tutkituista annoksista yhdistettyjen tietojen perusteella eliglustaatti saavutti tutkimukseen asetetun vähintään samanarvoisuuden kriteerin imigluseraasiin nähden potilaan vakauden ylläpidossa. 12 kuukauden hoidon jälkeen niiden potilaiden prosenttiosuus, joiden kohdalla ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (joka koostuu kaikista taulukossa 7 mainituista neljästä osatekijästä) toteutui, oli 84,8 % [95 %:n luottamusväli 76,2 % – 91,3 %] eliglustaattiryhmässä ja 93,6 % imigluseraasiryhmässä [95 %:n luottamusväli 82,5 % – 98,7 %]. Niistä potilaista, jotka eivät täyttäneet sairauden vakautumisen kriteerejä yksittäisten osatekijöiden suhteen, 12/15:llä eliglustaattia saaneella potilaalla ja 3/3:lla imigluseraasia saaneella potilaalla GD1:n hoitotavoitteiden täyttyminen säilyi ennallaan.

Ryhmien välillä ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja minkään neljän yksittäisen tautiparametrin suhteen (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: Muutokset lähtötasolta kuukauteen 12 (ensisijainen analyysijakso) GD1-potilailla, joiden hoitomuodoksi vaihtui eliglustaatti tutkimuksessa 02607

	Imigluseraasi (N = 47)** Keskiarvo [95 %:n CI]	Eliglustaatti (N = 99) Keskiarvo [95 %:n CI]	
Pernan tilavuus			
Potilaiden prosenttiosuus, joiden pernan tilavuus pysyi vakaana* ^a	100 %	95,8 %	
Prosentuaalinen muutos pernan tilavuudessa, MN (%) [*]	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]	
Hemoglobiinipitoisuus			
Potilaiden prosenttiosuus, joiden hemoglobiinipitoisuus pysyi vakaana ^a	100 %	94,9 %	
Absoluuttinen muutos hemoglobiinipitoisuudessa	(g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
	(mmol/l)	0,024 [-0,099; 0,14]	-0,13 [-0,22; -0,043]
Maksan tilavuus			
Potilaiden prosenttiosuus, joiden maksan tilavuus oli vakaantunut ^a	93,6 %	96,0 %	
Prosentuaalinen muutos maksan tilavuudessa, MN (%)	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]	
Verihiutaleiden määrä			
Potilaiden prosenttiosuus, joiden verihiutaleiden määrä pysyi vakaana ^a	100 %	92,9 %	
Prosentuaalinen muutos verihiutaleiden määrässä (%)	2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]	

MN = normaalin kerrannaiset (Multiples of Normal), CI = luottamusväli (confidence interval)

* Pois lukien potilaat, joilta perna oli poistettu täysin.

** Kaikki potilaat siirtyivät käyttämään eliglustaattia 52 viikon jälkeen.

^a Lähtötason ja 12 kuukauden ajankohdan välisiin eroihin perustuvat vakautumisen kriteerit: hemoglobiinipitoisuudessa $\leq 1,5$ g/dl:n (0,93 mmol/l:n) vähenemä, verihiutaleiden määrässä ≤ 25 %:n vähenemä, maksan tilavuudessa ≤ 20 %:n lisäys, ja pernan tilavuudessa ≤ 25 %:n lisäys.

Kaikkien potilaiden lukumäärä (N) = Tutkimussuunnitelman mukainen potilasjoukko

Avoimen pitkäaikaisen eliglustaattihoitojakson (jatkovaihe) aikana niiden potilaiden osuus, joista saatiin täydelliset tiedot ja joiden kohdalla yhdistetty sairauden vakautumisen päätetapahtuma saavutettiin, oli edelleen 84,6 % (n = 136) 2 vuoden, 84,4 % (n = 109) 3 vuoden ja 91,1 % (n = 45) 4 vuoden kuluttua. Suurin osa jatkovaiheen keskeytyksistä johtui siirtymisestä kaupalliseen valmisteseen 3. vuodesta alkaen. Yksittäiset tautiparametrit, pernan tilavuus, maksan tilavuus, hemoglobiinipitoisuus ja verihiutaleiden määrä, pysyivät vakaina 4 vuoden ajan (ks. taulukko 8).

Taulukko 8: Muutokset kuukaudesta 12 (ensisijainen analyysijakso) kuukauteen 48 GD1-potilailla pitkäaikaisen eliglustaattihoitajakson aikana tutkimuksessa 02607

		Vuosi 2		Vuosi 3		Vuosi 4	
		Imigluseraasi /eliglustaatti ^a Keskiarvo [95 % CI]	Eliglustaatti ^b Keskiarvo [95 % CI]	Imigluseraasi /eliglustaatti ^a Keskiarvo [95 % CI]	Eliglustaatti ^b Keskiarvo [95 % CI]	Imigluseraasi /eliglustaatti ^a Keskiarvo [95 % CI]	Eliglustaatti ^b Keskiarvo [95 % CI]
Potilaat vuoden alussa (N)		51	101	46	98	42	96
Potilaat vuoden lopussa (N)		46	98	42	96	21	44
Potilaat, joista tiedot saatavilla (N)		39	97	16	93	3	42
Pernan tilavuus							
Potilaat, joiden pernan tilavuus pysyi vakaana (%) [*]		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]
Muutos pernan tilavuudessa 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]
Hemoglobiinipitoisuus							
Potilaat, joiden hemoglobiinipitoisuus pysyi vakaana (%)		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]
Muutos hemo- globiini- pitoi- suuden lähtö- tasosta	(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]
	(mmol/l)	0,021 [-0,19; 0,24]	-0,077 [-0,16; 0,025]	0,23 [-0,006; 0,46]	-0,064 [-0,17; 0,043]	0,24 [-1,01; 1,48]	0,18 [0,0374; 0,33]
Maksan tilavuus							
Potilaat, joiden maksan tilavuus pysyi vakaana (%)		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]
Muutos maksan tilavuuden lähtötasosta, 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]
Verihiutaleiden määrä							
Potilaat, joiden verihiutaleiden määrä pysyi vakaana (%)		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]
Muutos verihiutaleiden määrässä (%)		-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]
Yhdistetty vakautumisen päätetapahtuma							
Eliglustaattia käyttäneet potilaat, joiden tila oli vakaa (%)		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 = normaalin kerrannaiset (Multiples of Normal), CI = luottamusväli (confidence interval)

^{*}Pois lukien potilaat, joilta perna oli poistettu täysin.

^aImigluseraasi/eliglustaatti – Alunperin satunnaistettu saamaan imigluseraasia

^bEliglustaatti – Alunperin satunnaistettu saamaan eliglustaattia

Kliiniset kokemukset hitaista ja erittäin nopeista CYP2D6-metaboloijista

Eliglustaatin käytöstä potilailla, jotka ovat hitaita tai erittäin nopeita CYP2D6-metaboloijia, on vain vähän kokemusta. Kolmen kliinisen tutkimuksen primaaristen analyysivaiheiden aikana viisi hidasta ja viisi erittäin nopeaa metaboloijaa saivat eliglustaattia. Kaikki hitaat metaboloijat saivat 42 mg eliglustaattia kaksi kertaa vuorokaudessa ja neljällä heistä (80 %) oli riittävä kliininen vaste. Suurimmalla osalla erittäin nopeista metaboloijista (80 %) eliglustaattiannos nostettiin 127 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, jolloin kaikki saivat riittävän kliinisen vasteen. Yhdellä 84 mg:n annosta kaksi kertaa vuorokaudessa saaneella erittäin nopealla metaboloijalla kliininen vaste ei ollut riittävä.

Eliglustaattia 84 mg kerran vuorokaudessa saavien hitaiden metaboloijien ennustetun altistuksen odotetaan olevan samanlainen kuin altistus, joka havaitaan 84 mg eliglustaattia kaksi kertaa vuorokaudessa saavilla keskinopeilla CYP2D6-metaboloijilla. Erittäin nopeat metaboloijat eivät välttämättä saavuta terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi tarvittavaa pitoisuutta. Erittäin nopeille metaboloijille ei voida antaa annossuositusta.

Vaikutukset luustopatologiaan

Yhdeksän kuukauden hoidon jälkeen tutkimuksessa 02507 Gaucher'n solujen luuydininfiltiaatio, joka määritettiin luuydinkuormituksen (Bone Marrow Burden, BMB) pistemäärällä (arvioitiin lannerangan ja reiden magneettikuvausella) väheni keskimäärin 1,1 pisteellä eliglustaattihoitoa saaneilla potilailla (n=19) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (n=20), joilla ei ollut muutosta. Viidellä eliglustaattihoitoa saaneella potilaalla (26 %) BMB-pistemäärä väheni vähintään 2 pisteellä.

18 kuukauden hoidon jälkeen BMB-pistemäärä oli vähentynyt keskimäärin 2,2 pisteellä (n=18) ja 30 kuukauden hoidon jälkeen vastaavasti 2,7 pisteellä (n=15) niillä potilailla, jotka oli alun perin satunnaistettu eliglustaattiryhmään verrattuna lumelääkeryhmään alun perin satunnaistettujen potilaiden pistemäärien keskimääräiseen vähenemiseen 1 pisteellä (n=20) ja 0,8 pisteellä (n=16).

18 kuukauden eliglustaattihoitoon jälkeisessä avoimessa jatkovaiheessa lannerangan luuntiheyden T-pistemäärän keskiarvo (SD) lisääntyi lähtötason arvosta -1,14 (1,0118) (n=34) normaaliin viitearvoon -0,918 (1,1601) (n=33). 30 kuukauden ja 4,5 vuoden hoidon jälkeen T-pistemäärä lisääntyi edelleen arvoihin -0,722 (1,1250) (n=27) ja -0,533 (0,8031) (n=9) vastaavasti.

Tutkimuksen 304 tulokset osoittavat, että luustoon liittyvät parannukset säilyvät tai lisääntyvät vähintään 8 vuoden eliglustaattihoitoa aikana.

Tutkimuksessa 02607 lannerangan ja reisiluun mineraalitiheyden (BMD) T- ja Z-pistemäärät säilyivät normaalitasolla eliglustaattia enintään 4 vuoden ajan saaneilla potilailla.

EKG-tutkimukset

Eliglustaatilla ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää QTc-aikaa pidentävää vaikutusta maksimissaan 675 mg:n kerta-annoksilla.

Syketiheyskorjattua QT-väliä, jossa käytettiin Friderician korjausta (QTcF) arvioitiin satunnaistetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa (aktiivivalmisteena moksifloksasiini 400 mg) vaihtovuoroisessa (cross-over) kerta-annostutkimuksessa, jossa oli 47 tervettä tutkittavaa. Kyseisessä tutkimuksessa, jonka osoitettiin havaitsevan pieniä vaikutuksia, yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja suurimmalle lumelääke- ja lähtötasokorjatulle QTcF-arvolle oli alle 10 millisekuntia. 10 millisekuntia oli lääkevalvontaviranomaisten toimenpiteiden kynnyksarvona. Vaikka tutkimuksessa ei havaittu selvää vaikutusta sydämen syketiheyteen, siinä havaittiin pitoisuuteen liittyviä pidentymiä lähtötasosta lumelääkekorjatuissa PR-, QRS- ja QTc-ajoissa. Farmakokineettisen/farmakodynaamisen mallinnuksen perusteella ihmisen C_{max}-pitoisuuteen nähden 11-kertaisen eliglustaatin pitoisuuden odotetaan aiheuttavan keskimääräistä (suluissa 95 %:n luottamusvälin yläraja) pidentymistä PR-,

QRS- ja QTcF-ajoissa. PR-ajassa keskimääräinen pidentymän odotetaan olevan 18,8 (20,4), QRS-ajassa 6,2 (7,1) ja QTcF-ajassa 12,3 (14,2) millisekuntia.

Iäkkäät

Vähintään 65-vuotiaita potilaita (n = 10) oli mukana pieni määrä kliinisissä tutkimuksissa. Iäkkäiden ja nuorempien potilaiden teho- ja turvallisuusprofiileissa ei havaittu merkitseviä eroja.

Pediatriset potilaat

Pediatriset (2 – < 18-vuotiaat) potilaat

Tutkimus EFC13738 (ELIKIDS) on meneillään oleva vaiheen 3 avoin kahden kohortin monikeskustutkimus, jossa arvioidaan eliglustaatin turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa, kun sitä käytetään yksinään (kohortti 1) tai yhdistelmänä imigluseraasin kanssa (kohortti 2) 2 – < 18-vuotiaille pediatrisille potilaille, joilla on GD1 tai GD3. Kohorttiin 1 otettiin GD1- ja GD3-potilaita, jotka olivat saaneet entsyymikorvaushoitoa vähintään 24 kuukauden ajan ja joilla oli saavutettu ennalta määritellyt hoitotavoitteet, jotka koskivat hemoglobiinipitoisuutta (2 – < 12-vuotiaat: $\geq 11,0$ g/dl [6,827 mmol/l]; 12 – < 18-vuotiaat: $\geq 11,0$ g/dl [6,827 mmol/l] tytöillä ja $\geq 12,0$ g/dl [7,452 mmol/l] pojilla), verihiutaleiden määrää ($\geq 100\,000/\text{mm}^3$), pernan tilavuutta ($< 10,0$ MN) ja maksan tilavuutta ($< 1,5$ MN). Tähän kohorttiin otetuilla potilailla ei myöskään saanut olla Gaucher'n tautiin liittyvää keuhkosairautta, vaikeaa luustosairautta eikä pitkäkestoista trombosytopeniaa. Kohorttiin 2 otettiin potilaita, joilla oli GD1 tai GD3 ja joilla oli todettu ainakin yksi GD-taudin vaikea kliininen ilmentymä (esim. keuhkosairaus, oireinen luustosairaus tai pitkäkestoinen trombosytopenia) siitä huolimatta, että he saivat entsyymikorvaushoitoa, joka oli jatkunut ≥ 36 kuukautta.

Kohortissa 1 oli 51 potilasta (GD1: n = 46; GD3: n = 5), ja kohortissa 2 oli 6 potilasta (GD1: n = 3 ; GD3: n = 3). Annostukset määräytyivät potilaiden ennustetun CYP2D6-fenotyypin (nopeat, keskinopeat ja hitaat metaboloijat) ja painoluokan mukaan, ja annosta voitiin suurentaa painonnousun ja pienentyneen farmakokineettisen altistuksen vuoksi (yksilöllisten ja alaryhmillä tehtyjen farmakokineettisten analyysien tulosten perusteella). Tutkimukseen ei otettu yhtään potilasta, joka olisi painanut alle 15 kg lähtötilanteessa. 52 viikon pituisen jakson aikana 28 potilaalla (49,2 %:lla) suurennettiin annosta ainakin kerran.

Tässä tutkimuksessa havaittu eliglustaatin turvallisuusprofiili vastasi eliglustaatin turvallisuusprofiilia aikuisilla, eikä uusia haittavaikutuksia todettu (ks. kohta 4.8).

Kohortin 1 kohdalla tärkeimmät tehoa koskevat päätetapahtumat olivat lähtötilanteesta viikkoon 52 mennessä (primaarianalyysin jakso) tapahtuneet muutokset hemoglobiinissa (g/dl), verihiutaleissa (%), pernan tilavuudessa (%) ja maksan tilavuudessa (%). Suurimmalla osalla (96 %:lla) tutkimuksen potilaista, jotka saivat eliglustaattimonoterapiaa, Gaucher'n tautiin liittyvien kliinisten parametrien arvot (taulukko 9) pysyivät tutkimukseenottokriteereihin sisältyneiden ennalta määritettyjen hoitotavoitteiden sisällä. Kolmesta eliglustaattimonoterapiaa saaneesta alle 6-vuotiaasta lapsesta kaksi siirtyi saamaan imigluseraasia. Kohortissa 1 olleista 51 potilaasta 47 jatkoi eliglustaattimonoterapiaa 52 viikkoa.

4 potilaan (GD1: n = 2; GD3: n = 2) oli siirryttävä käyttämään imigluseraasia Gaucher'n tautiin liittyvien kliinisten parametrien arvojen huononemisen vuoksi. Näistä 4 potilaasta yksi (GD3) keskeytti tutkimukseen osallistumisen ja kolme aloitti oirelääkityksen. Lisäksi yksi (GD1) kolmesta oirelääkityksen aloittaneesta potilaasta keskeytti osallistumisensa tutkimukseen tutkimuksen primaarianalyysin jakson aikana.

Viidestä eliglustaattimonoterapiaa saaneesta GD3-potilaasta yksi keskeytti tutkimukseen osallistumisen COVID-19:n vuoksi ja 2 potilasta täytti oirelääkityksen ehdot. Näistä kahdesta oirelääkityksen ehdot täyttäneestä potilaasta toinen keskeytti tutkimukseen osallistumisen ja toinen oli mukana primaarianalyysin jakson loppuun asti käyttäen oirelääkitystä, kuten edellä on mainittu. On vain vähän tehoa koskevia tietoja monoterapiana käytetystä eliglustaatista pediatrisilla potilailla, jotka

ovat alle 6-vuotiaita (n = 3) tai joilla on GD3 (n = 5), joten kliinisesti merkittäviä johtopäätöksiä ei voida tehdä.

Kohortin 2 potilaiden kohdalla tärkein tehoa koskeva päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla todettiin 52 viikon pituisen hoidon jälkeen lievittymistä siinä vaikeassa ilmentymässä tai niistä vaikeissa ilmentymissä, joiden vuoksi potilas oli soveltunut otettavaksi mukaan kohorttiin 2. Mitä tulee yhdistelmähoidon tehoon, 6 potilaasta neljällä ei saavutettu päätetapahtumaa, joten yhdistelmähoidon käytöstä pediatriisille potilaille ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Taulukko 9: Muutokset lähtötilanteesta viikkoon 52 (primaarianalyysin jakso) potilailla, joilla oli GD ja jotka saivat eliglustaattimonoterapiaa (kohortti 1) tutkimuksessa EFC13738

Ikä (vuosina) [n]	Gaucher'n tautiin liittyvät kliiniset parametrit	Keskiarvo (keskihajonta) lähtötilanteessa	Keskiarvo (keskihajonta) viikolla 52	Keskimääräinen muutos (keskihajonta)
2 – < 6 [n = 3]	Hemoglobiinipitoisuus (g/dl) (mmol/l)	12,25 (0,76) 7,61 (0,47)	11,93 (0,60) 7,41 (0,37)	-0,32 g/dl (0,20) -0,25 mmol/l (0,01)
GD1: n = 2	Verihiutaleiden määrä (x 10 ⁹ /l)	261,50 (59,33)	229,33 (90,97)	-12,19 % (26,05)
GD3: n = 1	Pernan tilavuus (MN)	3,84 (1,37)	5,61 (2,56)	42,12 % (16,64)
	Maksan tilavuus (MN)	1,22 (0,27)	1,43 (0,02)	21,23 % (26,97)
6 – < 12 [n = 15]	Hemoglobiinipitoisuus (g/dl) (mmol/l)	13,70 (1,17) 8,51 (0,73)	13,21 (1,22) 8,2 (0,76)	-0,49 g/dl (1,17) -0,3 mmol/l (0,73)
GD1: n = 14	Verihiutaleiden määrä (x 10 ⁹ /l)	216,40 (51,80)	231,73 (71,62)	7,25 % (20,50)
GD3: n = 1	Pernan tilavuus (MN)	3,01 (0,86)	2,93 (0,82)	0,11 % (19,52)
	Maksan tilavuus (MN)	1,02 (0,20)	1,03 (0,16)	2,22 % (13,86)
12 – < 18 [n = 33]	Hemoglobiinipitoisuus (g/dl) (mmol/L)	13,75 (0,97) 8,54 (0,60)	13,37 (1,20) 8,3 (0,75)	-0,38 g/dl (1,01) -0,24 mmol/l (0,63)
GD1: n = 30	Verihiutaleiden määrä (x 10 ⁹ /l)	210,64 (49,73)	177,11 (50,92)	-14,36 % (20,67)
GD3: n = 3	Pernan tilavuus (MN)	3,48 (1,78)	3,41 (1,65)	1,79 % (26,11)
	Maksan tilavuus (MN)	0,93 (0,16)	0,92 (0,18)	-1,47 % (10,39)

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset eliglustaatin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Gaucher'n taudin tyyppi 2:n osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Plasman maksimipitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan mediaani on 1,5 - 6 tuntia annoksen ottamisesta. Oraalinen biologinen hyötyosuus on vähäinen (< 5 %) merkittävästä alkureitin metaboliasta johtuen. Eliglustaatti on effluksikuljettajaproteiini P-gp:n substraatti. Ruoalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta eliglustaatin farmakokinetiikkaan. Vakaa tila saavutettiin 4 vuorokauden kuluessa, kun ei-hitaiden metaboloijien toistuva eliglustaattiannos oli 84 mg kahdesti vuorokaudessa, ja hitaiden metaboloijien toistuva eliglustaattiannos 84 mg kerran vuorokaudessa. Kertymissuhde oli korkeintaan 3-kertainen.

Jakautuminen

Eliglustaatti sitoutuu kohtalaisesti ihmisen plasman proteiineihin (76 - 83-prosenttisesti) ja jakautuu lähinnä plasmaan. Laskimonsisäisen annon jälkeen jakautumistilavuus oli 816 l, jonka perusteella eliglustaatti jakautuu laajalti kudoksiin ihmisissä. Ei-kliinisissä tutkimuksissa eliglustaatti jakautui laajalti kudoksiin, mukaan lukien luuytimeen.

Biotransformaatio

CYP2D6-entsyymi metaboloii eliglustaattia voimakkaasti ja poistuma on voimakasta. Myös CYP3A4-entsyymi metaboloii vähemmässä määrin eliglustaattia. Ensisijaisia eliglustaatin metaboliareittejä ovat sekventiaalinen oktanoyyliosin oksidaatio, jonka jälkeen 2,3-dihydro-1,4-bentsodioksaaniosin oksidaatio tai näiden kahden reitin yhdistelmä, joka tuottaa useita oksidatiivisia metaboliitteja.

Eliminaatio

Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen suurin osa otetusta annoksesta erittyy virtsaan (41,8 %) ja ulosteisiin (51,4 %), pääosin metaboliitteina. Laskimonsisäisen annon jälkeen eliglustaatin kokonaispoistuma kehosta oli 86 l/h. Kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta annettavien toistuvien 84 mg:n eliglustaattiannosten jälkeen eliglustaatieliminaation puoliintumisaika ei-hitailta metaboloijilla on noin 4 - 7 tuntia ja hitailla metaboloijilla 9 tuntia.

Ominaisuudet erityisryhmissä

CYP2D6-6-fenotyyppi

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että genotyypin perusteella ennustettu CYP2D6:n fenotyyppi on tärkein farmakokineettiseen vaihteluun vaikuttava tekijä. Henkilöillä, joilla CYP2D6-metabolia oli fenotyypin perusteella ennustettuna heikkoa (noin 5 - 10 % populaatiosta) oli korkeampia eliglustaatin pitoisuuksia kuin henkilöillä, joilla CYP2D6-metabolia oli kohtalaista tai voimakasta.

Sukupuoli, kehonpaino, ikä ja rotu

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sukupuoli, kehonpainolla, iällä ja rodulla oli vain vähän tai ei lainkaan vaikutusta eliglustaatin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla, joilla annostus perustui painoluokkaan (ks. kohta 4.2), vakaan tilan altistukset ($C_{\max}$ ja AUC) olivat samankaltaisia ja aikuisilla potilailla havaitulla alueella.

Maksan vajaatoiminta

Lievän ja kohtalaisen maksan vajaatoiminnan vaikutuksia arvioitiin faasin 1 kerta-annostutkimuksessa. Kun nopeille CYP2D6-metaboloijille annettiin yksi 84 mg:n annos eliglustaattia, eliglustaatin $C_{\max}$ oli 1,2 kertaa suurempi ja AUC 1,2 kertaa suurempi nopeilla CYP2D6-metaboloijilla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja $C_{\max}$ oli 2,8 kertaa suurempi ja AUC oli 5,2 kertaa suurempi nopeilla CYP2D6-metaboloijilla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin nopeisiin CYP2D6-metaboloijiin.

Kun eliglustaattia annetaan toistuvasti 84 mg kahdesti vuorokaudessa, $C_{\max}$ -arvon ennustetaan olevan 2,4 kertaa suurempi ja AUC₀₋₁₂-arvon 2,9 kertaa suurempi nopeilla CYP2D6-metaboloijilla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, ja $C_{\max}$ -arvon ennustetaan olevan 6,4 kertaa suurempi ja AUC₀₋₁₂-arvon 8,9 kertaa suurempi nopeilla CYP2D6-metaboloijilla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin nopeisiin CYP2D6-metaboloijiin.

Kun eliglustaattia annetaan toistuvasti 84 mg kerran vuorokaudessa, $C_{\max}$ -arvon ennustetaan olevan 3,1 kertaa suurempi ja AUC₀₋₁₂-arvon 3,2 kertaa suurempi nopeilla CYP2D6-metaboloijilla, joilla on

kohtalainen maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin nopeisiin CYP2D6-metaboloijiin, jotka saavat eliglustaattia 84 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vakaan tilan farmakokineettistä altistusta ei voitu ennustaa keskinopeilla ja hitailla CYP2D6-metaboloijilla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, koska kerta-annokseen liittyviä tietoja on vain vähän tai niitä ei ole. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta ei tutkittu minkään CYP2D6-fenotyypin osalta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta arvioitiin faasin 1 kerta-annostutkimuksessa. Kun tutkittaville annettiin 84 mg:n kerta-annos eliglustaattia, eliglustaatin C_{max} ja AUC olivat samanlaiset nopeilla CYP2D6-metaboloijilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja terveillä nopeilla CYP2D6-metaboloijilla.

Tietoja on vain vähän tai niitä ei ole potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ja keskinopeista CYP2D6-metaboloijista tai hitaista CYP2D6-metaboloijista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pääasialliset kohde-elimet eliglustaatin toksikologisissa tutkimuksissa ovat maha-suolikanava, imukudokset, maksa (vain rotilla) ja sukupuolielimet (vain urosrotilla). Eliglustaatin vaikutukset toksikologisissa tutkimuksissa olivat kumottavissa eikä viiveellä tulevaa tai uusiutuvaa toksisuutta ollut havaittavissa. Pitkäkestoisten rotta- ja koiratutkimusten turvallisuusmarginaalit vaihtelivat 8-kertaisesta 15-kertaiseen plasman kokonaisaltistusta käyttäen ja 1-kertaisesta 2-kertaiseen sitomatonta (vapaiden fraktioiden) plasma-altistusta käyttäen.

Eliglustaatilla ei ollut vaikutuksia keskushermostoon tai hengitystoimintaan. Ei-kliinisissä tutkimuksissa havaittiin pitoisuudesta riippuvia vaikutuksia sydämen toimintaan. Ihmisen sydämen ionikanavien estovaikutusta esiintyi, mukaan lukien kalium-, natrium- ja kalsiumkanavat, pitoisuuksilla, jotka olivat ≥ 7 -kertaisia ennustettuun ihmisen C_{max} -pitoisuuteen nähden. Lisäksi elektrofysiologisessa koirien Purkinjen säikeiden ex-vivo -tutkimuksessa esiintyi natriumionikanavan välittämiä vaikutuksia (2-kertainen pitoisuus ennustettuun ihmisen sitoutumattomaan plasman C_{max} -pitoisuuteen nähden). QRS- ja PR-ajoissa havaittiin myös pidentymiä koirien telemetria- ja sydämen johtumistutkimuksissa nukutetuilla koirilla. Vaikutukset näkyivät pitoisuuksilla, jotka olivat 14-kertaisia ennustettuun ihmisen plasman C_{max} -kokonaispitoisuuteen nähden tai 2-kertaisia ennustettuun ihmisen sitoutumattomaan plasman C_{max} -pitoisuuteen nähden.

Eliglustaatti ei ollut mutageeninen normaalin genotoksisten testien perusteella eikä sillä havaittu karsinogeenista potentiaalia normaaleissa elinaikaisissa hiirille ja rotilla tehdyissä biotesteissä. Karsinogeenisuustutkimusten altistukset olivat noin 4-kertaisesti suurempia hiirillä ja 3-kertaisesti suurempia rotilla verrattuna keskimääräiseen ennustettuun eliglustaatin ihmisen plasman kokonaisaltistukseen, tai alle 1-kertaisia sitoutumatonta plasma-altistusta käyttäen.

Täysikasvuisilla urosrotilla ei havaittu vaikutuksia sperman parametreihin systeemisesti ei-toksisilla annoksilla. Kumottavissa olevaa spermatogeneesin estovaikutusta havaittiin rotilla 10-kertaisella altistuksella ennustettuun ihmisen altistukseen nähden AUC-arvon perusteella, systeemisesti toksista annosta käytettäessä. Rotilla tehdyissä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa todettiin siemennestettä kuljettavan epiteelin degeneraatiota ja kivesten segmentaalista hypoplasiaa altistuksella, joka oli 10-kertainen ennustettuun ihmisen altistukseen nähden AUC-arvon perusteella.

Eliglustaatin ja sen metaboliittien havaittiin siirtyvän istukan kautta rotilla. Kahden tunnin kuluttua 0,034 % leimatusta annoksesta havaittiin sikiön kudoksissa ja 24 tunnin kuluttua annoksesta havaittiin 0,013 %.

Emotoksisilla annoksilla rotan sikiöillä esiintyi enemmän laajentuneita aivokammioita, epänormaalia kylkiluiden tai lannerangan nikamien määrää ja useissa luissa havaittiin puutteellista luutumista.

Sikiöiden ja alkioiden kehitys rotilla ja kaneilla ei häiriintynyt ennen kliinisesti merkittävää altistuksen määrää (AUC-arvon perusteella).

Rotilla tehdyssä imetystutkimuksessa 0,23 % leimatusta annoksesta siirtyi pennuille annoksen jälkeisten 24 tunnin aikana, mikä osoitti eliglustaatin ja/tai siihen liittyvien materiaalien erittyvän rintamaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi, 15 mPa·s, 2910
Glyserolidibehenaatti

Kapselin kuori

21 mg kova kapseli
Gelatiini (E441)
Kaliumalumiinisilikaatti (E555)
Titaanidioksidi (E171)

84 mg kova kapseli
Gelatiini
Kaliumalumiinisilikaatti (E555)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Indigotiini (E132)

Painomuste

Sellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Propeeniglykoli (E1520)
Ammoniakkiliuos, väkevä (E527)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Cerdelga 21 mg kova kapseli

2 vuotta

Cerdelga 84 mg kova kapseli

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PETG/COC.PETG/PCTFE-alumiiniläpipainopakkaus

Cerdelga 21 mg kova kapseli

Yksi läpipainopakkaus sisältää 14 kovaa kapselia.

Yksi pakkaus sisältää 56 kovaa kapselia.

Pakkauskoko: 56 kovaa kapselia 4 läpipainopakkauksessa, joissa kussakin on 14 kapselia.

Cerdelga 84 mg kova kapseli

Yksi läpipainolevy sisältää 14 kovaa kapselia.

Yksi pakkaus sisältää 14, 56 tai 196 kovaa kapselia.

Pakkauskoko: 14 kovaa kapselia 1 läpipainolevyssä, 56 kovaa kapselia 4 läpipainolevyssä, joissa kussakin on 14 kapselia, tai 196 kovaa kapselia 14 läpipainolevyssä, joissa kussakin on 14 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Cerdelga 21 mg kova kapseli

EU/1/14/974/004 56 kapselia

Cerdelga 84 mg kova kapseli

EU/1/14/974/001 56 kapselia

EU/1/14/974/002 196 kapselia

EU/1/14/974/003 14 kapselia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. tammikuuta 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Cerdelga 21 mg kova kapseli

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300 Ranska

Cerdelga 84 mg kova kapseli

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- Kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Cerdelga-valmisteen markkinoille tuloa kunkin jäsenmaan myyntiluvan haltijan (MAH) tulee sopia koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelukanavat sekä muut ohjelmaan liittyvät näkökohdat, asianmukaisen kansallisen viranomaisen kanssa.

Koulutusohjelman avulla pyritään minimoimaan tietyt turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet.

Myyntiluvan haltijan pitää varmistaa, että kaikissa niissä maissa, joissa Cerdelga-valmistetta myydään, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla, joiden voidaan odottaa määräävän Cerdelga-valmistetta, on saatavilla tai heille annetaan lääkäreille suunnattu koulutusmateriaali:

1. Lääkäreille suunnattu koulutusmateriaali:

- valmisteyhteenveto
- lääkkeen määrääjän opas
- potilaskortti

Lääkkeen määrääjän oppaan tulee sisältää seuraavat avainasiat:

- Cerdelga-valmistetta käytetään pitkäaikaiseen hoitoon Gaucherin taudin tyyppiä I (GD1) sairastaville aikuispotilaille. Cerdelga on tarkoitettu myös vähintään 6-vuotiaille pediatrialle GD1-potilaille, jotka painavat vähintään 15 kg, joiden tila on vakaa entsyymikorvaushoidolla ja jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia (poor metaboliser, PM), keskinopeita metaboloijia (intermediate metaboliser, IM) tai nopeita metaboloijia (extensive metaboliser, EM).
- Ennen Cerdelga-hoidon aloittamista potilaille täytyy tehdä genotyyppitys CYP2D6:n suhteen, millä määritellään CYP2D6-metaboloijastatus. Cerdelga on tarkoitettu käytettäväksi potilailla, jotka ovat hitaita, keskinopeita tai nopeita CYP2D6-metaboloijia.
- Aikuiset potilaat: Suositeltu annos on 84 mg eliglustaattia kahdesti päivässä keskinopeilla ja nopeilla CYP2D6-metaboloijilla. Suositeltu annos on 84 mg eliglustaattia kerran päivässä hitailla CYP2D6-metaboloijilla.
- Pediatriiset potilaat: Suositeltu annostus keskinopeilla, nopeilla ja hitailla CYP2D6-metaboloijilla:

Paino	Nopeat ja keskinopeat CYP2D6-metaboloijat	Hitaat CYP2D6-metaboloijat
≥ 50 kg	84 mg kahdesti päivässä	84 mg kerran päivässä
25 – < 50 kg	84 mg kahdesti päivässä	42 mg kerran päivässä
15 – < 25 kg	42 mg kahdesti päivässä	21 mg kerran päivässä

- Potilaille tulee kertoa, että greipin tai greippimehun nauttimista tulee välttää.
- Eliglustaatti on vasta-aiheinen potilailla, jotka ovat keskinopeita tai nopeita CYP2D6-metaboloijia ja jotka käyttävät vahvoja tai kohtalaisia CYP2D6:n estäjiä samanaikaisesti yhdessä vahvojen tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa. Eliglustaatti on vasta-aiheinen myös potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia ja käyttävät vahvoja CYP3A:n estäjiä. Näissä tapauksissa eliglustaatin käytöstä seuraa merkittävästi kohonnut eliglustaatin pitoisuus plasmassa. Se voi aiheuttaa PR-, QRS- ja QTc-aikojen lievää pidentymistä.
- Eliglustaatin käyttö yhdessä vahvojen CYP3A:n induktorien kanssa voi vähentää merkittävästi eliglustaattialtistusta, mikä saattaa vähentää eliglustaatin terapeuttista tehoa. Tästä syystä

niiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Kohtalaisen CYP3A:n estäjän käyttöä yhdessä eliglustaatin kanssa ei suositella hitaille CYP2D6-metaboloijille.

- Keskinopeille ja nopeille metaboloijille suositellaan kerran päivässä otettavaa eliglustaatin annosta, kun vahvaa CYP2D6:n estäjää käytetään samanaikaisesti.
- Kohtalaisten CYP2D6:n estäjien käytössä keskinopeille ja nopeille metaboloijille on noudatettava varovaisuutta. Vahvojen ja kohtalaisten CYP3A:n estäjien käytössä keskinopeille ja nopeille metaboloijille on noudatettava varovaisuutta. Heikkojen CYP3A:n estäjien käytössä hitaille metaboloijille on noudatettava varovaisuutta.
- Cerdelga-valmiste on vasta-aiheinen nopeille CYP2D6-metaboloijille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Cerdelga-valmiste on vasta-aiheinen nopeille CYP2D6-metaboloijille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ja jotka käyttävät vahvaa tai kohtalaista CYP2D6:n estäjää.
- Nopeille CYP2D6-metaboloijille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta ja jotka käyttävät joko heikkoa CYP2D6:n estäjää tai vahvaa, kohtalaista tai heikkoa CYP3A:n estäjää, suositellaan kerran päivässä otettavaa eliglustaatin annosta.
- Cerdelga-valmistetta ei suositella keskinopeille tai hitaille CYP2D6-metaboloijille, joilla on minkä tahansa vaikeusasteen maksan vajaatoiminta.

Myyntiluvan haltijan pitää varmistaa, että kaikissa niissä maissa, joissa Cerdelga-valmistetta myydään, kaikilla potilailla, joiden odotetaan käyttävän Cerdelga-valmistetta, tai heitä hoitavilla henkilöillä on saatavilla tai heille annetaan potilastietopaketti.

2. Potilastietopaketti

- pakkausseloste
- potilaskortti

Potilaskortin tulee sisältää seuraavat avainasiat:

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille:

- Tämä potilas käyttää eliglustaattia (Cerdelga) Gaucherin taudin tyypin I hoitoon.
- Eliglustaattia ei tule käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka vaikuttavat eliglustaatin metabolian kannalta tärkeisiin maksaentsyymeihin. Lisäksi potilaan maksa- tai munuaissairaus saattaa vaikuttaa eliglustaatin metaboliaan.
- Eliglustaatin käyttö yhdessä tällaisten valmisteiden kanssa tai potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta voi joko vähentää eliglustaatin tehoa tai se voi nostaa eliglustaattipitoisuutta potilaan veressä.

Tietoja potilaalle / häntä hoitavalle henkilölle:

- Keskustele aina eliglustaattia määränneen lääkärin kanssa, ennen kuin aloitat muiden lääkkeiden käytön.
- Älä käytä greippivalmisteita.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Eliglustaatin pitkäaikaisen turvallisuuden tutkimiseksi potilailla, joille on määrätty eliglustaattia, myyntiluvan haltija luo kansainvälisen Gaucher-yhteistyöryhmän (International Collaborative Gaucher Group, ICGG) rekisterin alle alarekisterin, johon kootaan turvallisuustietoja sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti.	Vuoden 2025 kolmas neljännes

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cerdelga 21 mg kovat kapselit
eliglustaatti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kapseli sisältää 21 mg eliglustaattia (tartraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

56 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Skannaa QR-koodi tai käy osoitteessa <https://cerdelga.info.sanofi>

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMEROT

EU/1/14/974/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cerdelga 21 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cerdelga 84 mg kovat kapselit
eliglustaatti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kapseli sisältää 84 mg eliglustaattia (tartraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

14 kovaa kapselia
56 kovaa kapselia
196 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

Skannaa QR-koodi tai käy osoitteessa <https://cerdelga.info.sanofi>

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cerdelga 84 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
VÄLIPAKKAUS, KOTELO YHDELLE LÄPIPAINOLEVYLLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cerdelga 84 mg kovat kapselit
eliglustaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 84 mg eliglustaattia (tartraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

Paina alaspäin kohdasta 1 ja samaan aikaan vedä kohdasta 2.



6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cerdelga 84 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cerdelga 21 mg kovat kapselit
eliglustaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLEVY / BLISTERI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cerdelga 84 mg kovat kapselit
eliglustaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Cerdelga 21 mg kovat kapselit

Cerdelga 84 mg kovat kapselit
eliglustaatti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cerdelga on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cerdelga-valmistetta
3. Miten Cerdelga-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cerdelga-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cerdelga on ja mihin sitä käytetään

Cerdelga sisältää vaikuttavana aineena eliglustaattia ja sitä käytetään tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavien aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden ja vähintään 15 kg painavien lasten pitkäaikaiseen hoitoon.

Kun Cerdelga-valmistetta käytetään lapsille, se on tarkoitettu lapsille, joiden sairaus on hallinnassa entsyymikorvaushoidolla. Lääkäri määrittää ennen hoidon aloittamista yksinkertaisella laboratoriokokeella, sopiiko Cerdelga sinulle tai lapsellesi.

Tyypin 1 Gaucher'n tauti on harvinainen, perinnöllinen sairaus, jossa keho ei pilko tehokkaasti glukosyylikeramidi-nimistä ainetta. Tämän vuoksi glukosyylikeramidi kertyy pernaan, maksaan ja luihin. Aineen kertyminen estää näitä elimiä toimimasta kunnolla. Cerdelga sisältää vaikuttavana aineena eliglustaattia, joka vähentää glukosyylikeramidin tuotantoa ja estää siten sen kertymistä. Tämä puolestaan auttaa sairaita elimiäsi toimimaan paremmin.

Keho pilkkoo tätä lääkettä eri nopeudella eri ihmisillä. Sen takia tämän lääkkeen määrä veressä voi vaihdella eri potilailla, mikä voi vaikuttaa potilaan vasteeseen. Cerdelga on tarkoitettu niiden potilaiden käyttöön, joiden keho pilkkoo tätä lääkettä normaalilla nopeudella (ja joita kutsutaan keskinopeiksi ja nopeiksi metaboloijiksi) tai hitaalla nopeudella (hitaat metaboloijat).

Tyypin 1 Gaucher'n tauti on elinikäinen sairaus ja sinun täytyy jatkaa tämän lääkkeen ottamista lääkärin määräyksen mukaisesti saadaksesi mahdollisimman paljon hyötyä lääkkeestä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cerdelga-valmistetta

Älä ota Cerdelga-valmistetta

- jos olet allerginen eliglustaatile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet keskinopea tai nopea metaboloija ja käytät lääkkeitä, joita sanotaan vahvoiksi tai kohtalaisiksi CYP2D6:n estäjiksi (esimerkiksi kinidiiniä tai terbinafiiniä) yhdessä vahvojen tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien (esimerkiksi erytromysiinin tai itrakonatsolin) kanssa. Näiden lääkkeiden yhdistelmä häiritsee kehosi kykyä pilkkoa Cerdelga-valmistetta ja tämä voi aiheuttaa korkeamman vaikuttavan aineen määrän veressä (ks. kohdasta ”Muut lääkevalmisteet ja Cerdelga” pidempi luettelo näistä lääkkeistä).
- jos olet hidas metaboloija ja käytät lääkkeitä, joita kutsutaan vahvoiksi CYP3A:n estäjiksi (esimerkiksi itrakonatsolia). Tämän tyyppiset lääkkeet häiritsevät kehosi kykyä pilkkoa Cerdelga-valmistetta, mikä voi lisätä vaikuttavan aineen pitoisuutta veressä (ks. kohdasta ”Muut lääkevalmisteet ja Cerdelga” pidempi luettelo näistä lääkkeistä).
- jos olet nopea metaboloija ja sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta
- jos olet nopea metaboloija ja sinulla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ja käytät vahvaa tai kohtalaista CYP2D6:n estäjää.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkien henkilökunnan kanssa ennen kuin otat Cerdelga-valmistetta, jos:

- saat tällä hetkellä lääkettä tai aiot aloittaa lääkehoidon millä tahansa lääkkeellä, joka on mainittu kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Cerdelga”
- sinulla on ollut sydänkohtaus tai sydämen vajaatoimintaa
- sinulla on hidas sydämen syke
- sinulla on epäsäännöllinen tai epänormaali sydämen syke, mukaan lukien sydänsairaus, jonka nimi on pitkän QT-ajan oireyhtymä
- sinulla on ollut muita sydänongelmia
- käytät rytmihäiriölääkettä (jota käytetään epäsäännöllisten sydämenlyöntien hoitoon) kuten kinidiiniä, amiodaronia tai sotalolia
- olet nopea metaboloija ja sinulla on kohtalainen maksan vajaatoiminta
- olet keskinopea tai hidas metaboloija ja sinulla on minkä tahansa vaikeusasteen maksan vajaatoiminta
- olet keskinopea tai hidas metaboloija ja sinulla on munuaisten vajaatoiminta
- sinulla on loppuvaiheen munuaissairaus.

Lapset ja nuoret

Cerdelga-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 6-vuotiaiden tai alle 15 kg painavien lasten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Cerdelga

Kerro lääkärille tai apteekkien henkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkkeet, joita ei saa ottaa samanaikaisesti keskenään ja Cerdelga-valmisteen kanssa

Cerdelga-valmistetta ei saa käyttää tietyntyyppisten lääkkeiden kanssa. Nämä lääkkeet voivat häiritä kehosi kykyä pilkkoa Cerdelga-valmistetta ja tämä voi aiheuttaa korkeamman Cerdelga-valmisteen määrän veressä. Näitä lääkkeitä sanotaan vahvoiksi tai kohtalaisiksi CYP2D6:n estäjiksi ja vahvoiksi tai kohtalaisiksi CYP3A:n estäjiksi. Näihin luokkiin kuuluu monia lääkkeitä ja niiden vaikutukset eri henkilöillä saattavat olla erilaiset sen mukaan, miten keho pilkkoo Cerdelga-valmistetta. Keskustele lääkärin kanssa näistä lääkkeistä ennen kuin aloitat Cerdelga-valmisteen oton. Lääkäri päättää sinulle sopivat lääkkeet sen perusteella, miten nopeasti kehosi pilkkoo eliglustaattia.

Lääkkeet, jotka voivat lisätä Cerdelga-valmisteen määrää veressä, kuten:

- paroksetiini, fluoksetiini, fluvoksamiini, duloksetiini, bupropioni, moklobemidi – **masennuslääkkeitä** (käytetään masennuksen hoidossa)

- dronedaroni, kinidiini, verapamiili – **rytmihäiriölääkkeitä** (käytetään epäsäännöllisten sydämenlyöntien hoidossa)
- siprofloksasiini, klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini – **antibiootteja** (käytetään infektioiden hoidossa)
- terbinafiini, itakonatsoli, flukonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli – **sienilääkkeitä** (käytetään sieni-infektioiden hoidossa)
- mirabegroni – käytetään yliaktiivisen virtsarakon hoidossa
- sinakalsetti – **kalsimimeettilääke** (käytetään joidenkin dialyysipotilaiden ja tiettyjen syöpien hoidossa)
- atatsanaviiri, darunaviiri, fosamprenaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri – **retroviruslääkkeitä** (käytetään HIV:n hoidossa)
- kobisistaatti – käytetään parantamaan antiretroviraalisten lääkkeiden (käytetään HIV:n hoidossa) vaikutuksia
- aprepitantti – **pahoinvointilääke** (käytetään oksentelun vähentämiseen)
- diltiatseemi – **verenpainelääke** (käytetään verenvirtauksen lisäämiseen ja sydämen sykkeen hidastamiseen)
- konivaptaani – **virtsaneritystä lisäävä lääke** (käytetään nostamaan matalaa veren natriumpitoisuutta)
- bosepreviiri, telapreviiri – **viruslääke** (käytetään hepatiitti C:n hoidossa)
- imatinibi – **syöpälääke** (käytetään syövän hoidossa)
- amlodipiini, ranolatsiini – käytetään raskausrintakivun hoitoon
- silostatsoli – käytetään hoidettaessa kouristuksenomaista jalkakipua, jota ilmenee kävellessä joka johtuu jalkojen riittämättömästä verenkierrasta
- isoniatsidi – käytetään tuberkuloosin hoidossa
- simetidiini, ranitidiini – **haponestolääkkeitä** (käytetään ruuansulatushäiriön hoidossa)
- hydrastisjuuri – (tunnetaan myös nimellä *Hydrastis canadensis*) ilman reseptiä saatava yrittivalmiste, jota käytetään edistämään ruuansulatusta.

Lääkkeet, jotka voivat vähentää Cerdelga-valmisteen määrää veressä:

- rifampisiini, rifabutiini – **antibiootteja** (käytetään infektioiden hoidossa)
- karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini – **epilepsialääkkeitä** (käytetään epilepsian ja kouristusk kohtausten hoidossa)
- mäkikuisma – (tunnetaan myös nimellä *Hypericum perforatum*) rohdosvalmiste, jota saa ilman reseptiä ja jota käytetään **masennuksen** ja muiden sairauksien hoidossa

Cerdelga voi lisätä seuraavan tyyppisten lääkkeiden määrää veressä:

- dabigatraani – **veren hyytymistä ehkäisevä lääke** (käytetään veren ohentamiseen)
- fenytoiini – **epilepsialääke** (käytetään epilepsian ja kouristusk kohtausten hoidossa)
- nortriptiiliini, amitriptiiliini, imipramiini, desipramiini – **masennuslääkkeitä** (käytetään masennuksen hoidossa)
- fenotiatsiinit – **psykoosilääkkeitä** (käytetään skitsofrenian ja psykoosien hoidossa)
- digoksiini – käytetään **sydämen vajaatoiminnan ja eteisvärinän hoidossa**
- kolkisiini – käytetään **kihdin hoidossa**
- metoprololi – käytetään **alentamaan verenpainetta ja/tai hidastamaan sydämen sykettä**
- dekstrometorfaani – **yskänlääke**
- atomoksetiini – käytetään **aktiivisuuden ja tarkkaavaisuushäiriön (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) hoidossa**
- pravastatiini – käytetään **kolesterolin alentamisessa ja sydänsairauksien ehkäisyssä.**

Cerdelga ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippihedelmän ja greippimehun nauttimista, koska se voi lisätä Cerdelga-valmisteen määrää veressäsi.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy

lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tämän lääkkeen vaikuttavan aineen on osoitettu siirtyvän pieninä määrinä eläinten rintamaitoon. Imetystä ei suositella tämän lääkkeen käytön aikana. Kerro lääkärille, jos imetät parhaillaan.

Lääkkeen normaaleilla annoksilla ei ole tiedossa olevia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Cerdelga saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn potilailla, joilla ilmenee huimausta valmisteen saamisen jälkeen.

Cerdelga sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut sinulle, että sinulla on yliherkkyys joillekin sokereille, ota yhteyttä lääkäriisi ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten Cerdelga-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Cerdelga-valmisteesta on saatavilla kaksi eri vahvuutta. 84 mg eliglustaattia sisältävät kovat kapselit ovat sinivihreitä ja valkoisia, ja 21 mg eliglustaattia sisältävät kovat kapselit ovat kokonaan valkoisia. Kun annat tätä lääkettä lapsellesi, varmista, että annat oikean annoksen.

Lasten, jotka pystyvät nielemään kapselin kokonaisena, on otettava Cerdelga suun kautta.

Cerdelga kovat kapselit on otettava kokonaisina veden kanssa joka päivä samaan aikaan. Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Jos annostus on kahdesti päivässä, on otettava yksi annos aamulla ja yksi illalla.

Älä avaa, murskaa, liuota äläkä pureskele kovaa kapselia ennen sen nielemistä. Jos et pysty nielemään kapselia kokonaisena, kerro asiasta lääkärille.

Kapselin sisällön (eliglustaattijauheen) sekoittamista ruokaan tai juomaan ei ole tutkittu.

Suositteltu annos aikuisille:

Jos olet keskinopea tai nopea metaboloija:

Niele yksi 84 mg:n kapseli kokonaisena kahdesti päivässä veden kanssa. Se voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Ota yksi kapseli aamulla ja yksi kapseli illalla.

Jos olet hidas metaboloija:

Niele yksi 84 mg:n kapseli kokonaisena kerran vuorokaudessa veden kanssa. Voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan. Ota yksi kapseli joka päivä samaan aikaan.

Suositteltu annos lapsille:

Lapsellesi annettava lääkkeen määrä riippuu lapsen painosta ja siitä, miten hän metaboloii lääkettä. Lääkäri määrittää tämän ennen hoidon aloittamista.

Paino	Jos lapsesi on keskinopea tai nopea metaboloija	Jos lapsesi on hidas metaboloija
Vähintään 50 kg	Yksi 84 mg:n (sinivihreä ja valkoinen) kapseli kahdesti päivässä	Yksi 84 mg:n (sinivihreä ja valkoinen) kapseli kerran päivässä
25 kg – alle 50 kg	Yksi 84 mg:n (sinivihreä ja valkoinen) kapseli kahdesti päivässä	Kaksi 21 mg:n (valkoista) kapselia kerran päivässä
15 kg – alle 25 kg	Kaksi 21 mg:n (valkoista) kapselia kahdesti päivässä	Yksi 21 mg:n (valkoinen) kapseli kerran päivässä

Jatka Cerdelga-valmisteen ottamista joka päivä niin kauan kuin lääkärisi niin suositaa.

Miten 21 mg:n kova kapseli otetaan pakkauksesta

Riko kapselin päällä oleva kalvo peukalolla tai etusormella ja työnnä kapseli ulos.

Miten 84 mg:n kovien kapselien läpipainolevy otetaan sisäkotelosta

Paina peukaloasi ja sormeasi yhteen sisäkotelon päästä (1) ja vedä kevyesti läpipainolevystä avataksesi sisäkotelon (2).

**Jos otat enemmän Cerdelga-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat useampia kapseleita kuin sinulle annetuissa ohjeissa sanottiin, kysy asiasta lääkäritäsi välittömästi. Sinulle saattaa tulla pyörrytystä, johon liittyy tasapainon menettämistä, hidasta sydämen sykettä, pahoinvointia ja pökertyneisyyttä.

Jos unohdat ottaa Cerdelga-valmistetta

Ota seuraava kapseli normaalina aikana. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Cerdelga-valmisteen oton

Älä lopeta Cerdelga-valmisteen ottoa keskustelematta lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleinen (saattaa vaikuttaa enintään 1:een 10 henkilöstä):

- päänsärky
- huimaus
- makuhäiriö
- sydämentykytys
- kurkun ärsytys
- yskä
- närästys (ylävatsavaivat)
- mahakipu (ylävatsan kipu)
- ripuli

- huonovointisuus (pahoinvointi)
- ummetus
- vatsakipu
- hapon nouseminen ruokatorveen (ruokatorven refluksitauti)
- turvotus (vatsan pingotus)
- mahatulehdus (gastriitti)
- nielemishäiriö
- oksentelu
- suun kuivuus
- ilmavaivat
- kuiva iho
- nokkosihottuma
- nivelkipu
- käsi-, jalka- tai selkäkipu
- väsymys.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V* luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta**. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cerdelga-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvipakkauksessa, sisäkotelossa ja läpipainopakkauksessa/läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cerdelga sisältää

Vaikuttava aine on eliglustaatti (tartraattina).

Cerdelga 21 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 21 mg eliglustaattia.

Muut aineet ovat:

- Kapseli: selluloosa, mikrokiteinen (E460), laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2, otsikko ”Cerdelga sisältää laktoosia”), hypromelloosi, 15 mPa·s, 2910 ja glyserolidibehenaatti.
- Kapselin kuori: gelatiini (E441), kaliumalumiinisilikaatti (E555) ja titaanidioksidi (E171).
- Painomuste: sellakka, musta rautaoksidi (E172), propeeniglykoli (E1520) ja väkevä ammoniakkiliuos (E527).

Cerdelga 84 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 84 mg eliglustaattia.

Muut aineet ovat:

- Kapseli: selluloosa, mikrokiteinen (E460), laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2, otsikko ”Cerdelga sisältää laktoosia”), hypromelloosi ja glyserolidibehenaatti.
- Kapselin kuori: gelatiini (E441), kaliumalumiinisilikaatti (E555), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172) ja indigotiini (E132).
- Painomuste: sellakka, musta rautaoksidi (E172), propeeniglykoli (E1520) ja väkevä ammoniakkiliuos (E527).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Cerdelga 21 mg kova kapseli

Cerdelga 21 mg kovissa kapseleissa on valkoinen läpinäkymätön kansiosa ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa. Kapselin runko-osaan on painettu mustalla värillä merkintä ”GZ04”.

Pakkauskokona on 56 kovaa kapselia 4 läpipainopakkauksessa, joissa on 14 kapselia.

Cerdelga 84 mg kova kapseli

Cerdelga 84 mg kovissa kapseleissa on sinivihreän värinen läpinäkymätön kansiosa ja valkoinen runko-osa. Kapselin runko-osaan on painettu mustalla värillä merkintä ”GZ02”.

Pakkauskokona on 14 kovaa kapselia 1 läpipainolevyssä, 56 kovaa kapselia 4 läpipainolevyssä, joissa on 14 kapselia, tai 196 kovaa kapselia 14 läpipainolevyssä, joissa on 14 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Alankomaat

Valmistaja

Cerdelga 21 mg kova kapseli

Patheon France

40 Boulevard de Champaret

Bourgoin Jallieu

38300

Ranska

Cerdelga 84 mg kova kapseli

Sanofi Winthrop Industrie

30-36 avenue Gustave Eiffel

37100 Tours

Ranska

Sanofi Winthrop Industrie

1 rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon Blanc cedex

Ranska

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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 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 ΑΕΒΕ
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

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
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 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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.