

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Cerdelga 21 mg trde kapsule

Cerdelga 84 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cerdelga 21 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 21 mg eliglustata (v obliki tartrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 27 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Cerdelga 84 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 84,4 mg eliglustata (v obliki tartrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 106 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Cerdelga 21 mg trda kapsula

Kapsula z neprosojnim, biserno belim pokrovčkom in neprosojnim, biserno belim telesom, na katerem je natisnjena oznaka »GZ04« v črni barvi. Velikost kapsule je »velikost št. 4« (mere: 14 × 5 mm).

Cerdelga 84 mg trda kapsula

Kapsula z neprosojnim, biserno modrozelenim pokrovčkom in neprosojnim, biserno belim telesom, na katerem je natisnjena oznaka »GZ02« v črni barvi. Velikost kapsule je »velikost št. 2« (mere: 18 × 6,4 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravilo Cerdelga je indicirano za dolgotrajno zdravljenje Gaucherjeve bolezni tipa 1 (GD1 - Gaucher disease type 1) pri odraslih bolnikih, ki so slabi presnavljalci (PM - poor metabolisers), srednje dobri presnavljalci (IM - intermediate metabolisers) ali dobri presnavljalci (EM - extensive metabolisers) z encimom CYP2D6.

Pediatrična populacija (od 6 do < 18 let starosti), ki tehta ≥ 15 kg

Zdravilo Cerdelga je indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov z GD1, starih 6 let ali več s telesno maso najmanj 15 kg, ki so dosegli stabilno stanje z nadomestnim encimskim zdravljenjem (ERT - enzyme replacement therapy) in so PM, IM ali EM z encimom CYP2D6.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Cerdelga naj uvedejo in nadzorujejo zdravniki, ki imajo izkušnje z obvladovanjem Gaucherjeve bolezni.

Izbira bolnikov

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cerdelga je treba bolnikom določiti genotip encima CYP2D6, da se ugotovi njihova raven presnove prek encima CYP2D6.

Eliglustat se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so ultra hitri presnavljalci z encimom CYP2D6 (URM - ultra-rapid metabolisers) ali nedoločljivi presnavljalci (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je 84 mg eliglustata dvakrat dnevno pri IM in EM z encimom CYP2D6.

Priporočeni odmerek je 84 mg eliglustata enkrat dnevno pri PM z encimom CYP2D6.

Pediatrična populacija (od 6 do < 18 let starosti), ki tehta ≥ 15 kg

Preglednica 1: Pediatrična populacija (od 6 do < 18 let starosti), ki tehta ≥ 15 kg

Telesna masa	EM in IM s CYP2D6	PM s CYP2D6
≥ 50 kg	84 mg dvakrat dnevno	84 mg enkrat dnevno
25 do < 50 kg	84 mg dvakrat dnevno	42 mg enkrat dnevno
15 do < 25 kg	42 mg dvakrat dnevno	21 mg enkrat dnevno

Zdravilo Cerdelga lahko peroralno jemljejo otroci, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo.

Pozabljen odmerek

Če se odmerek izpusti, naj se predpisani odmerek vzame ob naslednjem načrtovanem času.

Naslednjega odmerka se ne sme podvojiti.

Starejši

Izkušnje pri zdravljenju starejših z eliglustatom so omejene. Podatki kažejo, da ni potrebno prilagajati odmejanja (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Preglednica 2: Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Tip presnavljalca z encimom CYP2D6	Okvara jeter	Zaviralci	Prilagoditev odmerka
EM	blaga (Child-Pugh razred A)	samo eliglustat	prilagoditev odmerka ni potrebna
	zmerna (Child-Pugh razred B)	samo eliglustat	ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2)
	huda (Child-Pugh razred C)	samo eliglustat	kontraindicirana

Tip presnavljalca z encimom CYP2D6	Okvara jeter	Zaviralci	Prilagoditev odmerka
	razred C)	eliglustat + katerikoli zaviralec CYP	(glejte poglavji 4.3 in 5.2)
	blaga (Child-Pugh razred A) ali zmerna (Child-Pugh razred B)	eliglustat + močan ali zmeren zaviralec CYP2D6	kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.2)
	blaga (Child-Pugh razred A)	eliglustat + blag zaviralec CYP2D6; ali močan, zmeren ali blag zaviralec CYP3A	razmislite o enkratnem dnevnem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.2)
IM ali PM	katerakoli	/	ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2)

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Preglednica 3: Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Tip presnavljalca z encimom CYP2D6	Okvara ledvic	Prilagoditev odmerka
EM	blaga, zmerna ali huda	prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2)
	končna odpoved ledvic (ESRD - end stage renal disease)	ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2)
IM ali PM	blaga, zmerna ali huda, ali ESRD	ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Pediatrična populacija (< 6 let starosti), ki tehta < 15 kg

Podatki o varnosti in učinkovitosti eliglustata pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 6 let, so omejeni. Ni podatkov, ki bi podpirali uporabo eliglustata pri otrocih, ki tehtajo manj kot 15 kg. Trenutni razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1.

Način uporabe

Zdravilo Cerdelga se jemlje peroralno. Kapsule je treba zaužiti cele, po možnosti z vodo, in se jih ne sme zdrobiti ali raztopiti.

Kapsule se lahko vzame s hrano ali brez nje. Uživanju grenivke ali njenega soka se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Mešanje vsebine kapsule (praška učinkovine eliglustat) v hrano ali pijačo ni bilo raziskano.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Cerdelga je kontraindicirano pri bolnikih, ki so IM ali EM z encimom CYP2D6 in jemljejo močan ali zmeren zaviralec encima CYP2D6 sočasno z močnim ali zmernim zaviralcem encima CYP3A in bolniki, ki so PM z encimom CYP2D6 in jemljejo močan zaviralec encima CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Cerdelga je kontraindicirano pri EM z encimom CYP2D6 s hudo okvaro jeter ter pri EM z encimom CYP2D6 z blago ali zmerno okvaro jeter, ki hkrati jemljejo močan ali zmeren zaviralec CYP2D6 (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z obstoječimi srčnimi obolenji

Uporaba eliglustata pri bolnikih z obstoječimi srčnimi obolenji ni bila raziskovana v kliničnih preskušanjih. Ker naj bi eliglustat pri pomembno zvišanih plazemskih koncentracijah povzročil rahlo povečanje intervala na elektrokardiogramu (EKG), se je treba uporabiti eliglustata izogibati pri bolnikih s srčnimi obolenji (kongestivno srčno popuščanje, nedavni akutni miokardni infarkt, bradikardija, srčni blok, ventrikularna aritmija), sindromom dolgega intervala QT ter v kombinaciji z antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin) in razreda III (npr. amiodaron, sotalol).

Bolniki z okvaro jeter in sočasno uporabo z drugimi zdravili

Sočasna uporaba eliglustata in zaviralcev CYP2D6 ali CYP3A4 pri EM z encimom CYP2D6 in blago okvaro jeter lahko povzroči nadaljnje zviševanje koncentracije eliglustata v plazmi; velikost tega učinka je odvisna od zavrtega encima in moči zavrtja. Pri EM z encimom CYP2D6 z blago okvaro jeter, ki jemljejo šibek zaviralec CYP2D6 ali močan, zmeren ali šibek zaviralec CYP3A, je priporočljivo odmerjanje enkrat na dan (npr. če jemljete odmerek 84 mg eliglustata dvakrat dnevno, spremenite odmerek na 84 mg eliglustata enkrat dnevno) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Podatkov o EM, IM ali PM z encimom CYP2D6, z ESRD, ter o IM ali PM z encimom CYP2D6, z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic, je malo ali jih ni. Uporaba eliglustata pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Spremljanje kliničnega odziva

Nekaterim še nezdravljenim bolnikom se je volumen vranice po 9 mesecih zdravljenja zmanjšal za manj kot 20 % (suboptimalni rezultati) (glejte poglavje 5.1). Takšne bolnike je treba spremljati glede nadaljnjega izboljšanja ali pa je treba pri njih razmisliti o drugačnem načinu zdravljenja.

Bolnike s stabilno boleznijo, ki preidejo z nadomestnega encimskega zdravljenja na eliglustat, je treba spremljati glede napredovanja bolezni (npr. po 6 mesecih in redno pozneje), in sicer za vsa področja bolezni, da bi ocenili stabilnost bolezni. Pri bolnikih s suboptimalnim odzivom pride v poštev vrnitev na encimsko nadomestno zdravljenje ali izbira kakšnega drugega načina zdravljenja.

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Eliglustat pretežno presnavlja encim CYP2D6 in v manjši meri encim CYP3A4. Sočasno dajanje snovi, ki vplivajo na aktivnost encima CYP2D6 ali CYP3A4, lahko vodi v spremembo plazemskih koncentracij eliglustata. Eliglustat je zaviralec P-glikoproteina in encima CYP2D6 *in vitro*. Sočasno jemanje eliglustata s substrati P-glikoproteina ali encima CYP2D6 lahko vodi v povečanje njihovih plazemskih koncentracij.

Seznam snovi v poglavju 4.5 ni izčrpen; zdravnik, ki predpisuje zdravilo, mora upoštevati povzetke glavnih značilnosti vseh drugih predpisanih zdravil, kar zadeva možna medsebojna delovanja zdravil z eliglustatom.

Snovi, ki lahko vodijo v povišano izpostavljenost eliglustatu

Zdravilo Cerdelga je kontraindicirano pri bolnikih, ki so IM ali EM z encimom CYP2D6 in jemljejo močan ali zmeren zaviralec encima CYP2D6 sočasno z močnim ali zmernim zaviralcem encima CYP3A in pri bolnikih, ki so PM z encimom CYP2D6 in jemljejo močan zaviralec encima CYP3A (glejte poglavje 4.3). Uporaba eliglustata v teh pogojih vodi v pomembno zvišanje plazemskih koncentracij eliglustata.

Zaviralci encima CYP2D6 pri IM ali EM

Po ponovljenih odmerkih eliglustata 84 mg dvakrat dnevno pri osebah, ki niso bile PM, je sočasno dajanje ponovljenih odmerkov paroksetina (močnega zaviralca encima CYP2D6) 30 mg enkrat dnevno povzročilo 7,3-kratno zvišanje vrednosti C_{max} in 8,9-kratno zvišanje vrednosti AUC_{0-12} eliglustata. Pri EM in IM je pri sočasni uporabi močnega zaviralca encima CYP2D6 (npr. paroksetin, fluoksetin, kinidin, bupropion) priporočljivo odmerjanje eliglustata enkrat na dan.

Pri odmerku eliglustata 84 mg dvakrat dnevno pri osebah, ki niso bile PM, naj bi sočasna uporaba zmernih zaviralcev encima CYP2D6 (npr. duloksetin, terbinafin, moklobemid, mirabegron, cinakalcet, dronedaron) za približno do 4-krat zvišala izpostavljenost eliglustatu. Pri uporabi zmernih zaviralcev encima CYP2D6 je pri IM in EM potrebna previdnost.

Zaviralci encima CYP2D6 pri EM z blago ali zmerno okvaro jeter
Glejte poglavja 4.2., 4.3 in 4.4.

Zaviralci encima CYP2D6 pri EM s hudo okvaro jeter
Glejte poglavji 4.2 in 4.3

Zaviralci encima CYP3A pri IM ali EM

Po ponovljenih odmerkih eliglustata 84 mg dvakrat dnevno pri osebah, ki niso bile PM, naj bi sočasno dajanje ponovljenih odmerkov ketokonazola (močnega zaviralca encima CYP3A) 400 mg enkrat dnevno vodilo v 3,8-kratno zvišanje vrednosti C_{max} in 4,3-kratno zvišanje vrednosti AUC_{0-12} eliglustata. Podobne učinke je mogoče pričakovati pri drugih močnih zaviralcih encima CYP3A (npr. klaritromicin, ketokonazol, itraconazol, kobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, telitromicin, konivaptan, boceprevir). Pri uporabi močnih zaviralcev encima CYP3A je potrebna previdnost pri IM in EM.

Pri odmerku eliglustata 84 mg dvakrat dnevno pri osebah, ki niso bile PM, naj bi sočasna uporaba zmernih zaviralcev encima CYP3A (npr. eritromicin, ciprofloksacin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) za približno 3-krat zvišala izpostavljenost eliglustatu. Pri uporabi zmernih zaviralcev encima CYP3A je potrebna previdnost pri IM in EM.

Zaviralci encima CYP3A pri EM z blago okvaro jeter
Glejte poglavji 4.2. in 4.4.

Zaviralci encima CYP3A pri EM z zmerno ali hudo okvaro jeter
Glejte poglavji 4.2 in 4.3

Zaviralci encima CYP3A pri PM

Ob uporabi 84 mg eliglustata enkrat na dan pri PM bo sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A (npr. ketokonazola, klaritromicina, itraconazola, kobicistata, indinavirja, lopinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telaprevirja, tipranavirja, posakonazola, vorikonazola, telitromicina, konivaptana, boceprevirja) predvidoma povečala C_{max} eliglustata za 4,3-krat in njegovo AUC_{0-24} za 6,2-krat. Uporaba močnih zaviralcev CYP3A je pri PM kontraindicirana.

Ob uporabi 84 mg eliglustata enkrat na dan pri PM bo sočasna uporaba zmernih zaviralcev CYP3A (npr. eritromicina, ciprofloksacina, flukonazola, diltiazema, verapamila, aprepitanta, atazanavirja, darunavirja, fosamprenavirja, imatiniba, cimetidina) predvidoma povečala C_{max} eliglustata za 2,4-krat

in njegovo AUC_{0-24} za 3,0-krat. Pri PM hkrati z eliglustatom ni priporočljivo uporabljati zmernih zaviralcev CYP3A.

S šibkimi zaviralci CYP3A (npr. z amlodipinom, cilostazolom, fluvoksaminom, hidrastisom, izoniazidom, ranitidinom, ranolazinom) je pri PM potrebna previdnost.

Zaviralci CYP2D6, uporabljeni sočasno z zaviralci CYP3A

Pri IM in EM

Pri bolnikih, ki niso PM, bo ob uporabi 84 mg eliglustata dvakrat na dan sočasna uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP2D6 ter močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A predvidoma povečala C_{max} eliglustata za 17-krat in njegovo AUC_{0-12} za 25,0-krat. Uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP2D6 sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A je pri IM in EM kontraindicirana.

Izdelki z grenivko vsebujejo eno ali več sestavin, ki delujejo kot zaviralci encima CYP3A in lahko povzročijo povečanje plazemskih koncentracij eliglustata. Uživanju grenivke ali njenega soka se je treba izogibati.

Snovi, ki lahko zmanjšajo izpostavljenost eliglustatu

Močni spodbujevalci encima CYP3A

Po ponovljenih odmerkih eliglustata 127 mg dvakrat dnevno pri osebah, ki niso bile PM, je sočasno dajanje ponovljenih odmerkov rifampicina (močnega spodbujevalca encima CYP3A in efluksnega prenašalca P-glikoproteina) 600 mg enkrat dnevno povzročilo približno 85-odstotno znižanje izpostavljenosti eliglustatu. Po ponavljajoči se uporabi 84 mg eliglustata dvakrat na dan pri PM je sočasna uporaba ponavljajočih se odmerkov 600 mg rifampicina enkrat na dan zmanjšala izpostavljenost eliglustatu za približno 95 %. Sočasna uporaba močnega spodbujevalca encima CYP3A (npr. rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, rifabutina in šentjanževke) z eliglustatom je odsvetovana pri IM, EM in PM.

Snovi, katerih izpostavljenost lahko zvišuje eliglustat

Substrati P-glikoproteina

Po enkratnem odmerku digoksina (substrata P-glikoproteina) 0,25 mg je sočasno dajanje odmerkov eliglustata 127 mg dvakrat dnevno povzročilo 1,7-kratno zvišanje vrednosti C_{max} in 1,5-kratno zvišanje vrednosti AUC_{last} za digoksin. Morda bodo potrebni nižji odmerki snovi, ki delujejo kot substrati za P-glikoprotein (npr. digoksin, kolhicin, dabigatran, fenitoin, pravastatin).

Substrati encima CYP2D6

Po enkratnem odmerku metoprolola (substrata encima CYP2D6) 50 mg je sočasno dajanje ponovljenih odmerkov eliglustata 127 mg dvakrat dnevno vodilo v 1,5-kratno zvišanje vrednosti C_{max} in 2,1-kratno zvišanje vrednosti AUC za metoprolol. Morda bodo potrebni nižji odmerki zdravil, ki delujejo kot substrati encima CYP2D6. Sem se vključuje nekatere antidepresive (triciklične antidepresive, npr. nortriptilin, amitriptilin, imipramin in desipramin), fenotiazine, dekstrometorfan in atomoksetin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi eliglustata pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Cerdelga bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se eliglustat/njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamično/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje eliglustata v mleko (glejte

poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Cerdelga, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Opazili so učinke na moda in reverzibilno inhibicijo spermatogeneze pri podganah (glejte poglavje 5.3). Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Cerdelga lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev pri bolnikih, ki po jemanju zdravila občutijo omotico.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj pogosto poročani neželeni učinek eliglustata je dispepsija, o kateri so poročali pri približno 6 % odraslih bolnikov v skupnem kliničnem preskušanju in pri 10,5 % (za obe skupini) pediatričnih bolnikov v študiji ELIKIDS. Varnostni profil eliglustata pri pediatričnih bolnikih, ki so ga opazovali v okviru kliničnega razvoja, je bil skladen z varnostnim profilom pri odraslih.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po organskem sistemu in pogostnosti ([zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$)]. Neželeni učinki iz dolgoročnih kliničnih preskušanj, o katerih so poročali pri vsaj 4 bolnikih, so predstavljeni v Preglednici 4. Znotraj vsake pogostnostne skupine so neželeni učinki naštetni po padajoči resnosti.

Preglednica 4: Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Organski sistem	Pogosti
Bolezni živčevja	glavobol*, omotica*, disgevizija
Srčne bolezni	palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	draženje grla, kašelj
Bolezni prebavil	dispepsija, bolečine v zgornjem delu trebuha*, driska*, navzea, zaprtost, bolečine v trebuhu*, gastroezofagealna refluksna bolezen, napihnjenost trebuha*, gastritis, disfagija, bruhanje*, suha usta, flatulenca
Bolezni kože in podkožja	suha koža, urtikarija*
Bolezni mišično-skeletnega Sistema in vezivnega tkiva	Artralgija, bolečine v ekstremitetah*, bolečina v križu*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost

* V s placebom nadzorovani ključni študiji je bila pojavnost neželenega učinka pri placebo enaka ali višja kot pri eliglustatu.

Pediatrična populacija

V kohorti 1 pediatrične študije ELIKIDS (monoterapija z eliglustatom) sta bila najpogostejša neželena učinka dispepsija (9,8 %) in suha koža (3,6 %). V kohorti 2 (kombinirano zdravljenje z eliglustatom/imiglucerozo) so bili najpogostejši neželeni učinki glavobol, dispepsija, gastritis in

utrujenost (vsakega je doživelo 16,7 % (1/6) bolnikov). Od 57 vključenih bolnikov jih je 53 (93 %, 48/51 v kohorti 1) doživelo vsaj en neželeni učinek zaradi zdravljenja (TEAE - treatment-emergent adverse event) brez pomembnih razlik glede na starostno skupino, spol ali vrsto Gaucherjeve bolezni. Noben bolnik ni trajno prekinil zdravljenja zaradi TEAE.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Najvišje plazemske koncentracije eliglustata so doslej opazili v študiji 1. faze z večanjem enkratnega odmerka pri zdravih preiskovancih, in sicer pri preiskovancu, ki je prejemal 21-kratnik priporočenega odmerka za bolnike z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 (GD1). Preiskovanci so pri najvišji plazemski koncentraciji, ki je bila 59-krat višja od običajne terapevtske koncentracije, poročali o omotici, ki so jo zaznamovali neravnovesje, hipotenzija, bradikardija, slabost in bruhanje.

Če pride do akutno prevelikega odmerjanja, je treba bolnika natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje bolezni prebavil in presnove, različna zdravila za zdravljenje bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX10

Mehanizem delovanja

Eliglustat je močan in specifični zaviralec glukozilceramid sintaze ter se uporablja kot zdravljenje z zmanjšanjem substrata (SRT - substrate reduction therapy) pri Gaucherjevi bolezni tipa 1 (GD1). SRT cilja na zmanjševanje hitrosti sinteze glavnega substrata glukozilceramida (GL-1) tako, da bi ta ustrezala njegovi zmanjšani hitrosti razgradnje pri bolnikih z GD1. S tem se omogoči preprečevanje kopičenja glukozilceramida in lajša klinične simptome.

Farmakodinamični učinki

Pri večini bolnikov z GD1, ki predhodno niso bili zdravljeni, so v kliničnih preskušanjih opazili povišane ravni GL-1 v plazmi, ki pa so se pri zdravljenju z eliglustatom zmanjšale. Pri večini bolnikov z GD1, ki so v kliničnem preskušanju dosegli stabilno stanje z nadomestnim encimskim zdravljenjem (enzyme replacement therapy, ERT) (tj. pri katerih so bili cilji zdravljenja že doseženi z zdravljenjem ERT pred začetkom zdravljenja z eliglustatom), so opazili normalne ravni GL-1 v plazmi, ki pa so se pri zdravljenju z eliglustatom zmanjšale.

Klinična učinkovitost in varnost

Priporočene sheme odmerjanja (glejte poglavje 4.2) temeljijo na modeliranju, bodisi farmakokinetičnih (PK)/farmakodinamičnih (PD) podatkov iz kliničnih študij s titriranjem odmerkov pri IM in EM, bodisi PK podatkov na fiziološki osnovi pri PM.

Ključna študija eliglustata pri bolnikih z GD1, ki predhodno niso bili zdravljeni – študija 02507 (ENGAGE)

Študija 02507 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana, multicentrična klinična študija pri 40 bolnikih z GD1. V skupini z eliglustatom so v 9-mesečnem obdobju primarne analize

trije (15 %) bolniki prejeli začetni odmerek 42 mg eliglustata dvakrat dnevno, 17 (85 %) bolnikov pa je na osnovi srednjih plazemskih koncentracij dvakrat dnevno prejelo odmerek, ki so ga povečevali do odmerka 84 mg.

Preglednica 5: Sprememba od izhodišča do 9. meseca (obdobje primarne analize) pri bolnikih z GD1, ki predhodno niso bili zdravljeni, zdaj pa so deležni zdravljenja z eliglustatom, v študiji 02507

		Placebo* (n = 20) ^a	Eliglustat (n = 20) ^a	Razlika (Eliglustat – placebo) [95 % IZ]	Vrednost p ^b
Odstotek spremembe prostornine vranice MN (%) (primarni opazovani dogodek)		2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	< 0,0001
Absolutna sprememba v ravni hemoglobina (sekundarni opazovani dogodek)	(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]	
Odstotek spremembe v prostornini jeter MN (%) (sekundarni opazovani dogodek)		1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Odstotek spremembe v številu trombocitov (%) (sekundarni opazovani dogodek)		-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	< 0,0001

MN = Multiples of Normal (večkratnik normalne vrednosti), IZ = interval zaupanja

^a V izhodišču sta bili povprečni prostornini vranice 12,5 MN v skupini s placebom in 13,9 MN v skupini z eliglustatom, povprečni prostornini jeter pa sta v obeh skupinah znašali 1,4 MN. Za posamezni skupini sta bili povprečni ravni hemoglobina 12,8 g/dl (7,954 mmol/l) in 12,1 g/dl (7,51 mmol/l), število trombocitov pa 78,5 in 75,1 × 10⁹/l.

^b Predvidene vrednosti in vrednosti p temeljijo na modelu ANCOVA

* Po 9. mesecu so vsi bolniki prešli na zdravljenje z eliglustatom.

Med obdobjem odprtega dolgoročnega zdravljenja z eliglustatom (faza podaljšanja) so vsi bolniki, ki so imeli popolne podatke in so še naprej prejeli eliglustat, med celotno fazo podaljšanja kazali še dodatno izboljšanje. Rezultati (sprememba od izhodišča) naslednjih opazovanih dogodkov so bili po 18 in 30 mesecih ter po 4,5 leta izpostavljenosti eliglustatu naslednji: absolutna sprememba koncentracije hemoglobina 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] in 1,4 g/dl (1,31) [0,87 mmol/l (0,81); n = 12]; povprečno zvišanje števila trombocitov (mm³) 58,5 % (40,57 %) [n = 39]; 74,6 % (49,57 %) [n = 35] in 86,8 % (54,20 %) [n = 12]; povprečno zmanjšanje volumna vranice (MN) 46,5 % (9,75 %) [n = 38]; 54,2 % (9,51 %) [n = 32] in 65,6 % (7,43 %) [n = 13]; in povprečno zmanjšanje volumna jeter (MN) 13,7 % (10,65 %) [n = 38]; 18,5 % (11,22 %) [n = 32] in 23,4 % (10,59 %) [n = 13].

Dolgoročni klinični rezultati pri bolnikih z GD1, ki predhodno niso bili zdravljeni – študija 304

Študija 304 je bila enoskupinska, odprta, multicentrična študija eliglustata pri 26 bolnikih, od katerih jih je 19 zaključilo 4 leta zdravljenja. Od teh bolnikov jih je 15 (79 %) dvakrat dnevno prejelo odmerek eliglustata, ki so ga povečevali do odmerka 84 mg; 4 (21 %) bolniki pa so še naprej prejeli odmerek 42 mg dvakrat dnevno.

V študiji je 18 bolnikov dokončalo 8 let zdravljenja. Od teh 18 bolnikov je bil enemu bolniku (6 %) odmerek dodatno povečan na 127 mg dvakrat na dan, 14 bolnikov (78 %) je nadaljevalo s 84 mg eliglustata dvakrat na dan, 3 bolniki (17 %) so še naprej prejeli 42 mg dvakrat na dan. V 8. letu je bil opazovani dogodek učinkovitosti ocenjen pri 16 bolnikih.

Z eliglustatom je bilo v 8-letnem obdobju zdravljenja opaženo trajno izboljšanje v prostornini organov in hematoloških parametrih (glejte Preglednico 6).

Preglednica 6: sprememba od izhodišča do 8. leta v študiji 304

		N	Izhodiščna vrednost (povprečna)	Sprememba od izhodišča (povprečna)	Standardni odklon
Prostornina vranice (MN)		15	17,34	-67,9 %	17,11
Raven hemoglobina	(g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
	(mmol/l)		7,04	1,29	1,09
Prostornina jeter (MN)		15	1,60	-31,0 %	13,51
Število trombocitov ($\times 10^9/l$)		16	67,53	109,8 %	114,73

MN = večkratnik normalne vrednosti

Ključna študija eliglustata pri bolnikih z GDI, ki so na zdravlilo prešli z nadomestnega encimskega zdravljenja (ERT) – študija 02607 (ENCORE)

Študija 02607 je bila randomizirana, odprta, z aktivno učinkovino nadzorovana, multicentrična klinična študija enakovrednih skupin pri 159 bolnikih, ki so predhodno dosegli stabilno stanje z nadomestnim encimskim zdravljenjem (ERT). V skupini z eliglustatom je v 12-mesečnem obdobju primarne analize 34 (32 %) bolnikov dvakrat dnevno prejelo odmerek eligustata, ki so ga povečevali do odmerka 84 mg, 51 (48 %) bolnikov pa dvakrat dnevno odmerek, ki so ga povečevali do 127 mg. 21 (20 %) bolnikov pa je še naprej prejelo odmerek 42 mg dvakrat dnevno.

Glede na agregirane podatke o vseh testiranih odmerkih v tej študiji je eliglustat izpolnil v študiji postavljena merila za neinferiornost pri vzdrževanju stabilnosti bolnikov v primerjavi z imiglucerozo. Po 12. mesecih zdravljenja je znašal odstotek bolnikov, ki dosegajo sestavljen primarni opazovani dogodek (sestavljen iz vseh štirih elementov, navedenih v Preglednici 7), 84,8 % [95 % interval zaupanja: od 76,2 % do 91,3 %] za skupino, v kateri so prejeli eliglustat, v primerjavi s 93,6 % [95 % interval zaupanja: od 82,5 % do 98,7 %] za skupino, v kateri so prejeli imiglucerozo. Od bolnikov, ki niso dosegali meril stabilnosti za posamezne elemente, jih je 12 od 15, ki so prejeli eliglustat, in 3 od 3, ki so prejeli imiglucerozo, ostalo znotraj meja ciljev zdravljenja za GD1.

Med skupinama ni bilo opaženih nobenih klinično pomembnih razlik za katero koli od štirih posameznih parametrov bolezni (glejte Preglednico 7).

Preglednica 7: Spremembe od izhodišča do 12. meseca (obdobje primarne analize) pri bolnikih z GD1, ki so prešli na zdravljenje z eliglustatom, v študiji 02607

		imigluceraza (n = 47)** Povprečje [95 % IZ]	eliglustat (n = 99) Povprečje [95 % IZ]
Prostornina vranice			
Odstotek bolnikov s stabilno prostornino vranice* ^a		100 %	95,8 %
Odstotek spremembe v prostornini vranice MN (%)*		-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Raven hemoglobina			
Odstotek bolnikov s stabilno ravno hemoglobina ^a		100 %	94,9 %
Absolutna sprememba v ravni 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]
Prostornina jeter			
Odstotek bolnikov s stabilno prostornino jeter ^a		93,6 %	96,0 %
Odstotek spremembe v prostornini jeter MN (%)		3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
Število trombocitov			
Odstotek bolnikov s stabilnim številom trombocitov ^a		100 %	92,9 %
Odstotek spremembe v številu trombocitov (%)		2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

MN = večkratnik normalne vrednosti, IZ = interval zaupanja

* Izločeni bolniki s popolno splenektomijo.

** Po 52 tednih so vsi bolniki prešli na zdravljenje z eliglustatom.

^a Merila stabilnosti na osnovi sprememb od izhodišča do 12. meseca: zmanjšanje ravni hemoglobina $\leq 1,5$ g/dl (0,93 mmol/l), zmanjšanje števila trombocitov ≤ 25 %, zvečanje prostornine jeter ≤ 20 % in zvečanje prostornine vranice ≤ 25 %.

Število vseh bolnikov (N) = populacija po protokolu

Med odprtim dolgoročnim obdobjem zdravljenja z eliglustatom (faza podaljšanja) se je odstotek bolnikov, ki so imeli popolne podatke in so izpolnjevali sestavljeni opazovani dogodek stabilnosti, ohranil pri 84,6 % (n = 136) po 2 letih, pri 84,4 % (n = 109) po 3 letih in 91,1 % (n = 45) po 4 letih. Večina prenehanj v fazi podaljšanja je bila posledica prehoda bolnikov na komercialno zdravilo od 3. leta naprej. Posamezni parametri bolezni za prostornino vranice, prostornino jeter, ravni hemoglobina in število trombocitov so ostali stabilni vsa 4 leta (glejte preglednico 8).

Preglednica 8: Spremembe od 12. meseca (obdobje primarne analize) do 48. meseca pri bolnikih z GD1 med dolgoročnim obdobjem zdravljenja z eliglustatom v študiji 02607

	2. leto		3. leto		4. leto	
	Imigluceraza/eliglustat ^a	Eliglustat ^b	Imigluceraza /Eliglustat ^a	Eliglustat ^b	Imigluceraza /Eliglustat ^a	Eliglustat ^b
	Povprečje [95 % IZ]	Povprečje [95 % IZ]	Povprečje [95 % IZ]	Povprečje [95 % IZ]	Povprečje [95 % IZ]	Povprečje [95 % IZ]
Bolniki na začetku leta (N)	51	101	46	98	42	96
Bolniki ob koncu leta (N)	46	98	42	96	21	44
Bolniki, za katere so na voljo podatki (N)	39	97	16	93	3	42
Volumen vranice						
Bolniki s stabilnim volumnom vranice (%)*	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]
Sprememba volumna vranice 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]
Koncentracija hemoglobina						
Bolniki s stabilno koncentracijo 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]
Sprememba koncentracije hemoglobina od izhodišča	(g/dl)	0,034 [-0,31; 0,38] [-0,26; 0,04]	-0,112 [-0,26; 0,04] [0,363 [-0,01; 0,74]	-0,103 [-0,27; 0,07] [0,383 [-1,62; 2,39]	0,383 [-1,62; 2,39] 0,290 [0,06; 0,53]	0,290 [0,06; 0,53]
	(mmol/l)	0,021 [-0,19; 0,24] [-0,16; 0,025]	-0,077 [-0,16; 0,025] [0,23 [-0,006; 0,46]	-0,064 [-0,17; 0,043] 0,24 [-1,01; 1,48]	0,24 [-1,01; 1,48] 0,18 [0,0374; 0,33]	0,18 [0,0374; 0,33]
Volumen jeter						
Bolniki s stabilnim volumnom jeter (%)	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]
Sprememba volumna jeter 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]
Število trombocitov						
Bolniki s stabilnim številom trombocitov (%)	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]
Sprememba števila trombocitov (%)	-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]
Sestavljeni opazovani dogodek stabilnosti						
Bolniki, stabilni na eliglustat (%)	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 = mnogokratniki normalne vrednosti, IZ = interval zaupanja

* Izključuje bolnike s popolno splenektomijo.

^a imigluceraza/eliglustat – uvodoma randomizirani na imiglucerazo

^b Eliglustat – uvodoma randomizirani na eliglustat

Klinične izkušnje pri PM in URM s CYP2D6

Z eliglustatom je malo izkušenj pri bolnikih, ki so PM ali URM. V obdobjih primarne analize treh kliničnih študij je bilo z eliglustatom zdravljenih 5 PM in 5 URM. Vsi PM so prejeli 42 mg eliglustata dvakrat na dan in štirje od njih (80 %) so imeli ustrezen klinični odziv. Večini URM (80 %) so odmerki povečali na 127 mg eliglustata dvakrat na dan in vsi so imeli ustrezen kliničen odziv. En URM, ki je prejel 84 mg dvakrat na dan, ni imel ustreznega odziva.

Izpostavljenost med uporabo 84 mg eliglustata enkrat na dan pri bolnikih, ki so PM, bo predvidoma podobna izpostavljenosti med uporabo 84 mg eliglustata dvakrat na dan pri IM s CYP2D6. Pri bolnikih, ki so URM, se lahko zgodi, da ne dosežejo zadostne koncentracije za terapevtski učinek. Priporočil za odmerjanje pri URM ni mogoče dati.

Učinki na patologijo okostja

V študiji 02507 se je infiltracija kostnega mozga z Gaucherjevimi celicami, ugotovljena z oceno celotnega bremena kostnega mozga (BMB – Bone Marrow Burden) (ovrednotena z MR ledvene hrbtenice in stegenice) po 9 mesecih zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli eliglustat ($n = 19$), zmanjšala za povprečno 1,1 točke, pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($n = 20$) pa se ni spremenila. Petim bolnikom, zdravljenim z eliglustatom (26 %), se je ocena BMB zmanjšala za vsaj 2 točki.

Pri bolnikih, uvidoma randomiziranih na eliglustat, se je ocena BMB po 18 mesecih zdravljenja zmanjšala za povprečno 2,2 točke ($n = 18$) in po 30 mesecih za 2,7 točke ($n = 15$), pri bolnikih, uvidoma randomiziranih na placebo, pa se je po 18 mesecih zmanjšala za povprečno 1 točko ($n = 20$) in po 30 mesecih za povprečno 0,8 točke ($n = 16$).

Po 18 mesecih zdravljenja z eliglustatom v odprti fazi podaljšanja se je povprečna (standardni odklon) vrednost T mineralne kostne gostote v ledveni hrbtenici povečala z izhodiščne -1,14 (1,0118) ($n = 34$) na -0,918 (1,1601) ($n = 33$) v normalnem območju. Po 30 mesecih oziroma 4,5 leta zdravljenja se je vrednost T dodatno povečala na -0,722 (1,1250) ($n = 27$) oziroma 0,533 (0,8031) ($n = 9$).

Rezultati študije 304 kažejo, da se skeletna izboljšanja ohranijo ali se še naprej izboljšujejo v teku vsaj 8 let zdravljenja z eliglustatom.

V študiji 02607 so se pri bolnikih, ki so prejeli eliglustat do 4 leta, T in Z vrednosti BMG v ledveni hrbtenici in stegenici ohranile v normalnem območju.

Ocena elektrokardiograma

Pri enkratnih odmerkih eliglustata do 675 mg ni bilo opaznega klinično pomembnega podaljšanja intervala QTc.

Interval QT, ki je popravljen na srčni utrip po Fridericiju (QTcF), je bil ocenjen v randomizirani, z aktivno učinkovino in placebom nadzorovani (moksifloksacin 400 mg) navzkrižni študiji z enkratnim odmerkom pri 47 zdravih preskušancih. V tem preskušanju z dokazano sposobnostjo zaznavanja majhnih učinkov je zgornja meja enostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja za največji, s placebom prilagojeni in glede na izhodišče popravljeni interval QTcF pod 10 ms, tj. vrednostjo, ki predstavlja mejo za skrb z vidika ureditev. Čeprav ni bilo opaznega učinka na srčni utrip, so bile v intervalih PR, QRS in QTc opažena s koncentracijo povezana zvišanja vrednosti za s placebom prilagojeno spremembo od izhodišča. Na osnovi farmakokinetično/farmakodinamičnega modeliranja naj bi plazemske koncentracije eliglustata, ki so 11-krat večje od pričakovane koncentracije C_{max} za človeka, vodile v povprečno (zgornja meja 95-odstotnega intervala zaupanja) zvečanje intervala PR za 18,8 (20,4) ms, QRS za 6,2 (7,1) ms in QTcF za 12,3 (14,2) ms.

Starejši

V klinične študije je bilo vključeno omejeno število bolnikov, starih 65 let in več ($n = 10$). Med starejšimi in mlajšimi bolniki ni bilo statistično pomembne razlike v profilu učinkovitosti in varnosti.

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki (od 2 do < 18 let starosti)

Študija EFC13738 (ELIKIDS) je potekajoča odprta, multicentrična študija 3. faze z dvema kohortama, ki ocenjuje varnost in farmakokinetiko (FK) eliglustata samega (1. kohorta) ali eliglustata v kombinaciji z imiglucerozo (2. kohorta) pri pediatričnih bolnikih z GD1 in GD3, starih od 2 do manj kot 18 let. Prva kohorta (1. kohorta) je zajela bolnike z GD1 in GD3, ki so prejeli ERT vsaj 24 mesecev in so dosegli vnaprej določene terapevtske cilje, kar zadeva koncentracijo hemoglobina (starost od 2 do < 12 let: $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l), starost od 12 do < 18 let: $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l) za dekleta in $\geq 12,0$ g/dl (7,452 mmol/l) za fante), število trombocitov ($\geq 100.000/\text{mm}^3$), volumen vranice ($< 10,0$ MN) in volumen jeter ($< 1,5$ MN), ter niso imeli z Gaucherjevo boleznijo povezane pljučne bolezni, hude kostne bolezni ali trajne trombocitopenije. Druga kohorta (2. kohorta) je zajela bolnike z GD1 in GD3, ki so imeli kljub potekajočemu ≥ 36 -mesečnemu zdravljenju z ERT vsaj eno hudo klinično manifestacijo GD (npr. pljučno bolezen, simptomatsko kostno bolezen ali trajno trombocitopenijo).

V 1. kohorti je bilo 51 bolnikov ($n = 46$ GD1 in $n = 5$ GD3) in v 2. kohorti 6 bolnikov ($n = 3$ GD1 in $n = 3$ GD3). Odmerek za bolnike je bil določen glede na predvideni fenotip CPY2D6 (EM, IM, PM) in kategorijo telesne mase z možnim povečanjem odmerka zaradi večje telesne mase in manjše farmakokinetične izpostavljenosti (na podlagi analiz rezultatov individualne FK in FK podskupin). V študijo ni bil vključen noben bolnik z izhodiščno telesno maso manj kot 15 kg. Med 52-tedenskim obdobjem so odmerek vsaj enkrat povečali 28 bolnikom (49,2 %).

V tej študiji opažene varnostne značilnosti eliglustata se skladajo z varnostnimi značilnostmi eliglustata pri odraslih; novih neželenih učinkov niso ugotovili (glejte poglavje 4.8).

Glavni opazovani dogodki učinkovitosti v 1. kohorti so obsegali spremembe hemoglobina (g/dl), trombocitov (%), volumna vranice (%) in volumna jeter (%) od izhodišča do 52. tedna (obdobje primarne analize). Pri večini bolnikov v študiji (96 %), ki so prejeli monoterapijo z eliglustatom, so se z Gaucherjevo boleznijo povezani klinični parametri (preglednica 9) ohranili v okviru vnaprej določenih terapevtskih ciljev za vstop v študijo. Od treh bolnikov, mlajših od 6 let, ki so prejeli monoterapijo z eliglustatom, sta dva prešla na imiglucerozo. Od 51 bolnikov jih je 47 v 1. kohorti ostalo na monoterapiji z eliglustatom vseh 52 tednov.

Štirje bolniki ($n = 2$ GD1, $n = 2$ GD3) so morali preiti na imiglucerozo zaradi znižanja z Gaucherjevo boleznijo povezanih kliničnih parametrov. Od 4 bolnikov je eden (GD3) prenehal sodelovati v študiji, 3 pa so začeli zdravljenje z rešilno terapijo. Poleg tega se je eden (GD1) od 3 bolnikov, ki so začeli rešilno zdravljenje, med obdobjem primarne analize umaknil iz študije.

Od petih bolnikov z GD3, ki so prejeli monoterapijo z eliglustatom, je eden prenehal sodelovati v študiji zaradi COVID-19, 2 bolnika pa sta izpolnila merila za rešilno zdravljenje; od slednjih dveh je en bolnik prenehal sodelovati v študiji, drugi pa je med uporabo rešilnega zdravljenja dokončal PAP, kot je navedeno zgoraj. Podatkov o učinkovitosti eliglustata kot monoterapije pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 6 let ($n = 3$) z GD3 ($n = 5$) je malo, zato klinično pomembno sklepanje ni mogoče.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti za bolnike v 2. kohorti je bil odstotek bolnikov z izboljšanjem hudih manifestacij, zaradi katerih je bil bolnik primeren za vključitev v 2. kohorto, po 52 tednih zdravljenja. Kar zadeva učinkovitost kombiniranega zdravljenja, 4 od 6 bolnikov niso dosegli glavnega opazovanega dogodka; o uporabi kombiniranega zdravljenja v pediatrični populaciji ni mogoče sklepati.

Preglednica 9. Spremembe od izhodišča do 52. tedna (obdobje primarne analize) pri bolnikih z GD, ki so v študiji EFC13738 prejeli monoterapijo z eliglustatom (1. kohorta)

Starost (leta) [n]	Z Gaucherjevo boleznijo povezani klinični parametri	Izhodiščno povprečje (standardni odklon)	Povprečje (standardni odklon) po 52 tednih	Povprečna sprememba (standardni odklon)
Od 2 do < 6 [n = 3]	Koncentracija hemoglobina (g/dl) (mmol/l)	12,25 (0,76)	11,93 (0,60)	-0,32 g/dl (0,20)
		7,61 (0,47)	7,41 (0,37)	-0,25 mmol/l (0,01)
GD1: n = 2 GD3: n = 1	Število trombocitov ($\times 10^9/l$)	261,50 (59,33)	229,33 (90,97)	-12,19 % (26,05)
	Volumen vranice (MN)	3,84 (1,37)	5,61 (2,56)	42,12 % (16,64)
	Volumen jeter (MN)	1,22 (0,27)	1,43 (0,02)	21,23 % (26,97)
Od 6 do < 12 [n = 15]	Koncentracija hemoglobina (g/dl) (mmol/l)	13,70 (1,17)	13,21 (1,22)	-0,49 g/dl (1,17)
		8,51 (0,73)	8,2 (0,76)	-0,3 mmol/l (0,73)
GD1: n = 14 GD3: n = 1	Število trombocitov ($\times 10^9/l$)	216,40 (51,80)	231,73 (71,62)	7,25 % (20,50)
	Volumen vranice (MN)	3,01 (0,86)	2,93 (0,82)	0,11 % (19,52)
	Volumen jeter (MN)	1,02 (0,20)	1,03 (0,16)	2,22 % (13,86)
Od 12 do < 18 [n = 33]	Koncentracija hemoglobina (g/dl) (mmol/l)	13,75 (0,97)	13,37 (1,20)	-0,38 g/dl (1,01)
		8,54 (0,60)	8,3 (0,75)	-0,24 mmol/l (0,63)
GD1: n = 30 GD3: n = 3	Število trombocitov ($\times 10^9/l$)	210,64 (49,73)	177,11 (50,92)	-14,36 % (20,67)
	Volumen vranice (MN)	3,48 (1,78)	3,41 (1,65)	1,79 % (26,11)
	Volumen jeter (MN)	0,93 (0,16)	0,92 (0,18)	-1,47 % (10,39)

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z eliglustatom za vse podskupine pediatrične populacije pri Gaucherjevi bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Mediana časa za doseganje najvišjih plazemskih koncentracij se pojavi od 1,5 ure do 6 ur po odmerjanju in jo zaznamuje nizka peroralna biološka uporabnost (< 5 %) zaradi pomembno velike presnove prvega prehoda. Eliglustat je substrat efluksnega prenašalca P-glikoproteina. Hrana nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko eliglustata. Po ponavljajočih odmerkih eliglustata 84 mg dvakrat dnevno pri osebah, ki niso bile PM in enkrat na dan pri PM, so dinamično ravnovesje dosegli v štirih dneh s trikratnim akumulacijskim razmerjem ali manjšim.

Porazdelitev

Eliglustat se zmerno veže na človeške plazemske beljakovine (76 do 83 %) in se pretežno porazdeli v plazmi. Po intravenskem dajanju je prostornina porazdelitve znašala 816 l in je nakazovala široko porazdelitev po tkivih pri ljudeh. Neklinične študije so pokazale široko porazdelitev eliglustata po tkivih, vključno s kostnim mozgom.

Biotransformacija

Eliglustat se v veliki meri presnavlja z visokim očistkom, pretežno z encimom CYP2D6 in v manjši meri z encimom CYP3A4. Primarne presnovne poti eliglustata vključujejo zaporedno oksidacijo oktanoilne skupine, ki ji sledi oksidacija 2,3-dihidro-1,4-benzodioxanske skupine ali kombinacije obeh poti, zaradi česar nastane več oksidativnih presnovkov.

Izločanje

Po peroralnem dajanju se večji delež danega odmerka izloči z urinom (41,8 %) in blatom (51,4%), pretežno v obliki presnovkov. Po intravenskem dajanju je skupni telesni očistek za eliglustat znašal 86 l/uro. Po ponavljajočih se peroralnih odmerkih 84 mg eliglustata dvakrat na dan je razpolovni čas izločanja eliglustata pri osebah, ki niso PM, približno 4 do 7 ur, pri PM pa 9 ur.

Lastnosti specifičnih skupin

Fenotip encima CYP2D6

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da je pričakovani fenotip encima CYP2D6 na osnovi genotipa najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na farmakokinetično variabilnost. Posamezniki s pričakovanim fenotipom encima CYP2D6, ki je slab presnavljalec (približno od 5 do 10 % populacije), kaže na višje koncentracije eliglustata kot srednje dobri ali dobri presnavljalci encima CYP2D6.

Spol, telesna masa, starost in rasa

Na osnovi populacijske farmakokinetične analize so imeli spol, telesna masa, starost in rasa omejen vpliv na farmakokinetiko eliglustata ali pa ga sploh niso imeli.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z režimi odmerjanja po telesni teži (glejte poglavje 4.2), je bila izpostavljenost v ravnotežnem stanju (C_{max} in AUC) primerljiva in v obsegu, ki je bil ugotovljen pri odraslih bolnikih.

Okvara jeter

Vplive blage in zmerne okvare jeter so ocenili v študiji 1. faze z enkratnim odmerkom. Po enkratnem odmerku 84 mg eliglustata je bila pri dobrih presnavljalcih (EM) s CYP2D6 in blago okvaro jeter C_{max} 1,2-krat večja in AUC 1,2-krat večja, pri EM s CYP2D6 in zmerno okvaro jeter pa C_{max} 2,8-krat večja in AUC 5,2-krat večja kot pri zdravih EM s CYP2D6.

Po ponavljajočih se odmerkih eliglustata 84 mg dvakrat na dan je pri EM s CYP2D6 z blago okvaro jeter C_{max} predvidoma 2,4-krat večja in AUC₀₋₁₂ predvidoma 2,9-krat večja, pri EM s CYP2D6 z zmerno okvaro jeter pa je C_{max} predvidoma 6,4-krat večja in AUC₀₋₁₂ predvidoma 8,9-krat večja kot pri zdravih EM s CYP2D6.

Po ponavljajočih se odmerkih 84 mg eliglustata enkrat na dan je pri EM s CYP2D6 z zmerno okvaro jeter C_{max} predvidoma 3,1-krat večja in AUC₀₋₂₄ predvidoma 3,2-krat večja kot pri zdravih EM s CYP2D6, ki so prejeli 84 mg eliglustata dvakrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Izpostavljenosti v stanju farmakokinetičnega dinamičnega ravnovesja pri IM in PM s CYP2D6 z blago in zmerno okvaro jeter ni bilo mogoče predvideti, ker je podatkov o uporabi enkratnega odmerka malo ali jih ni. Vpliva hude okvare jeter niso raziskali pri preiskovancih s katerikoli fenotipom CYP2D6 (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Okvara ledvic

Vpliv hude okvare ledvic so ocenili v študiji 1. faze z enkratnim odmerkom. Po enkratnem odmerku 84 mg sta bili C_{max} in AUC eliglustata pri EM s CYP2D6 s hudo okvaro ledvic in pri zdravih EM s CYP2D6 podobni.

Pri bolnikih z ESRD in pri IM ali PM s hudo okvaro ledvic je podatkov malo ali jih ni (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glavni ciljni organi za eliglustat v toksikoloških študijah pri podganah so gastrointestinalni (GI) trakt, limfoidni organi in jetra, pri podganjih samcih pa samo reproduktivni sistem. Učinki eliglustata v

toksikoloških študijah so bili reverzibilni in niso kazali na zapoznelo ali ponavljajočo se toksičnost. Varnostne meje za študije pri podganah in psih s kronično obliko bolezni so bile določene pri 8- in 15-kratniku vrednosti z uporabo celokupne plazemske izpostavljenosti ter pri 1- do 2-kratniku vrednosti z uporabo plazemske izpostavljenosti nevezanih (prostih) delov.

Eliglustat ni imel učinka na centralni živčni sistem ali dihalne funkcije. V nekliničnih študijah so opazili od koncentracij odvisne učinke na srce: zaviranje vstopa ionov, vključno s kalijem, natrijem in kalcijem, po kanalih v srčno mišico pri ljudeh pri koncentracijah, ki so vsaj 7-krat večje od pričakovane vrednosti C_{max} za človeka; učinki, posredovani preko natrijevega ionskega kanala, v *ex-vivo* elektrofiziološki študiji purkinijevih vlaken psov (2-kratna pričakovana vrednost C_{max}) nevezanih delov v plazmi za človeka; ter povečanje intervalov QRS in PR v telemetričnih študijah pri psih in študijah prevajanja srca pri psih pod anestezijo, pri čemer so učinke opazili pri koncentracijah, ki so ustrezale 14-kratni vrednosti pričakovane skupne plazemske koncentracije C_{max} za človeka ali 2-kratni vrednosti pričakovane plazemske koncentracije C_{max} za nevezane dele za človeka.

Eliglustat ni kazal mutagenosti v standardni bateriji testov za genotoksičnost in ni kazal nobenega kancerogenega potenciala v standardnih bioloških testih v celotni življenjski dobi miši in podgan. Izpostavljenosti v študijah kancerogenosti so bile približno 4-krat večje pri miših in 3-krat večje pri podganah od povprečne pričakovane skupne plazemske izpostavljenosti eliglustata pri človeku ali manj kot 1-krat večje ob upoštevanju plazemske izpostavljenosti nevezanih delov.

Pri odraslih podganih samcih pri sistemsko netoksičnih odmerkih niso opazili nobenih učinkov na parametre semenčic. Opazili so reverzibilno inhibicijo spermatogeneze pri podganah, ki je bila na osnovi vrednosti AUC, sistemsko toksičnega odmerka, 10-krat večja od pričakovane izpostavljenosti pri človeku. V študijah toksičnosti s ponavljajočim se odmerkom so pri 10-kratni pričakovani izpostavljenosti pri človeku na osnovi vrednosti AUC opazili degeneracijo seminiferne epitelne in segmentno hipoplazijo mod.

Pri podganah so opazili prehajanje eliglustata in njegovih presnovkov skozi placento. V plodovem tkivu so 2 uri po odmerku zaznali 0,034 % označenega odmerka in 0,013 % 24 ur po odmerku.

Pri podganah so pri odmerkih, ki so toksični za samico, opazili večjo pojavnost razširjenih možganskih prekatov, nenormalno število reber ali ledvenih vretenc ter slabo okostenitev številnih kosti. Vpliv na embriofetalni razvoj pri podganah in kuncih ni dosegal klinično pomembne izpostavljenosti (na osnovi vrednosti AUC).

Študija laktacije pri podganah je pokazala, da se v 24 urah po odmerku 0,23 % označenega odmerka prenese na mladiča, kar nakazuje, da se eliglustat in/ali njegove povezane snovi izločajo v mleku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
hipromeloza 15 mPa.S, 2910
glicerildibehenat

Telo kapsule

21 mg trda kapsula
želatina (E441)
kalijev aluminijev silikat (E555)
titanov dioksid (E171)

84 mg trda kapsula
želatina
kalijev aluminijev silikat (E555)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
indigotin (E132)

Tiskarska barva

šelak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
raztopina amonijaka, koncentrirana (E527)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Cerdelga 21 mg trda kapsula

2 leti

Cerdelga 84 mg trda kapsula

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija PETG/COC.PETG/PCTFE

Cerdelga 21 mg trda kapsula

Vsak pretisni omot vsebuje 14 trdih kapsul.

Vsako pakiranje vsebuje 56 trdih kapsul.

Velikost pakiranja: štiri pretisni omoti po 14 kapsul, skupaj 56 trdih kapsul.

Cerdelga 84 mg trda kapsula

Vsaka zgibanka v pretisnem omotu vsebuje 14 trdih kapsul.

Vsako pakiranje vsebuje 14, 56 ali 196 trdih kapsul.

Škatla s 14 trdimi kapsulami v 1 zgibanki, s 56 trdimi kapsulami v 4 zgibankah s po 14 kapsulami v vsakem pretisnem omotu ali s 196 trdimi kapsulami v 14 zgibankah s po 14 kapsulami v vsakem pretisnem omotu.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Cerdelga 21 mg trda kapsula

EU/1/14/974/004 56 kapsul

Cerdelga 84 mg trda kapsula

EU/1/14/974/001 56 kapsul

EU/1/14/974/002 196 kapsul

EU/1/14/974/003 14 kapsul

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. januar 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 16. decembra 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Cerdelga 21 mg trda kapsula

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

Cerdelga 84 mg trda kapsula

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Cerdelga na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom uskladiti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen zmanjšanju določenih varnostnih tveganj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Cerdelga na trgu, vsi zdravniki, ki bodo predvidoma predpisovali to zdravilo, imeli dostop/prejeli izobraževalna gradiva za zdravnike:

1. Izobraževalna gradiva za zdravnike:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravnika
- Kartica za bolnika

Vodnik za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Zdravilo Cerdelga je indicirano za dolgotrajno zdravljenje odraslih bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 (GD1). Zdravilo Cerdelga je indicirano tudi za zdravljenje pediatričnih bolnikov z GD1, starih 6 let ali več s telesno maso najmanj 15 kg, ki so dosegli stabilno stanje z nadomestnim encimskim zdravljenjem (ERT - enzyme replacement therapy) in so slabi presnavljalci (PM), srednje dobri presnavljalci (IM) ali dobri presnavljalci (EM) z encimom CYP2D6.
- Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Cerdelga je treba pri bolnikih opraviti genotipizacijo CYP2D6 za določitev stanja presnavljalca encima CYP2D6. Zdravilo Cerdelga je indicirano pri bolnikih, ki so PM, IM ali EM z encimom CYP2D6.
- Za odrasle bolnike: Priporočeni odmerek eliglustata pri IM in EM z encimom CYP2D6 je 84 mg dvakrat na dan. Priporočeni odmerek eliglustata pri PM z encimom CYP2D6 je 84 mg enkrat na dan.
- Za pediatrične bolnike: Priporočeni režim odmerjanja pri IM, EM in PM s CYP2D6 je naslednji:

Telesna masa	EM in IM s CYP2D6	PM s CYP2D6
≥ 50 kg	84 mg dvakrat dnevno	84 mg enkrat dnevno
25 to < 50 kg	84 mg dvakrat dnevno	42 mg enkrat dnevno
≥ 15 do < 25 kg	42 mg dvakrat dnevno	21 mg enkrat dnevno

- Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo uživanju grenivk in pitju soka grenivk.

- Eliglustat je kontraindiciran pri bolnikih, ki so IM ali EM z encimom CYP2D6 in jemljejo kakšen močan ali zmeren zaviralec CYP2D6 hkrati z močnim ali zmernim zaviralcem CYP3A. Eliglustat je kontraindiciran tudi pri bolnikih, ki so PM z encimom CYP2D6 in jemljejo kakšen močan zaviralec CYP3A. Uporaba eliglustata v takšnih okoliščinah bistveno zviša koncentracijo eliglustata v plazmi. To lahko povzroči blaga podaljšanja intervalov PR, QRS in QTc.
- Uporaba eliglustata z močnimi induktorji CYP3A bistveno zmanjša izpostavljenost eliglustatu, kar lahko zmanjša njegovo terapevtsko učinkovitost, zato takšna sočasna uporaba ni priporočljiva. Pri PM hkrati z eliglustatom ni priporočljivo uporabljati zmernih zaviralcev CYP3A.
- Če je pri IM ali EM sočasno uporabljen močan zaviralec CYP2D6, je priporočen odmerek eliglustata enkrat na dan.
- Pri IM in EM je treba zmerne zaviralce CYP2D6 uporabljati previdno. Previdnost je potrebna pri uporabi močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A pri IM in EM. Previdnost je potrebna pri uporabi šibkih zaviralcev CYP3A pri PM.
- Zdravilo Cerdelga je kontraindicirano pri EM s CYP2D6 s hudo okvaro jeter. Zdravilo Cerdelga je kontraindicirano pri EM s CYP2D6, ki imajo blago ali zmerno okvaro jeter in jemljejo kakšen močan ali zmeren zaviralec CYP2D6.
- Pri EM s CYP2D6 z blago okvaro jeter, ki jemljejo šibek zaviralec CYP2D6 ali močan, zmeren ali šibek zaviralec CYP3A, je priporočen odmerek eliglustata enkrat na dan.
- Uporaba zdravila Cerdelga ni priporočljiva pri IM ali PM s CYP2D6, s kakršnokoli stopnjo okvare jeter.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Cerdelga na trgu, vsi bolniki/skrbniki, ki bodo uporabljali zdravilo Cerdelga, imeli dostop/prejeli paket izobraževalnih gradiv za bolnika.

2. Paket izobraževalnih gradiv za bolnika

- Navodilo za uporabo
- Kartica za bolnika

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

Informacije za zdravstvene delavce:

- Ta bolnik uporablja eliglustat (zdravilo Cerdelga) za zdravljenje Gaucherjeve bolezni tipa 1.
- Eliglustata se ne sme uporabljati hkrati z zdravili, ki bi lahko vplivala na jetrne encime, udeležene v presnovi eliglustata. Poleg tega lahko na presnovo eliglustata vpliva stanje delovanja bolnikovih jeter ali ledvic.
- Sočasna uporaba eliglustata s takšnimi zdravili ali pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro lahko zmanjša učinkovitost eliglustata ali zviša koncentracijo eliglustata v bolnikovi krvi.

Informacije za bolnika/skrbnika:

- Preden začnete jemati kakšna druga zdravila, se morate vedno posvetovati z zdravnikom, ki vam je predpisal eliglustat.

- Ne uživajte grenivk in izdelkov iz njih.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za proučitev dolgoročne varnosti eliglustata pri bolnikih, ki jim je predpisan eliglustat, bo imetnik dovoljenja za promet ustvaril podregister Gaucherjevega registra Mednarodne kooperativne skupine za Gaucherjevo bolezen (ICGG – International Collaborative Gaucher Group), v katerem se bodo zbirali podatki o varnosti v skladu z dogovorjenim protokolom.	tretja četrtina leta 2025

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Cerdelga 21 mg trde kapsule
eliglustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 21 mg eliglustata (v obliki tartrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

56 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Skenirajte QR kodo ali obiščite <https://cerdelga.info.sanofi>

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/974/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cerdelga 21 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Cerdelga 84 mg trde kapsule
eliglustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 84 mg eliglustata (v obliki tartrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

14 trdih kapsul

56 trdih kapsul

196 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Skenirajte QR kodo ali obiščite <https://cerdelga.info.sanofi>

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cerdelga 84 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA OVOJNINA ZA POSAMEZNI PRETISNI OMOT: OVOJ****1. IME ZDRAVILA**

Cerdelga 84 mg trde kapsule
eliglustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 84 mg eliglustata (v obliki tartrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Pritisnite navzdol pri 1 in istočasno povlecite pri 2.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cerdelga 84 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Cerdelga 21 mg trde kapsule
eliglustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT/ZGIBANKA

1. IME ZDRAVILA

Cerdelga 84 mg trde kapsule
eliglustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Cerdelga 21 mg trde kapsule **Cerdelga 84 mg trde kapsule** eliglustat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cerdelga in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cerdelga
3. Kako jemati zdravilo Cerdelga
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cerdelga
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cerdelga in za kaj ga uporabljamo

Cerdelga vsebuje učinkovino eliglustat in se uporablja za dolgotrajno zdravljenje Gaucherjeve bolezni tipa 1 pri odraslih in otrocih, starih 6 let ali več s telesno maso najmanj 15 kg.

Pri uporabi pri otrocih je zdravilo Cerdelga namenjeno tistim otrokom, pri katerih je bolezen pod nadzorom z nadomestnim encimskim zdravljenjem. Zdravnik bo pred začetkom jemanja zdravila Cerdelga s preprostim laboratorijskim testom preveril, ali je zdravilo Cerdelga primerno za vas ali vašega otroka.

Gaucherjeva bolezen tipa 1 je redka, prirojena bolezen, pri kateri vaše telo ne razgrajuje snovi, imenovane glukozilceramid, učinkovito. Posledično se glukozilceramid kopiči v vranici, jetrih in kosteh. Kopičenje te snovi v organih preprečuje njihovo pravilno delovanje. Zdravilo Cerdelga vsebuje učinkovino eliglustat, ki zmanjšuje nastajanje glukozilceramida in posledično preprečuje njegovo kopičenje. To omogoči boljše delovanje prizadetih organov.

Hitrost razgradnje tega zdravila je pri posameznih ljudeh različna. Posledično se lahko razlikuje tudi količina tega zdravila v krvi, kar lahko vpliva na to, kako se bo bolnik odzval. Zdravilo Cerdelga je namenjeno za uporabo pri bolnikih, pri katerih razgradnja zdravila poteka pri normalni hitrosti (znani kot srednje dobri presnavljalci in dobri presnavljalci) ali počasni hitrosti (znani kot slabi presnavljalci).

Gaucherjeva bolezen tipa 1 je doživljenjska bolezen, zato morate za največje koristi zdravila, ki vam ga predpiše zdravnik, nadaljevati z njegovim jemanjem.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cerdelga

Ne jemljite zdravila Cerdelga

- če ste alergični na eliglustat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste srednje dober ali hiter presnavljalec in če jemljete zdravila, ki so znani močni ali zmerni zaviralci encima CYP2D6 (primera sta kinidin in terbinafin), uporabljate sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci encima CYP3A (primera sta eritromicin in itraconazol). Kombinacija teh zdravil ovira sposobnost vašega telesa za razgradnjo zdravila Cerdelga, kar lahko povzroči zvišane ravni učinkovine v krvi (za razširjen seznam zdravil glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Cerdelga«).
- če ste slab presnavljalec in jemljete zdravila, ki so močni zaviralci CYP3A (na primer itraconazol). Takšna zdravila ovirajo sposobnost telesa za razgradnjo zdravila Cerdelga in lahko povzročijo zvišane ravni učinkovine v krvi (za obsežnejši seznam takšnih zdravil glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo Cerdelga").
- če ste hiter presnavljalec in imate resno zmanjšano delovanje jeter.
- če ste hiter presnavljalec in imate blago ali zmerno zmanjšano delovanje jeter ter jemljete kakšen močan ali zmeren zaviralec CYP2D6.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Cerdelga se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če trenutno prejimate ali boste začeli prejemati katerokoli zdravilo, navedeno na seznamu v poglavju »Druga zdravila in zdravilo Cerdelga«;
- če imate v anamnezi srčni infarkt ali srčno popuščanje,
- če imate počasen srčni utrip,
- če imate nepravilen ali nenormalen srčni utrip, vključno s srčnim obolenjem, imenovanim sindrom dolgega intervala QT,
- če imate katere koli druge težave s srcem,
- če jemljete antiaritmike (ki se uporabljajo za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa), kot so kinidin, amiodaron ali sotalol.
- če ste hiter presnavljalec in imate zmerno zmanjšano delovanje jeter,
- če ste srednje dober ali slab presnavljalec in imate kakršnokoli stopnjo zmanjšane delovanja jeter,
- če ste srednje dober ali slab presnavljalec in imate zmanjšano delovanje ledvic,
- če ste bolnik s končno odpovedjo ledvic (ESRD- end stage renal disease).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Cerdelga ni namenjeno uporabi pri otrocih, mlajših od 6 let ali lažjih od 15 kg.

Druga zdravila in zdravilo Cerdelga

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila, ki jih ne smete jemati skupaj ali sočasno z zdravilom Cerdelga

Zdravila Cerdelga ne smete jemati skupaj z nekaterimi vrstami zdravil. Ta zdravila ovirajo sposobnost vašega telesa za razgradnjo zdravila Cerdelga, kar lahko povzroči povišane ravni zdravila Cerdelga v krvi. Ta zdravila so znani kot močni ali zmerni zaviralci encima CYP2D6 in močni ali zmerni zaviralci encima CYP3A. Te skupine obsegajo številna zdravila in učinki se lahko od človeka do človeka razlikujejo, odvisno od tega, kako vaše telo razgrajuje zdravilo Cerdelga. Pred začetkom jemanja zdravila Cerdelga se o teh zdravilih posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik bo presodil, katera zdravila lahko uporabljate glede na to, kako hitro vaše telo razgrajuje eliglustat.

Zdravila, ki lahko vodijo v povišano raven zdravila Cerdelga v krvi, kot so:

- paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin, duloksetin, bupropion, moklobemid – **antidepresivi** (uporabljajo se za zdravljenje depresije)
- dronedaron, kinidin, verapamil – **antiaritmiki** (uporabljajo se za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa)

- ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, telitromicin – **antibiotiki** (uporabljajo se za zdravljenje okužb)
- terbinafin, itraconazol, flukonazol, posakonazol, vorikonazol – **antimikotiki** (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb)
- mirabegron – uporablja se za zdravljenje prekomerno aktivnega mehurja
- cinakalcet – **kalcimimetik** (uporablja se pri nekaterih bolnikih na dializi in specifičnih oblikah raka)
- atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir – **protiretrovirusna zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje virusa HIV)
- kobicistat – uporablja se za izboljšanje učinka protiretrovirusnih zdravil (uporablja se za zdravljenje virusa HIV)
- aprepitant – **antiemetik** (uporablja se za preprečevanje siljenja na bruhanje)
- diltiazem – **antihipertenziv** (uporablja se za zviševanje pretoka krvi in zmanjševanje srčnega utripa)
- konivaptan – **diuretik** (uporablja se za zviševanje nizkih ravni natrija v krvi)
- boceprevir, telaprevir – **protivirusno zdravilo** (uporablja se za zdravljenje hepatitisa C)
- imatinib – **zdravilo proti raku** (uporablja se za zdravljenje raka)
- amlolidin, ranolazin – uporablja se za zdravljenje angine pectoris
- cilostazol – uporablja se za zdravljenje krčevitih bolečin v nogah, ki se pojavljajo med hojo in so posledica nezadostnega pretoka krvi v nogah
- izoniazid – uporablja se za zdravljenje tuberkuloze
- cimetidin, ranitidin – **antacidi** (uporabljata se za zdravljenje prebavnih težav)
- hidrastis – (z botaničnim imenom *Hydrastis canadensis*) je zeliščni pripravek, ki je na voljo brez recepta in se uporablja kot sredstvo za izboljšanje prebave.

Zdravila, ki lahko vodijo v znižano raven zdravila Cerdelga v krvi, kot so:

- rifampicin, rifabutin – **antibiotiki** (uporabljajo se za zdravljenje okužb)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin – **antiepileptiki** (uporabljajo se za zdravljenje epilepsije in konvulzij)
- šentjanževka – (poznana tudi pod imenom *Hypericum perforatum*) zeliščni pripravek, na voljo brez recepta, ki se uporablja za zdravljenje **depresije** in drugih bolezni

Zdravilo Cerdelga lahko vodi v povišano raven naslednjih vrst zdravil v krvi:

- dabigatran – **antikoagulant** (uporablja se za redčenje krvi)
- fenitoin – **antiepileptik** (uporablja se za zdravljenje epilepsije in konvulzij)
- nortriptilin, amitriptilin, imipramin, desipramin – **antidepresivi** (uporabljajo se za zdravljenje depresije)
- fenotiazini – **antipsihotiki** (uporabljajo se za zdravljenje shizofrenije in psihoze)
- digoksin – uporablja se za zdravljenje **srčnega popuščanja in atrijske fibrilacije**
- kolhicin – uporablja se za zdravljenje **protina**
- metoprolol – uporablja se za **zniževanje krvnega tlaka in/ali srčnega utripa**
- dekstrometorfan – **zdravilo proti kašlju**
- atomoksetin – uporablja se za zdravljenje **primanjkljaja pozornosti in motnje hiperaktivnosti (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)**
- pravastatin – uporablja se za **zniževanje holesterola in preprečevanje srčnih bolezni**

Zdravilo Cerdelga skupaj s hrano in pijačo

Izogibajte se uživanju grenivke ali njenega soka, saj lahko povzroči povišane ravni zdravila Cerdelga v krvi.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, ali lahko to zdravilo jemljete med nosečnostjo.

Učinkovina v tem zdravilu je v sledih dokazano prehajala v materino mleko pri živalih. Med zdravljenjem z zdravilom je dojenje odsvetovano. Če dojite, o tem obvestite zdravnika.

Učinki na plodnost v normalnih odmerkih niso znani.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Cerdelga lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev pri bolnikih, pri katerih se po njegovi uporabi pojavi omotica.

Zdravilo Cerdelga vsebuje laktozo

Če vas je zdravnik obvestil, da ne prenašate določenih vrst sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila obrnite na zdravnika.

3. Kako jemati zdravilo Cerdelga

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Cerdelga je na voljo v dveh različnih jakostih. Trde kapsule, ki vsebujejo 84 mg eliglustata, so modrozeleno in bele barve, kapsule, ki vsebujejo 21 mg eliglustata, pa so popolnoma bele. Pri dajanju tega zdravila otroku se prepričajte, da jemlje pravi odmerek.

Otroci, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo, lahko zdravilo Cerdelga jemljejo peroralno.

Trde kapsule zdravila Cerdelga je treba zaužiti cele z vodo vsak dan ob istem času. Lahko se jemlje s hrano ali brez nje. Tisti, ki jemljejo odmerek dvakrat na dan, naj vzamejo en odmerek zjutraj in en odmerek zvečer.

Trde kapsule ne odpirajte, drobite, raztapljajte ali žvečite, preden jo pogoltnete. Če kapsule ne morete pogoltniti cele, to povejte zdravniku.

Mešanje vsebine kapsule (eliglustat v prahu) v hrano ali pijačo ni bilo raziskano.

Priporočeni odmerek za odrasle:

Če ste srednje dobri presnavljalec ali dobri presnavljalec:

Dvakrat dnevno z vodo pogoltnite celo kapsulo 84 mg. Zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez. Ena kapsulo vzemite zjutraj in eno zvečer.

Če ste počasni presnavljalec:

Enkrat dnevno z vodo pogoltnite celo kapsulo 84 mg. Zdravilo se lahko jemlje s hrano ali brez. Vzemite eno kapsulo ob istem času vsak dan.

Priporočeni odmerek za otroke:

Količina tega zdravila, ki jo bo vaš otrok vzel, je odvisna od njegove telesne mase in načina presnove zdravila. Zdravnik bo to določil pred začetkom zdravljenja.

Telesna masa	Če je vaš otrok srednje dober ali dober presnavljalec	Če je vaš otrok počasen presnavljalec
50 kg ali več	ena 84 mg (modrozeleno in bela) kapsula dvakrat dnevno	ena 84 mg (modrozeleno in bela) kapsula enkrat dnevno
od 25 kg do manj kot 50 kg	ena 84 mg (modrozeleno in bela) kapsula dvakrat dnevno	dve 21 mg (beli) kapsuli enkrat dnevno
od 15 kg do manj kot 25 kg	dve 21 mg (beli) kapsuli dvakrat dnevno	ena 21 mg (bela) kapsula enkrat dnevno

Zdravilo Cerdelga vzemite vsak dan, dokler vam zdravnik ne svetuje drugače.

Kako odmeriti 21 mg trdo kapsulo

S palcem ali kazalcem pretrgajte folijo, ki pokriva kapsulo, in kapsulo potisnite ven.

Odstranjevanje pretisnega omota/zgibanke iz ovoja za 84 mg trdo kapsulo

Med pritiskanjem s palcem in kazalcem skupaj na eni strani ovoja (1) nežno povlecite pretisni omot/zgibanko navzven, da odprete ovoj (2).



Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cerdelga, kot bi smeli

Če ste vzeli večje število kapsul kot predpisano, se takoj posvetujte z zdravnikom. Pri vas se lahko pojavi omotica, ki jo zaznamujejo neravnovesje, počasen krvni utrip, slabost, bruhanje in vrtoglavica.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Cerdelga

Naslednjo kapsulo vzemite ob istem času, kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Cerdelga

Zdravila Cerdelga ne prenehajte jemati, ne da bi se pred tem pogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- omotica
- sprememba okusa (disgevizija)
- palpitacije
- draženje grla
- kašelj
- zgaga (dispepsija)
- bolečine v želodcu (bolečine v zgornjem abdominalnem delu)
- diareja
- občutek slabosti (navzea)
- zaprtost
- bolečine v trebuhu (abdominalne bolečine)
- refluks (gastroezofagealna refluksna bolezen)
- vetrovi (abdominalno napenjanje)
- vnetje želodca (gastritis)
- težave s požiranjem (disfagija)
- bruhanje
- suha usta
- vetrovi (flatulenca)
- suha koža
- izpuščaji (urtikarija)
- bolečine v sklepih (artralgija)
- bolečine v rokah, nogah ali v križu
- utrujenost.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cerdelga

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, ovoju in pretisnem omotu/zgibanki poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cerdelga

- Učinkovina je eliglustat (v obliki tartrata).

Cerdelga 21 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 21 mg eliglustata.

Druge sestavine zdravila so:

- v kapsuli: mikrokristalna celuloza (E460), laktoza monohidrat (glejte poglavje 2, odstavek »Zdravilo Cerdelga vsebuje laktozo«), hipromeloza 15 mPaS, 2910 in glicerildibehenat.
- v ovoju kapsule: želatina (E441), kalijev aluminijev silikat (E555), titanov dioksid (E171).
- v tiskarski barvi: šelak, črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520) in raztopina amonijaka, koncentrirana (E527).

Cerdelga 84 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 84 mg eliglustata.

- Druge sestavine zdravila so:

- v kapsuli: mikrokristalna celuloza (E460), laktoza monohidrat (glejte poglavje 2, odstavek »Zdravilo Cerdelga vsebuje laktozo«), hipromeloza in glicerildibehenat.
- v ovoju kapsule: želatina (E441), kalijev aluminijev silikat (E555), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in indigotin (E132).
- v tiskarski barvi: šelak, črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520) in raztopina amonijaka, koncentrirana (E527).

Izgled zdravila Cerdelga in vsebina pakiranja

Cerdelga 21 mg trde kapsule

Kapsule zdravila Cerdelga 21 mg imajo neprosojen, biserno bel pokrovček in neprosojno, biserno belo telo, na katerem je natisnjena oznaka »GZ04« v črni barvi.

Štirje pretisni omoti po 14 kapsul, skupaj 56 trdih kapsul.

Cerdelga 84 mg trde kapsule

Kapsule zdravila Cerdelga 84 mg imajo neprosojen, biserno modrozelen pokrovček in neprosojno, biserno belo telo, na katerem je natisnjena oznaka »GZ02« v črni barvi.

Škatla s 14 trdimi kapsulami v 1 zgibanki, s 56 trdimi kapsulami v 4 zgibankah s po 14 kapsulami v vsakem pretisnem omotu ali s 196 trdimi kapsulami v 14 zgibankah s po 14 kapsulami v vsakem pretisnem omotu.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

Proizvajalec

Cerdelga 21 mg trda kapsula
Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francija

Cerdelga 84 mg trda kapsula
Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Francija

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

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

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

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

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.