

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

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

1. NAZIV LIJEKA

Cerdelga 21 mg tvrde kapsule
Cerdelga 84 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cerdelga 21 mg tvrda kapsula

Jedna kapsula sadrži 21 mg eliglustata (u obliku eliglustattartarata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 27 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Cerdelga 84 mg tvrda kapsula

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Cerdelga 21 mg tvrda kapsula

Kapsula s biserno bijelom, neprozirnom kapicom i biserno bijelim, neprozirnim tijelom s crno tiskanom oznakom „GZ04“ na kapsuli. Kapsula je „veličine 4“ (dimenzija 14 x 5 mm).

Cerdelga 84 mg tvrda kapsula

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

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

Pedijatrijska populacija (od 6 do <18 godina) tjelesne težine ≥ 15 kg

Cerdelga je indicirana za pedijatrijske bolesnike s GD1 u dobi od 6 i više godina s minimalnom tjelesnom težinom od 15 kg, koji su stabilni na enzimskoj nadomjesnoj terapiji (engl. *enzyme replacement therapy*, ERT) i koji su SM, IM ili EM CYP2D6.

4.2 Doziranje i način primjene

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

Izbor bolesnika

Prije početka liječenja lijekom Cerdelga, bolesnicima se mora odrediti genotip za CYP2D6 kako bi se odredio status metabolizatora CYP2D6.

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

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je 84 mg eliglustata dva puta dnevno kod IM-a i EM-a CYP2D6.

Preporučena doza je 84 mg eliglustata jednom dnevno kod SM-a CYP2D6.

Pedijatrijska populacija (od 6 do <18 godina) tjelesne težine ≥ 15 kg

Tablica 1: Pedijatrijska populacija (od 6 do <18 godina) tjelesne težine ≥ 15 kg

Tjelesna težina	EM i IM CYP2D6	SM CYP2D6
≥ 50 kg	84 mg dva puta dnevno	84 mg jednom dnevno
25 do < 50 kg	84 mg dva puta dnevno	42 mg jednom dnevno
15 do < 25 kg	42 mg dva puta dnevno	21 mg jednom dnevno

Cerdelga se uzima peroralno u djece koja mogu progutati cijelu kapsulu.

Propuštena doza

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

Starije osobe

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Tablica 2: Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Tip metabolizatora CYP2D6	Oštećenje funkcije jetre	Inhibitori	Prilagodba doze
EM	Blago (Child-Pugh klasa A)	samo eliglustat	Nije potrebna prilagodba doze
	Umjereno (Child-Pugh klasa B)	samo eliglustat	Ne preporučuje se (vidjeti dio 5.2)
	Teško (Child-Pugh klasa C)	samo eliglustat eliglustat + bilo koji inhibitor CYP-a	Kontraindicirano (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2)
	Blago (Child-Pugh klasa A) ili umjereno (Child-Pugh klasa B)	Eliglustat + jak ili umjeren inhibitor CYP2D6	Kontraindicirano (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2)
	Blago (Child-Pugh klasa A)	Eliglustat + slab inhibitor CYP2D6; ili jak, umjeren ili slab inhibitor CYP3A	Treba razmotriti primjenu doze jedanput dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)
IM ili SM	Bilo koje	Nije primjenjivo	Ne preporučuje se (vidjeti dio 5.2)

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Tablica 3: Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Tip metabolizatora CYP2D6	Oštećenje funkcije bubrega	Prilagodba doze
EM	Blago, umjereno ili teško	Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)
	završni stadij bolesti bubrega (engl. <i>end stage renal disease</i> , ESRD)	Ne preporučuje se (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)
IM ili SM	Blago, umjereno ili teško ili ESRD	Ne preporučuje se (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

Pedijatrijska populacija (<6 godina) tjelesne težine <15 kg

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti eliglustata u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 godina su ograničeni. Nema podataka koji podupiru primjenu eliglustata u djece tjelesne težine manje od 15 kg. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1.

Način primjene

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

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

Miješanje sadržaja kapsule (prašak eliglustata) u hranu ili piće nije ispitivano.

4.3 Kontraindikacije

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

Cerdelga je kontraindicirana u bolesnika koji su IM ili EM CYP2D6 i uzimaju jak ili umjeren inhibitor CYP2D6 istovremeno s jakim ili umjerenim inhibitorom CYP3A te u bolesnika koji su SM CYP2D6 i uzimaju jaki inhibitor CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Cerdelga je kontraindicirana u EM CYP2D6 s teškim oštećenjem funkcije jetre i u EM CYP2D6 s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji uzimaju jak ili umjeren inhibitor CYP2D6 (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s već postojećim srčanim bolestima

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre i istodobna primjena s drugim lijekovima

Istovremena primjena eliglustata s inhibitorima CYP2D6 ili CYP3A4 u EM CYP2D6 s blagim oštećenjem funkcije jetre može dovesti do daljnjeg porasta koncentracije eliglustata u plazmi s opsegom učinka koji ovisi o inhibiranom enzimu i potentnosti inhibitora. U EM CYP2D6 s blagim oštećenjem funkcije jetre koji uzimaju slab inhibitor CYP2D6 ili jak, umjeren ili slab inhibitor CYP3A preporučuje se primjena doze jednom dnevno (npr. ako uzimate dozu od 84 mg dva puta dnevno, to je potrebno prilagoditi na 84 mg eliglustata jednom dnevno) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U EM-a, IM-a ili SM-a CYP2D6 s bolesti bubrega u završnom stadiju i u bolesnika koji su IM ili SM CYP2D6 s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega dostupni podaci su ograničeni ili nema dostupnih podataka; primjena eliglustata u tih bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Praćenje kliničkog odgovora

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

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

Laktoza

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

Tvari koje mogu povećati izloženost eliglustatu

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

Inhibitori CYP2D6 kod IM-a i EM-a

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

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

Inhibitori CYP2D6 u EM-a s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre

Vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4.

Inhibitori CYP2D6 u EM-a s teškim oštećenjem funkcije jetre

Vidjeti dijelove 4.2 i 4.3.

Inhibitori CYP3A kod IM-a i EM-a

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

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

Inhibitori CYP3A u EM-a s blagim oštećenjem funkcije jetre

Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Inhibitori CYP3A u EM-a s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre

Vidjeti dijelove 4.2 i 4.3.

Inhibitori CYP3A kod SM-a

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

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

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

Inhibitori CYP2D6 u istovremenoj primjeni s inhibitorima CYP3A

Kod IM-a i EM-a:

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

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

Tvari koje mogu smanjiti izloženost eliglustatu

Jaki induktori CYP3A

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

Tvari kojima eliglustat može povećati izloženost

Supstrati P-gpa

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

Supstrati CYP2D6

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Cerdelga može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima u bolesnika koji osjete omaglicu nakon njegove primjene.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivana nuspojava eliglustata je dispepsija, prijavljena u približno 6% odraslih bolesnika iz objedinjenih kliničkih ispitivanja i u 10,5% (za obje skupine) pedijatrijskih bolesnika iz ispitivanja ELIKIDS. Sveukupno, sigurnosni profil eliglustata u pedijatrijskih bolesnika opažen tijekom kliničkog razvoja bio je u skladu s utvrđenim sigurnosnim profilom u odraslih.

Tablični prikaz nuspojava

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

Tablica 4: Tablični prikaz nuspojava

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

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

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskom ispitivanju ELIKIDS, u skupini 1 (monoterapija eliglustatom), najčešće nuspojave bile su dispepsija (9,8%) i suha koža (3,6%). U skupini 2 (kombinirana terapija eliglustat/imigluceraza), najčešće nuspojave bile su glavobolja, dispepsija, gastritis i umor (svaka se pojavila u 16,7% (1/6) bolesnika). Od 57 uključenih bolesnika njih 53 (93%, 48/51 u skupini 1) imalo je najmanje jedan štetan događaj nastao tijekom liječenja bez značajne razlike prema dobnoj skupini, spolu ili tipu GD-a. Nijedan bolesnik nije trajno prekinuo liječenje zbog štetnog događaja nastalog tijekom liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

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

Tablica 5: Promjena od početka do 9. mjeseca (razdoblje primarne analize) u prethodno neliječenih bolesnika s GD1 koji su u ispitivanju 02507 liječeni eliglustatom

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

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

^a Na početku ispitivanja, srednje vrijednosti volumena slezene bile su 12,5 MN u skupini s placebo i 13,9 MN u skupini s eliglustatom, a srednje vrijednosti volumena jetre bile su 1,4 MN za obje skupine. Srednje vrijednosti razine hemoglobina bile su 12,8 g/dl (7,954 mmol/l) i 12,1 g/dl (7,51 mmol/l), dok je broj trombocita bio 78,5 odnosno 75,1 x 10⁹/l.

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

*Svi bolesnici prešli su na liječenje eliglustatom nakon 9. mjeseca

U otvorenom razdoblju dugoročnog liječenja eliglustatom (faza produžetka ispitivanja), svi bolesnici s potpunim podacima koji su nastavili primati eliglustat pokazali su daljnja poboljšanja tijekom faze produžetka ispitivanja. Rezultati (promjena od početnih vrijednosti) nakon 18 mjeseci, 30 mjeseci i 4,5 godina izloženosti eliglustatu za sljedeće mjere ishoda bile su: apsolutna promjena razine hemoglobina iznosila je 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] i 1,4 g/dl (1,31) [0,87 mmol/l (0,81); n=12]; srednja vrijednost povećanja broja trombocita (mm³) iznosila je 58,5% (40,57%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35] i 86,8% (54,20%) [n=12]; srednja vrijednost smanjenja volumena slezene (MN) iznosila je 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32] i 65,6% (7,43%) [n=13] te srednja vrijednost smanjenja volumena jetre (MN) iznosila je 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32] i 23,4% (10,59%) [n=13].

Dugoročni klinički ishodi u prethodno neliječenih bolesnika s GD1 - ispitivanje 304

Ispitivanje 304 bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje jedne skupine s eliglustatom na 26 bolesnika, od kojih je 19 bolesnika dovršilo 4 godine liječenja. Od tih bolesnika je njih 15 (79%) primalo dozu koja se povećavala do 84 mg eliglustata dva puta dnevno; 4 (21%) bolesnika nastavilo je primati 42 mg dva puta dnevno.

U ispitivanju je 18 bolesnika dovršilo 8 godina liječenja. Od tih 18 bolesnika je jedan bolesnik (6%) primio daljnje povećanje doze do 127 mg dva puta dnevno; 14 (78%) ih je nastavilo s 84 mg eliglustata dva puta dnevno; 3 (17%) bolesnika nastavilo je primati 42 mg dva puta dnevno. U 8. godini 16 bolesnika imalo je ocjenu mjere ishoda djelotvornosti.

Eliglustat je pokazao kontinuirano poboljšanje u volumenu organa i hematološkim parametrima tijekom osmogodišnjeg razdoblja liječenja (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6: Promjena od početne vrijednosti do 8. godine u ispitivanju 304

	N	Početna vrijednost (srednja vrijednost)	Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost)	Standardna devijacija
Volumen slezene (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Razina hemoglobina	16	11,33	2,08	1,75
		7,04	1,29	1,09
Volumen jetre (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Broj trombocita ($\times 10^9/l$)	16	67,53	109,8%	114,73

MN = višekratnik normalne vrijednosti

Pivotalno ispitivanje eliglustata u bolesnika s GD1 koji su prešli s ERT-a - ispitivanje 02607 (ENCORE)

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

Temeljem ukupnih podataka svih doza testiranih u ovom ispitivanju, eliglustat je zadovoljio kriterije neinferiornosti postavljene u ovom ispitivanju u odnosu na imiglucerazu u održavanju stabilnosti bolesnika. Nakon 12 mjeseci liječenja, postotak bolesnika koji su postigli primarnu kompozitnu mjeru ishoda (koja se sastoji od sve četiri komponente navedene u Tablici 7) iznosio je 84,8% [95% interval pouzdanosti 76,2% - 91,3%] za skupinu liječenu eliglustatom u usporedbi s 93,6% [95% interval pouzdanosti 82,5% - 98,7 %] za skupinu liječenu imiglucerautom. Od bolesnika koji nisu zadovoljili kriterije stabilnosti za pojedine komponente, 12 od 15 bolesnika liječenih eliglustatom i 3 od 3 bolesnika liječenih imiglucerautom ostalo je unutar terapijskih ciljeva za GD1.

Nije bilo klinički značajnih razlika između skupina za bilo koji od četiri pojedinačna parametra bolesti (vidjeti Tablicu 7).

Tablica 7: Promjene od početne vrijednosti do 12. mjeseca (razdoblje primarne analize) u bolesnika s GD1 koji su prešli na eliglustat u ispitivanju 02607

		imigluceraza (N=47)** Srednja vrijednost [95% CI]	eliglustat (N=99) Srednja vrijednost [95% CI]
Volumen slezene			
Postotak bolesnika sa stabilnim volumenom slezene ^a		100%	95,8%
Postotak promjene u volumenu slezene MN (%) [*]		-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Razina hemoglobina			
Postotak bolesnika sa stabilnom razinom hemoglobina ^a		100%	94,9%
Apsolutna promjena u razini hemoglobina	(g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
	(mmol/l)	0,024 [-0,099; 0,14]	-0,13 [-0,22; -0,043]
Volumen jetre			
Postotak bolesnika sa stabilnim volumenom jetre ^a		93,6%	96,0%
Postotak promjene u volumenu jetre MN (%)		3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Broj trombocita			
Postotak bolesnika sa stabilnim brojem trombocita ^a		100%	92,9%
Postotak promjene broja trombocita (%)		2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = višekratnik normalne vrijednosti, CI = interval pouzdanosti

* Isključuje bolesnike s potpunom splenektomijom.

** Svi bolesnici prešli su na liječenje eliglustatom nakon 52 tjedna

^a Kriteriji stabilnosti temeljeni na promjenama između početne vrijednosti i vrijednosti u 12. mjesecu: sniženje razine hemoglobina $\leq 1,5$ g/dl (0,93 mmol/l), smanjenje broja trombocita $\leq 25\%$, povećanje volumena jetre $\leq 20\%$ i povećanje volumena slezene $\leq 25\%$.

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

Tijekom otvorenog razdoblja dugoročnog liječenja eliglustatom (faza produžetka ispitivanja) postotak bolesnika s potpunim podacima koji su postigli kompozitnu mjeru ishoda stabilnosti održan je na 84,6% (n=136) nakon 2 godine; 84,4% (n=109) nakon 3 godine i 91,1% (n=45) nakon 4 godine. Većina prekida liječenja u fazi produžetka dogodila se zbog prelaska na komercijalni lijek u 3. godini i nadalje. Pojedinačni parametri bolesti: volumen slezene, volumen jetre, razina hemoglobina i broj trombocita ostali su stabilni tijekom 4 godine (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8: Promjene od 12. mjeseca (razdoblje primarne analize) do 48. mjeseca u bolesnika s GD1 u razdoblju dugoročnog liječenja lijekom Cerdelga u ispitivanju 02607

		2. godina		3. godina		4. godina	
		imigluceraza /eliglustat ^a Srednja vrijednost [95% CI]	eliglustat ^b Srednja vrijednost [95% CI]	imigluceraza /eliglustat ^a Srednja vrijednost [95% CI]	eliglustat ^b Srednja vrijednost [95% CI]	imigluceraza /eliglustat ^a Srednja vrijednost [95% CI]	eliglustat ^b Srednja vrijednost [95% CI]
Bolesnici na početku godine (N)		51	101	46	98	42	96
Bolesnici na kraju godine (N)		46	98	42	96	21	44
Bolesnici s dostupnim podacima (N)		39	97	16	93	3	42
Volumen slezene							
Bolesnici sa stabilnim volumenom slezene (%) [*]		31/33 (93,9) [0,798; 0,993]	69/72 (95,8) [0,883; 0,991]	12/12 (100,0) [0,735; 1,000]	65/68 (95,6) [0,876; 0,991]	2/2 (100,0) [0,158; 1,000]	28/30 (93,3) [0,779; 0,992]
Promjena u volumenu slezene MN (%) [*]		-3,946 [-8,80; 0,91]	-6,814 [-10,61; -3,02]	-10,267 [-20,12; -0,42]	-7,126 [-11,70; -2,55]	-27,530 [-89,28; 34,22]	-13,945 [-20,61; -7,28]
Razina hemoglobina							
Bolesnici sa stabilnom razinom hemoglobina (%)		38/39 (97,4) [0,865; 0,999]	95/97 (97,9) [0,927; 0,997]	16/16 (100,0) [0,794; 1,000]	90/93 (96,8) [0,909; 0,993]	3/3 (100,0) (0,292; 1,000]	42/42 (100,0) [0,916; 1,000]
Promjena od početne razine hemoglobina	(g/dl)	0,034 [-0,31; 0,38]	-0,112 [-0,26; 0,04]	0,363 [-0,01; 0,74]	-0,103 [-0,27; 0,07]	0,383 [-1,62; 2,39]	0,290 [0,06; 0,53]
	(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]
Volumen jetre							
Bolesnici sa stabilnim volumenom jetre (%)		38/39 (97,4) (0,865; 0,999)	94/97 (96,9) (0,912; 0,994)	15/16 (93,8) [0,698; 0,998]	87/93 (93,5) (0,865; 0,976)	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	40/42 (95,2) [0,838; 0,994]
Promjena od početnog volumena jetre MN (%)		0,080 [-3,02; 3,18]	2,486 [0,50; 4,47]	-4,908 [-11,53; 1,71]	3,018 [0,52; 5,52]	-14,410 [-61,25; 32,43]	-1,503 [-5,27; 2,26]
Broj trombocita							
Bolesnici sa stabilnim brojem trombocita (%)		33/39 (84,6) [0,695; 0,941]	92/97 (94,8) [0,884; 0,983]	13/16 (81,3) [0,544; 0,960]	87/93 (93,5) [0,865; 0,976]	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	40/42 (95,2) [0,838; 0,994]
Promjene u broju trombocita (%)		-0,363 [-6,60; 5,88]	2,216 [-1,31; 5,74]	0,719 [-8,20; 9,63]	5,403 [1,28; 9,52]	-0,163 [-35,97; 35,64]	7,501 [1,01; 13,99]
Kompozitna mjera ishoda stabilnosti							
Bolesnici koji su stabilni tijekom liječenja lijekom Cerdelga (%)		30/39 (76,9) [0,607; 0,889]	85/97 (87,6) [0,794; 0,934]	12/1 [0,47]	80/93 (86,0) [0,773; 0,923]	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	38/42 (90,5) [0,774; 0,973]

MN = višekratnik normalne vrijednosti, CI = interval pouzdanosti

^{*} Isključuje bolesnike s potpunom splenektomijom.

^a imigluceraza/eliglustat - početno randomizirani na imiglucerazu

Kliničko iskustvo kod SM-a i UBM-a CYP2D6

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

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

Učinci na patologiju kostiju

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

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

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

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

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

Elektrokardiografska procjena

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

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici (od 2 do < 18 godina)

Ispitivanje EFC13738 (ELIKIDS) je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 3, s dvije skupine, koje je u tijeku za procjenu sigurnosti i farmakokinetike samog eliglustata (skupina 1) ili u kombinaciji s imiglucrazom (skupina 2) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina s GD1 i GD3. U skupinu 1 uključeni su bolesnici s GD1 i GD3 koji su primali ERT najmanje 24 mjeseca i postigli unaprijed određene terapijske ciljeve s obzirom na njihovu razinu hemoglobina (u dobi od 2 do < 12 godina: $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l); u dobi od 12 godina do < 18 godina: $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l) za ženske bolesnike i $\geq 12,0$ g/dl (7,452 mmol/l) za muške bolesnike), broj trombocita ($\geq 100\,000/\text{mm}^3$) i volumen slezene ($< 10,0$ MN) i volumen jetre ($< 1,5$ MN), te nije bilo plućne bolesti povezane s Gaucherovom bolesti, teške bolesti kostiju ili perzistentne trombocitopenije. U skupinu 2 uključeni su bolesnici s GD1 i GD3 koji su, unatoč kontinuiranom liječenju ERT-om ≥ 36 mjeseci, imali najmanje jednu tešku kliničku manifestaciju GD-a (npr. plućnu bolest, simptomatsku bolest kostiju ili trajnu trombocitopeniju).

U skupini 1 bio je 51 bolesnik (n=46 GD1 i n=5 GD3), a u skupini 2 bilo je 6 bolesnika (n=3 GD1 i n=3 GD3). Bolesnici su dobivali doze prema njihovom predviđenom fenotipu CPY2D6 (EM, IM, SM) i tjelesnoj težini s potencijalnim povećanjem doze zbog povećane tjelesne težine i niže farmakokinetičke izloženosti (na temelju rezultata pojedinačnih farmakokinetičkih analiza i farmakokinetičkih analiza podskupine). Nijedan bolesnik koji je na početku imao manje od 15 kg nije bio uključen u ispitivanje. Tijekom razdoblja od 52 tjedna, 28 bolesnika (49,2%) imalo je barem jedno povećanje doze.

Sigurnosni profil eliglustata uočen u ovom ispitivanju u skladu je sa sigurnosnim profilom eliglustata u odraslih i nisu opažene nove nuspojave (vidjeti dio 4.8).

Glavne mjere ishoda djelotvornosti za skupinu 1 uključivale su promjenu od početne vrijednosti do 52. tjedna (razdoblje primarne analize) za hemoglobin (g/dl), trombocite (%), volumen slezene (%) i volumen jetre (%). Većina bolesnika u ispitivanju (96%) na monoterapiji eliglustatom zadržala je svoje kliničke parametre povezane s Gaucherovom bolesti (Tablica 9) unutar unaprijed određenih terapijskih ciljeva za ulazak u ispitivanje. Od tri bolesnika mlađa od 6 godina na monoterapiji eliglustatom, dvoje je prešlo na imiglucrazu. Od 51 bolesnika, njih 47 u skupini 1 ostalo je na monoterapiji eliglustatom kroz 52 tjedna.

Četiri bolesnika (n=2 GD1, n=2 GD3) bilo je potrebno prebaciti na liječenje imiglucrazom zbog pogoršanja kliničkih parametara povezanih s Gaucherovom bolesti. Od ta 4 bolesnika, jedan (GD3) je prekinuo ispitivanje, a 3 su započela liječenje lijekovima za hitno ublažavanje simptoma (engl. *rescue therapy*). Nadalje, jedan (GD1) od 3 bolesnika koji su započeli liječenje lijekovima za hitno ublažavanje simptoma izašao je iz ispitivanja tijekom razdoblja primarne analize.

Od pet bolesnika s GD3 na monoterapiji eliglustatom, jedan je prekinuo ispitivanje zbog COVID-a 19, a 2 bolesnika su prešla na liječenje lijekovima za hitno ublažavanje simptoma; od dvoje bolesnika liječenih lijekovima za hitno ublažavanje simptoma, jedan je bolesnik prekinuo ispitivanje, a jedan je završio razdoblje primarne analize liječen lijekovima za hitno ublažavanje simptoma kao što je gore navedeno. Podaci o djelotvornosti eliglustata u monoterapiji u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 godina (n=3) i s GD3 (n=5) su ograničeni; ne može se doći do klinički značajnog zaključka.

Glavna mjera ishoda djelotvornosti za bolesnike u skupini 2 bio je postotak bolesnika s poboljšanjem teških manifestacija zbog kojih je bolesnik bio pogodan za uključivanje u skupinu 2 nakon 52 tjedna liječenja. Što se tiče djelotvornosti kombinirane terapije, 4 od 6 bolesnika nije doseglo glavnu mjeru ishoda; ne može se doći do zaključka o primjeni kombinirane terapije u pedijatrijskoj populaciji.

Tablica 9: Promjene od početne vrijednosti do 52. tjedna (razdoblje primarne analize) u bolesnika s GD-om na monoterapiji eliglustatom (skupina 1) u ispitivanju EFC13738

Starost (godine) [n]	Klinički parametri povezani s Gaucherom	Srednja vrijednost (SD) na početku	Srednja vrijednost (SD) u 52. tjednu	Srednja vrijednost promjene (SD)
od 2 do < 6 [n = 3]	Razina hemoglobina (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 GD3: n = 1	Broj trombocita ($\times 10^9/l$)	261,50 (59,33)	229,33 (90,97)	-12,19% (26,05)
	Volumen slezene (MN)	3,84 (1,37)	5,61 (2,56)	42,12% (16,64)
	Volumen jetre (MN)	1,22 (0,27)	1,43 (0,02)	21,23% (26,97)
od 6 do < 12 [n = 15]	Razina hemoglobina (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 GD3: n = 1	Broj trombocita ($\times 10^9/l$)	216,40 (51,80)	231,73 (71,62)	7,25% (20,50)
	Volumen slezene (MN)	3,01 (0,86)	2,93 (0,82)	0,11% (19,52)
	Volumen jetre (MN)	1,02 (0,20)	1,03 (0,16)	2,22% (13,86)
od 12 do < 18 [n = 33]	Razina hemoglobina (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 GD3: n = 3	Broj trombocita ($\times 10^9/l$)	210,64 (49,73)	177,11 (50,92)	-14,36% (20,67)
	Volumen slezene (MN)	3,48 (1,78)	3,41 (1,65)	1,79% (26,11)
	Volumen jetre (MN)	0,93 (0,16)	0,92 (0,18)	-1,47% (10,39)

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Značajke u posebnim skupinama

Fenotip CYP2D6

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

Spol, tjelesna težina, dob i rasa

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

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika liječenih režimima doziranja prema tjelesnoj težini (vidjeti dio 4.2), izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{\max}$ i AUC) bile su usporedive i unutar promatranog raspona kao u odraslih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

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

Nakon ponovljenih doza eliglustata od 84 mg dva puta dnevno, predviđa se da će $C_{\max}$ i AUC₀₋₁₂ biti 2,4 odnosno 2,9 puta viši u EM-a CYP2D6 s blagim oštećenjem funkcije jetre te 6,4 odnosno 8,9 puta viši u EM-a CYP2D6 s umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim EM-ima CYP2D6.

Nakon ponovljenih doza eliglustata od 84 mg jednom dnevno, predviđa se da će $C_{\max}$ i AUC₀₋₁₂ biti 3,1 odnosno 3,2 puta viši u EM-a CYP2D6 s umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim EM-ima CYP2D6 koji primaju 84 mg eliglustata dva puta dnevno (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična (E460)
laktoza hidrat
hipromeloza 15 mPa.S, 2910
gliceroldibehenat

Ovojnica kapsule

21 mg tvrda kapsula

želatina (E441)

kalijev aluminijev silikat (E555)

titanijev dioksid (E171)

84 mg tvrda kapsula

želatina (E441)

kalijev aluminijev silikat (E555)

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

indigotin (E132)

Tinta za označavanje

šelak

željezov oksid, crni (E172)

propilenglikol (E1520)

amonijak, koncentrirana otopina (E527)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Cerdelga 21 mg tvrda kapsula

2 godine

Cerdelga 84 mg tvrda kapsula

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PETG/COC.PETG/PCTFE-aluminijski blister

Cerdelga 21 mg tvrda kapsula

Jedan blister sadrži 14 tvrdih kapsula.

Jedno pakiranje sadrži 56 tvrdih kapsula.

Veličina pakiranja: 56 tvrdih kapsula u 4 blistera s 14 kapsula

Cerdelga 84 mg tvrda kapsula

Jedan blister ovitak sadrži 14 tvrdih kapsula.

Jedno pakiranje sadrži 14, 56 ili 196 tvrdih kapsula.

Veličina pakiranja: 14 tvrdih kapsula u 1 blister ovitku, 56 tvrdih kapsula u 4 blister ovitka s po 14 kapsula ili 196 tvrdih kapsula u 14 blister ovitaka s po 14 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

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

Cerdelga 21 mg tvrda kapsula

EU/1/14/974/004 56 kapsula

Cerdelga 84 mg tvrda kapsula

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Cerdelga 21 mg tvrda kapsula

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300 Francuska

Cerdelga 84 mg tvrda kapsula

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

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
33565 Carbon Blanc cedex
Francuska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

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

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

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

Edukacijski program usmjeren je na smanjenje specifičnih sigurnosnih problema.

Nositelj odobrenja će osigurati da svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Cerdelga, u svakoj državi članici gdje je lijek Cerdelga u prometu, imaju pristup/opskrbljeni su s edukacijskim materijalom za liječnike:

1. Edukacijski materijal za liječnike:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Priručnik za propisivanje
- Kartica za bolesnike

Priručnik za propisivanje će sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Cerdelga je indicirana za dugotrajno liječenje odraslih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 (GD1). Cerdelga je također indicirana za pedijatrijske bolesnike s GD1 u dobi od 6 i više godina s minimalnom tjelesnom težinom od 15 kg, koji su stabilni na enzimskoj nadomjesnoj terapiji (engl. *enzyme replacement therapy*, ERT) i koji su spori metabolizatori (SM), intermedijarni metabolizatori (IM) ili ekstenzivni metabolizatori (EM) CYP2D6.
- Prije početka liječenja lijekom Cerdelga, bolesnicima se mora genotipizirati CYP2D6 kako bi se odredio CYP2D6 metabolizatorski status. Cerdelga je indicirana u bolesnika koji su SM, IM ili EM CYP2D6.
- Za odrasle bolesnike: Preporučena doza je 84 mg eliglustata dva puta dnevno u IM-a i EM-a CYP2D6. Preporučena doza je 84 mg eliglustata jednom dnevno u SM-a CYP2D6.
- Za pedijatrijske bolesnike: Preporučeni režim doziranja u IM-a, EM-a i SM-a CYP2D6 je sljedeći:

Tjelesna težina	EM i IM CYP2D6	SM CYP2D6
≥ 50 kg	84 mg dva puta dnevno	84 mg jednom dnevno
25 do < 50 kg	84 mg dva puta dnevno	42 mg jednom dnevno
≥15 do < 25 kg	42 mg dva puta dnevno	21 mg jednom dnevno

- Bolesnike treba informirati da je potrebno izbjegavati konzumiranje grejpa ili njegovog soka.
- Eliglustat je kontraindiciran u bolesnika koji su IM ili EM CYP2D6, a koji uzimaju jak ili umjeren inhibitor CYP2D6 istovremeno s jakim ili umjerenim inhibitorom CYP3A. Eliglustat je također kontraindiciran u bolesnika koji su SM CYP2D6, a koji uzimaju jaki inhibitor CYP3A. Primjena eliglustata u tim uvjetima rezultira značajnim povišenjem koncentracija eliglustata u plazmi. To može uzrokovati blago produljenje PR, QRS i QTc intervala.

- Primjena eliglustata s jakim induktorima CYP3A značajno smanjuje izloženost eliglustratu, što može smanjiti terapijsku učinkovitost, stoga se istodobna primjena ne preporučuje. Primjena umjerenog inhibitora CYP3A s eliglustratom se ne preporučuje kod SM-a.
- Primjena doze eliglustata jednom dnevno je preporučena kada se u IM-a i EM-a istovremeno primjenjuje jaki inhibitor CYP2D6.
- Kod primjene s umjerenim inhibitorima CYP2D6 potreban je oprez u IM-a i EM-a. Kod primjene s jakim i umjerenim inhibitorima CYP3A potreban je oprez u IM-a i EM-a. Kod primjene sa slabim inhibitorima CYP3A potreban je oprez u SM-a.
- Cerdelga je kontraindicirana u EM-a CYP2D6 s teškim oštećenjem funkcije jetre. Cerdelga je kontraindicirana u EM-a CYP2D6 s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji uzimaju jak ili umjeren inhibitor CYP2D6.
- U EM-a CYP2D6 s blagim oštećenjem funkcije jetre koji uzimaju slab inhibitor CYP2D6 ili jak, umjeren ili slab inhibitor CYP3A, preporučeno je uzimati dozu eliglustata jednom dnevno.
- Cerdelga se ne preporučuje u IM-a ili SM-a CYP2D6 s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije jetre.

MAH će osigurati da svi bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će primjenjivati lijek Cerdelga imaju pristup/opskrbljeni su s paketom s informacijama za bolesnike, u svakoj državi članici gdje je lijek Cerdelga u prometu.

2. Paket s informacijama za bolesnike

- Uputa o lijeku
- Kartica za bolesnike

Kartica za bolesnike će sadržavati sljedeće ključne elemente:

Informacije za zdravstvene radnike:

- Ovaj bolesnik koristi eliglustat (Cerdelga) za liječenje Gaucherove bolesti tipa 1.
- Eliglustat se ne smije koristiti istodobno s lijekovima koji mogu utjecati na jetrene enzime koji imaju ulogu u metabolizmu eliglustata. Osim toga, bolesnikov jetreni ili bubrežni status mogu imati utjecaj na metabolizam eliglustata.
- Primjena eliglustata u kombinaciji s takvim lijekovima ili u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega može ili smanjiti učinak eliglustata ili povećati razine eliglustata u bolesnikovoj krvi.

Informacije za bolesnika/njegovatelja:

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

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

Opis	Do datuma
U svrhu ispitivanja dugoročne sigurnosti eliglustata u bolesnika kojima je propisan eliglustat, nositelj odobrenja će izraditi pod-registar u sklopu Registra Gaucherove bolesti Međunarodne suradničke skupine za Gaucherovu bolest (engl. <i>International Collaborative Gaucher Group</i> , ICGG), kako bi sakupio sigurnosne podatke sukladno dogovorenom protokolu.	Q3 2025.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Cerdelga 21 mg tvrde kapsule
eliglustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 21 mg eliglustata (u obliku eliglustattartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

56 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

Skenirajte QR kod ili posjetite <https://cerdelga.info.sanofi>

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/974/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cerdelga 21 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Cerdelga 84 mg tvrde kapsule
eliglustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

14 tvrdih kapsula

56 tvrdih kapsula

196 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

Skenirajte QR kod ili posjetite <https://cerdelga.info.sanofi>

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cerdelga 84 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE ZA POJEDINAČNI BLISTER: KOŠULJICA

1. NAZIV LIJEKA

Cerdelga 84 mg tvrde kapsule
eliglustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

Pritisnite na 1 i istovremeno povucite za 2.



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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cerdelga 84 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Cerdelga 21 mg tvrde kapsule
eliglustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER/OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

Cerdelga 84 mg tvrde kapsule
eliglustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Cerdelga 21 mg tvrde kapsule

Cerdelga 84 mg tvrde kapsule

eliglustat

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Cerdelga i za što se koristi

Cerdelga sadrži djelatnu tvar eliglustat i koristi se za dugoročno liječenje odraslih bolesnika i djece u dobi od 6 i više godina tjelesne težine najmanje 15 kg s Gaucherovom bolesti tipa 1.

Kada se koristi u djece, Cerdelga je namijenjena onoj djeci čija je bolest pod kontrolom enzimskom nadomjesnom terapijom. Liječnik će jednostavnom laboratorijskom pretragom utvrditi je li Cerdelga prikladna za Vas ili Vaše dijete prije nego što je počnete uzimati.

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

Ljudi se razlikuju po brzini kojom njihovo tijelo razgrađuje ovaj lijek. Zbog toga se količina ovog lijeka u krvi može razlikovati između bolesnika što može imati utjecaj na bolesnikov odgovor. Cerdelga je namijenjena onim bolesnicima čije tijelo razgrađuje ovaj lijek normalnom brzinom (poznati kao intermedijarni metabolizatori i ekstenzivni metabolizatori) ili sporom brzinom (poznati kao spori metabolizatori).

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

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

Nemojte uzimati lijek Cerdelga

- Ako ste alergični na eliglustat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

- Ako ste intermedijarni ili ekstenzivni metabolizator i koristite lijekove koji su poznati kao jaki ili umjereni inhibitori CYP2D6 (primjeri su kinidin i terbinafin) u kombinaciji s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (primjeri su eritromicin i itakonazol). Kombinacija tih lijekova će utjecati na sposobnost Vašeg tijela da razgradi lijek Cerdelga što može rezultirati višim razinama djelatne tvari u Vašoj krvi (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Cerdelga“ za prošireni popis lijekova).
- Ako ste spori metabolizator i koristite lijekove koji su poznati kao jaki inhibitori CYP3A (na primjer itakonazol). Lijekovi tog tipa će utjecati na sposobnost Vašeg tijela da razgradi lijek Cerdelga što može rezultirati višim razinama djelatne tvari u Vašoj krvi (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Cerdelga“ za prošireni popis lijekova).
- Ako ste ekstenzivni metabolizator i imate jako smanjenu funkciju jetre
- Ako ste ekstenzivni metabolizator i imate blago ili umjereno smanjenu funkciju jetre, a uzimate jak ili umjeren inhibitor CYP2D6

Upozorenja i mjere opreza

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

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

Djeca i adolescenti

Cerdelga nije namijenjena za primjenu u djece mlađe od 6 godina ili tjelesne težine manje od 15 kg.

Drugi lijekovi i Cerdelga

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

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

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

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

- paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin, duloksetin, bupropion, moklobemid - **antidepresivi** (primjenjuju se za liječenje depresije)
- dronedaron, kinidin, verapamil - **antiaritmici** (primjenjuju se za liječenje nepravilnih otkucaja srca)
- ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, telitromicin - **antibiotici** (primjenjuju se za liječenje infekcija)
- terbinafin, itakonazol, flukonazol, posakonazol, vorikonazol - **antimikotici** (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija)
- mirabegron - primjenjuju se za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura

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

Lijekovi koji mogu sniziti razinu lijeka Cerdelga u krvi:

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

Cerdelga može povisiti razine sljedećih vrsta lijekova u krvi:

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

Cerdelga s hranom i pićem

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

Trudnoća, dojenje i plodnost

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

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

Nema poznatih učinaka na plodnost pri uzimanju normalnih doza.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Cerdelga može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima u bolesnika koji osjete omaglicu nakon njegove primjene.

Cerdelga sadrži laktozu

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

3. Kako uzimati lijek Cerdelga

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

Cerdelga je dostupna u 2 različite jačine. Tvrdе kapsule koje sadrže 84 mg eliglustata su plavo-zelene i bijele, a tvrdе kapsule koje sadrže 21 mg eliglustata su potpuno bijele. Kada dajete ovaj lijek svom djetetu, provjerite da uzima pravu dozu.

Cerdelga se uzima kroz usta kod djece koja mogu progutati cijelu kapsulu.

Cerdelga tvrdе kapsule treba uzimati cijele s vodom svaki dan u isto vrijeme. Može se uzimati s hranom ili bez nje. Ukoliko uzimate dozu dva puta dnevno, trebate uzeti jednu dozu ujutro i jednu dozu navečer.

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

Miješanje sadržaja kapsule (prašak eliglustata) u hranu ili piće nije ispitivano.

Preporučena doza za odrasle

Ako ste intermedijarni metabolizator ili ekstenzivni metabolizator:

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

Ako ste spori metabolizator:

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

Preporučena doza za djecu

Količina ovog lijeka koju Vaše dijete treba uzeti ovisi o njegovoj tjelesnoj težini i načinu na koji metabolizira lijek. Liječnik će to utvrditi prije početka liječenja.

Tjelesna težina	Ako je Vaše dijete intermedijarni ili ekstenzivni metabolizator	Ako je Vaše dijete spori metabolizator
50 kg ili više	jedna kapsula od 84 mg (plavo-zelena i bijela) dva puta dnevno	jedna kapsula od 84 mg (plavo-zelena i bijela) jednom dnevno
25 kg do manje od 50 kg	jedna kapsula od 84 mg (plavo-zelena i bijela) dva puta dnevno	dvije kapsule od 21 mg (bijele) jednom dnevno
15 kg do manje od 25 kg	dvije kapsule od 21 mg (bijele) dva puta dnevno	jedna kapsula od 21 mg (bijela) jednom dnevno

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

Kako izvaditi tvrdu kapsulu od 21 mg

Palcem ili kažiprstom pritisnite foliju koja pokriva kapsulu i gurnite kapsulu van.

Kako izvući blister/ovitak iz košuljice za tvrdnu kapsulu od 84 mg

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

**Ako uzmete više lijeka Cerdelga nego što ste trebali**

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

Ako ste zaboravili uzeti lijek Cerdelga

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

Ako prestanete uzimati lijek Cerdelga

Nemojte prestati uzimati lijek Cerdelga bez razgovora s Vašim liječnikom.

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

4. Moguće nuspojave

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

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

- Glavobolja
- Omaglica
- Promjena osjeta okusa (disgeuzija)
- Osjećaj lupanja srca
- Iritacija grla
- Kašalj
- Žgaravica (dispepsija)
- Bol u želucu (bol u gornjem dijelu trbuha)
- Proljev
- Mučnina
- Zatvor
- Bol u trbuhu
- Bolest vraćanja kiseline (gastroezofagealna refluksna bolest)
- Nadutost (distenzija abdomena)
- Upala želuca (gastritis)
- Otežano gutanje (disfagija)
- Povraćanje
- Suha usta
- Vjetrovi (flatulencija)
- Suha koža
- Koprivnjača (urtikarija)
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Bol u rukama, nogama ili leđima
- Umor

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Cerdelga

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cerdelga sadrži

Djelatna tvar je eliglustat (u obliku eliglustattartarata).

Cerdelga 21 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 21 mg eliglustata.

Drugi sastojci su:

- U kapsuli: mikrokristalična celuloza (E460), laktoza hidrat (pogledajte dio 2 pod „Cerdelga sadrži laktozu“), hipromeloza 15 mPa.S, 2910 i gliceroldibehenat.
- U ovojnici kapsule: želatina (E441), kalijev aluminijev silikat (E555), titanijev dioksid (E171),
- U tinti za označavanje: šelak, crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520) i amonijak, koncentrirana otopina (E527).

Cerdelga 84 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 84 mg eliglustata.

Drugi sastojci su:

- U kapsuli: mikrokristalična celuloza (E460), laktoza hidrat (pogledajte dio 2 pod „Cerdelga sadrži laktozu“), hipromeloza i gliceroldibehenat.
- U ovojnici kapsule: želatina (E441), kalijev aluminijev silikat (E555), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i indigotin (E132).
- U tinti za označavanje: šelak, crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520) i amonijak, koncentrirana otopina (E527).

Kako Cerdelga izgleda i sadržaj pakiranja

Cerdelga 21 mg tvrda kapsula

Cerdelga 21 mg tvrde kapsule imaju biserno bijelu neprozirnu kapicu i biserno bijelo neprozirno tijelo s crno tiskanom oznakom „GZ04“ na kapsuli.

Veličina pakiranja od 56 tvrdih kapsula u četiri blistera s po 14 kapsula.

Cerdelga 84 mg tvrda kapsula

Cerdelga 84 mg tvrde kapsule imaju biserno plavo-zelenu neprozirnu kapicu i biserno bijelo neprozirno tijelo s crno tiskanom oznakom „GZ02“ na kapsuli.

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

Proizvođač

Cerdelga 21 mg tvrde kapsule

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300
Francuska

Cerdelga 84 mg tvrde kapsule

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

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

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

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

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

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

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

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

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis 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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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