

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8

1. NÁZOV LIEKU

Cerdelga 84 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 84,4 mg eliglustatu (vo forme tartrátu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 106 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Kapsula s perleťovou modrozelenou nepriehľadnou vrchnou časťou a perleťovo bielou nepriehľadnou spodnou časťou potlačená slovom „GZ02“ čiernej farby na spodnej časti kapsuly. Veľkosť kapsuly je „veľkosť 2“ (rozmery 18,0 x 6,4 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cerdelga je indikovaná na dlhodobú liečbu dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 (Gaucher disease type 1, GD1), ktorí sú pomalí metabolizéri (poor metabolisers, PM), strední metabolizéri (intermediate metabolisers, IM) alebo extenzívni metabolizéri (extensive metabolisers, EM) CYP2D6.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Cerdelgou má začať lekár, ktorý je oboznámený s liečbou Gaucherovej choroby a má byť pod jeho dozorom.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 84 mg eliglustatu dvakrát denne u stredných metabolizérov (IM) CYP2D6 a u extenzívnych metabolizérov (EM) CYP2D6. Odporúčaná dávka je 84 mg eliglustatu jedenkrát denne u pomalých metabolizérov (PM) CYP2D6.

Vynechaná dávka

Ak je dávka vynechaná, predpísaná dávka sa má užiť v stanovenom čase nasledujúcej dávky, nasledujúca dávka nemá byť zdvojnásobená.

Osobitné skupiny pacientov

Ultrarýchli metabolizéri (URMs) a nevymedzení metabolizéri

Eliglustat sa nemá používať u pacientov, ktorí sú ultrarýchli (URMs) alebo nevymedzení metabolizéri

CYP2D6 (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Eliglustat je kontraindikovaný u CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) so závažnou (trieda C Child-Pughovej klasifikácie) poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

Eliglustat sa neodporúča u CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B Child-Pughovej klasifikácie) (pozri časti 4.4 a 5.2).

U CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A Child-Pughovej klasifikácie) sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania a odporúčaná dávka je 84 mg eliglustatu dvakrát denne.

U stredných metabolizérov CYP2D6 (IM) alebo u pomalých metabolizérov (PM) s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene sa eliglustat neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Eliglustat je kontraindikovaný u CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí užívajú silný alebo stredne silný CYP2D6 inhibítor (pozri časť 4.3 a 5.2).

U CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) s miernou poruchou funkcie pečene, ktorí užívajú slabý CYP2D6 inhibítor alebo silný, stredne silný alebo slabý CYP3A inhibítor sa má zväziť 84 mg dávka eliglustatu jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky a odporúčaná dávka je 84 mg eliglustatu dvakrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2).

U CYP2D6 extenzívnych metabolizérov s konečným štádiom ochorenia obličiek (end stage renal disease, ESRD) sa eliglustat neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

U CYP2D6 stredných metabolizérov (IM) alebo u pomalých metabolizérov (PM) s miernou, strednou závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek alebo ESRD sa eliglustat neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší ľudia

K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti s liečbou starších ľudí s eliglustatom. Údaje naznačujú, že úprava dávkovania sa nepovažuje za potrebnú (pozri časti 5.1 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Cerdelgy u detí a dospievajúcich do 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Cerdelga sa má užívať perorálne. Kapsuly sa majú užívať vcelku, pokiaľ možno s vodou a nemajú byť drvené, rozpúšťané alebo otvárané.

Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Treba sa vyhýbať konzumácii grapefruitu alebo grapefruitového džúsu (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti, ktorí sú strední (IM) alebo extenzívni metabolizéri (EM) CYP2D6 užívajúci silný alebo

stredne silný inhibítor CYP2D6 súbežne so silným alebo stredne silným inhibítorom CYP3A a pacienti, ktorí sú pomalí metabolizéri (PM) CYP2D6 užívajúci silný inhibítor CYP3A. Použitie Cerdelgy v týchto podmienkach spôsobuje výrazne zvýšené koncentrácie eliglustatu v plazme (pozri časť 4.4 a 4.5).

Vzhľadom na významné zvýšenie plazmatických koncentrácií eliglustatu, Cerdelga je kontraindikovaná u CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) so závažnou poruchou funkcie pečene a u CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí užívajú silný alebo stredne silný CYP2D6 inhibítor (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Začiatok liečby: Genotypizácia CYP2D6

Pred začatím liečby Cerdelgou majú byť pacienti genotypizovaní na CYP2D6, aby sa stanovil štatút metabolizéra CYP2D6 (pozri časť 4.2, Osobitné skupiny pacientov).

Liekové interakcie

Cerdelga je kontraindikovaná u pacientov, ktorí sú strední (IM) alebo extenzívni metabolizéri (EM) CYP2D6 užívajúci silný alebo stredne silný inhibítor CYP2D6 súbežne so silným alebo stredne silným inhibítorom CYP3A a u pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri (PM) CYP2D6 užívajúci silný inhibítor CYP3A (pozri časť 4.3).

Informácie o používaní eliglustatu s jedným silným alebo stredne silným inhibítorom CYP2D6 alebo CYP3A nájdete v časti 4.5.

Používanie eliglustatu so silným induktorom CYP3A výrazne znižuje expozíciu na eliglustat, čo môže znížiť terapeutický účinok eliglustatu, preto sa súbežné podávanie neodporúča (pozri časť 4.5).

Pacienti s existujúcou srdcovou poruchou

Používanie eliglustatu u pacientov s existujúcou srdcovou poruchou nebolo počas klinických skúšaní skúmané. Keďže sa predpokladá, že eliglustat môže spôsobovať mierne zvýšenie intervalov EKG pri výrazne zvýšených koncentráciách v plazme, má sa vyhnúť používaniu eliglustatu u pacientov so srdcovými ochoreniami (kongestívne zlyhanie srdca, nedávny akútny infarkt myokardu, bradykardia, srdcové bloky, ventrikulárna arytmia), so syndrómom dlhého QT intervalu a v kombinácii s triedou IA (napr. chynidín), a triedou III (napr. amiodarón, sotalol) antiarytmických liekov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U extenzívnych metabolizérov CYP2D6 (EM) so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené údaje. Použitie eliglustatu u týchto pacientov sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

U CYP2D6 stredných metabolizérov (IM) alebo u pomalých metabolizérov (PM) s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo iba obmedzené údaje. Použitie eliglustatu u týchto pacientov sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Súbežné používanie eliglustatu s CYP2D6 alebo CYP3A4 inhibítormi u extenzívnych metabolizérov (EM) CYP2D6 s miernou poruchou funkcie pečene môže vyústiť do ďalšieho zvýšenia plazmatických koncentrácií eliglustatu s rozsahom účinku závisiacom od inhibovaného enzýmu a potencie inhibítora. U CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) s miernou poruchou funkcie pečene, ktorí užívajú slabý alebo silný CYP2D6 inhibítor, mierny alebo slabý CYP3A inhibítor je potrebné zvážiť dávku eliglustatu 84 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

K dispozícii nie sú žiadne údaje alebo iba obmedzené údaje o CYP2D6 extenzívnych metabolizéroch (EM), stredných metabolizéroch (IM) alebo pomalých metabolizéroch (PM) s ESRD a u CYP2D6 stredných metabolizéroch (IM) alebo pomalých metabolizéroch (PM) s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek; použitie eliglustatu u týchto pacientov sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Sledovanie klinickej odpovede

U niektorých pacientov bez predchádzajúcej liečby sa po 9 mesiacoch liečby preukázalo menej než 20%-né zmenšenie objemu sleziny (nedostatočné výsledky) (pozri časť 5.1). Pre týchto pacientov sa má zvážiť sledovanie vzhľadom na ďalšie zlepšenie alebo alternatívna forma liečby.

U pacientov so stabilizovaným ochorením, ktorí prešli z enzýmovej substitučnej liečby na eliglustat, sa má kvôli progresii ochorenia vykonávať monitoring (napr. po 6 mesiacoch s pravidelným následným sledovaním) všetkých oblastí ochorenia, aby sa zhodnotila stabilita ochorenia. Opätovné nasadenie enzýmovej substitučnej liečby alebo alternatívna forma liečby sa má zvážiť u individuálnych pacientov, ktorí majú nedostatočnú odpoveď.

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Eliglustat je metabolizovaný primárne cytochrómom CYP2D6 a v menšom rozsahu cytochrómom CYP3A4. Súbežné podávanie látok, ktoré ovplyvňujú aktivitu cytochrómov CYP2D6 a CYP3A4 môže pozmeniť koncentrácie eliglustatu v plazme. Eliglustat je inhibítor P-gp a CYP2D6 *in vitro*, preto súbežné podávanie eliglustatu so substrátom P-gp alebo CYP2D6 môže zvýšiť koncentrácie týchto látok v plazme.

Zoznam látok v časti 4.5 nie je kompletným zoznamom a vyžaduje sa, aby kvôli potenciálnej liekovej interakcii s eliglustatom vzal lekár, ktorý predpisuje liek, do úvahy SPC všetkých iných liekov, ktorých výdaj je viazaný na predpis.

Látky, ktoré môžu zvýšiť expozíciu eliglustatu

Cerdelga je kontraindikovaná u pacientov, ktorí sú strední (IM) alebo extenzívni metabolizéri (EM) CYP2D6 užívajúci silný alebo stredne silný inhibítor CYP2D6 súbežne so silným alebo stredne silným inhibítorom CYP3A a u pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri (PM) CYP2D6 užívajúci silný inhibítor CYP3A (pozri časť 4.3). Používanie Cerdelgy za týchto podmienok môže spôsobiť výrazné zvýšenie koncentrácií eliglustatu v plazme.

Inhibítory CYP2D6

U stredných (IM) a extenzívnych metabolizéroch (EM):

Súbežné podávanie opakovaných dávok eliglustatu 84 mg dvakrát denne iným ako pomalým metabolizérom s opakovanými dávkami paroxetínu 30 mg (silný inhibítor CYP2D6) jedenkrát denne spôsobilo 7,3 -násobné zvýšenie hodnôt C_{max} eliglustatu a 8,9-násobné zvýšenie hodnôt AUC_{0-12} . Má sa zvážiť dávka eliglustatu 84 mg jedenkrát denne, keď sa silný inhibítor CYP2D6 (napr. paroxetín, fluoxetín, chinidín, bupropion) používa súbežne u IM a EM.

Pri dávke eliglustatu 84 mg dvakrát denne iným ako pomalým metabolizérom sa predpokladá, že súbežné používanie stredne silných inhibítorov CYP2D6 (napr. duloxetín, terbinafín, moklobemid, mirabegron, cinakalcet, dronedarón) zvýši expozíciu eliglustatu približne až 4-násobne. Stredne silné inhibítory CYP2D6 sa majú používať s opatrnosťou u IM a EM.

U extenzívnych metabolizérov (EM) s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene: pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4.

U extenzívnych metabolizérov (EM) so závažnou poruchou funkcie pečene: pozri časti 4.2 a 4.3.

Inhibítory CYP3A

U stredných (IM) a extenzívnych metabolizéroch (EM):

Súbežné podávanie opakovaných dávok eliglustatu 84 mg dvakrát denne iným ako pomalým metabolizérom, s opakovanými dávkami ketokonazolu 400 mg (silný inhibítor CYP3A) jedenkrát denne spôsobilo 3,8-násobné zvýšenie hodnôt C_{max} eliglustatu a 4,3-násobné zvýšenie hodnôt AUC_{0-12} . Podobné účinky sa očakávajú s inými silnými inhibítormi CYP3A (napr. klaritromycín, ketokonazol, itrakonazol, kobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir, tipranavir, pozakonazol, vorikonazol, telitromycín, konivaptan, boceprevir). Silné inhibítory CYP3A sa majú používať s opatnosťou u IM a EM.

Pri dávke eliglustatu 84 mg dvakrát denne iným ako pomalým metabolizérom sa predpokladá, že súbežné použitie stredne silných inhibítorov CYP3A (napr. erytromycín, ciprofloxacín, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidín) zvýši expozíciu eliglustatu približne až 3-násobne. Stredne silné inhibítory CYP3A sa majú používať s opatnosťou u IM a EM.

U extenzívnych metabolizérov (EM) s miernou poruchou funkcie pečene: pozri časti 4.2 a 4.4.

U extenzívnych metabolizérov (EM) so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene: pozri časti 4.2 a 4.3.

U pomalých metabolizéroch (PM):

Pri 84 mg dávkovaní eliglustatu jedenkrát denne u pomalých metabolizéroch sa predpokladá, že súbežné používanie silných CYP3A inhibítorov (napr. ketokonazol, klaritromycín, itrakonazol, kobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir, tipranavir, pozakonazol, vorikonazol, telitromycín, konivaptan, boceprevir) zvýši hodnoty C_{max} eliglustatu 4,3-násobne a hodnoty AUC_{0-24} eliglustatu 6,2-násobne. Použitie silných inhibítorov CYP3A je u PM kontraindikované.

Pri 84 mg dávkovaní eliglustatu jedenkrát denne u pomalých metabolizéroch sa predpokladá, že súbežné používanie stredne silných CYP3A inhibítorov (napr. erytromycín, ciprofloxacín, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidín) zvýši hodnoty C_{max} eliglustatu 2,4-násobne a hodnoty AUC_{0-24} eliglustatu 3,0-násobne. Použitie stredne silných inhibítorov CYP3A s eliglustatom sa u PM neodporúča.

Pri slabých CYP3A inhibítormi (napr. amlodipín, cilostazol, fluvoxamín, *Hydrastis canadensis*, izoniazid, ranitidín, ranolazín) je u PM potrebná opatnosť.

Inhibítory CYP2D6 používané súčasne s CYP3A inhibítormi

U stredných (IM) a extenzívnych metabolizéroch (EM):

Pri 84 mg dávkovaní eliglustatu dvakrát denne u pomalých metabolizérov sa predpokladá, že súbežné používanie silných alebo stredne silných CYP2D6 inhibítorov a silných alebo stredne silných CYP3A inhibítorov zvýši hodnoty C_{max} eliglustatu až 17-násobne a hodnoty AUC_{0-12} eliglustatu 25-násobne. Použitie silného alebo stredne silného inhibítora CYP2D6 súbežne so silným alebo stredne silným CYP3A inhibítormi je u IM a EM kontraindikované.

Grapefruitové produkty obsahujú jednu alebo viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A a môžu tak zvýšiť koncentrácie eliglustatu v plazme. Je potrebné vyhýbať sa konzumácii grapefruitu alebo grapefruitového džúsu.

Látky, ktoré môžu znížiť expozíciu eliglustatu

Silné induktory CYP3A

Súbežné podávanie opakovaných dávok eliglustatu 127 mg dvakrát denne iným ako pomalým metabolizérom s opakovanými dávkami rifampicínu 600 mg (silný induktor CYP3A ako efluxný transportér P-gp) jedenkrát denne spôsobilo približne 85 % zníženie expozície eliglustatu. Súbežné podávanie opakovaných dávok eliglustatu 84 mg dvakrát denne pomalým metabolizérom s opakovanými dávkami rifampicínu 600 mg jedenkrát denne spôsobilo približne 95 % zníženie expozície eliglustatu. Používanie silného induktora CYP3A (napr. rifampicín, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifabutín a ľubovník bodkovaný) s eliglustatom sa neodporúča u IM, EM ani u PM.

Látky, ktorých expozícia môže byť zvýšená eliglustatom

Substráty P-gp

Súbežné podávanie dávok eliglustatu 127 mg dvakrát denne s jednou dávkou digoxínu 0,25 mg (substrát P-gp) spôsobilo 1,7 - násobné zvýšenie hodnôt C_{max} digoxínu a 1,5 – násobné zvýšenie hodnôt AUC_{last} . Môže byť potrebné použitie nižších dávok látok, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. digoxín, kolchicín, dabigatran, fenytoín, pravastatín).

Substráty CYP2D6

Súbežné podávanie opakovaných dávok eliglustatu 127 mg dvakrát denne s jednou dávkou metoprololu 50 mg (substrát CYP2D6) spôsobilo 1,5 - násobné zvýšenie hodnôt C_{max} metoprololu a 2,1 – násobné zvýšenie hodnôt AUC. Môžu byť potrebné nižšie dávky liekov, ktoré sú substrátmi CYP2D6. K týmto liekom patria niektoré antidepresíva (tricyklické antidepresíva, napr. nortriptylín, amitriptylín, imipramín a dezipramín), fenotiazíny, dextrometorfán a atomoxetín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití eliglustatu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Cerdelgy počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eliglustat alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie eliglustatu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušit liečbu Cerdelgou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

U potkanov boli pozorované účinky na semenníky a reverzibilnú inhibíciu spermatogenézy (pozri časť 5.3). Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cerdelga nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový profil nežiaducich reakcií na Cerdelgu je založený na 1400 paciento-rokoch vystavených liečbe a zhromaždených výsledkoch z obdobia primárnych analýz a predĺženého obdobia dvoch pilotných štúdií fázy 3 (ENGAGE a ENCORE), jednej 8-ročnej dlhodobej štúdií fázy 2 (štúdia 304) a jednej podpornej štúdií fázy 3b (EDGE). V týchto štyroch štúdiách celkovo 393 pacientov vo veku od 16 do 75 rokov užívalo eliglustat s mediánom trvania 3,5 roka (až do 9,3 roka).

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou na Cerdelgu je dyspepsia, približne u 6 % pacientov z klinických skúšaní.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie ([veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)). Nežiaduce reakcie z údajov z dlhodobých klinických skúšaní hlásené u najmenej 4 pacientov sú uvedené v tabuľke 1. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy*, závrat*, dysgeúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Podráždenie hrdla, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Dyspepsia, bolesť hornej časti brucha*, hnačka*, nauzea, zápcha, bolesť brucha*, gastroezofagálny reflux, plynatosť*, gastritída, dysfágia, vracanie*, sucho v ústach, nadúvanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Suchá pokožka, urtikária*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, bolesť končatín*, bolesť chrbta*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava

* Výskyt nežiaducej reakcie bol rovnaký alebo vyšší u placebo ako u Cerdelgy v placebom kontrolovanej pivotnej štúdií.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Najvyššie koncentrácie eliglustatu v plazme pozorované do dnešného dňa boli v I. fáze eskalačnej štúdie s 1 jednorazovou dávkou na zdravých účastníkoch, na účastníkoch, ktorí užívali dávku ekvivalentnú približne 21-násobku odporúčanej dávky pre pacientov s GD1. V čase najvyššej koncentrácie v plazme (59-násobne vyššia ako normálne terapeutické podmienky), došlo u účastníkov k závratom poznačeným nerovnováhou, hypotenziou, bradykardiou, nevoľnosťou a vracaním.

V prípade akútneho predávkovania majú byť pacienti starostlivo monitorovaní a má im byť poskytnutá symptomatická liečba a podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX10.

Mechanizmus účinku

Eliglustat je účinný a špecifický inhibítor glukozylceramid syntázy, ktorý účinkuje ako terapia redukujúca substrát (substrate reduction therapy, SRT) pre enzým GD1. SRT znižuje syntézu dôležitého substrátu glukozylceramidu (GL-1), čím vyrovnáva znížený katabolizmus u pacientov s GD1 a tým zabráňuje akumulácii glukozylceramidu a zmiernuje klinické prejavy ochorenia.

Farmakodynamické účinky

V klinických skúšaní na pacientoch s GD1 bez predchádzajúcej liečby boli hladiny GL-1 v plazme zvýšené u väčšiny týchto pacientov a znížené po liečbe Cerdelgou. Okrem toho, v klinických skúšaní na pacientoch s GD1 stabilizovaných enzýmovou substituálnou liečbou (enzyme replacement therapy, ERT) (napr. pacienti, ktorí už dosiahli terapeutické ciele s ERT pred začatím liečby Cerdelgou), boli hladiny GL-1 v plazme normálne u väčšiny pacientov a znížené po liečbe Cerdelgou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Odporúčané dávkovacie režimy (pozri časť 4.2) sú založené buď na PK/PD modelovaní údajov z režimov so znižovaním dávky použitých v klinických skúšaní pre IM a EM alebo na PK údajoch, ktoré vychádzajú z fyziologických údajov pre PM.

Pivná štúdia lieku Cerdelga u pacientov bez predchádzajúcej liečby GD1 – štúdia 02507 (ENGAGE)
Štúdia 02507 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrická klinická štúdia u 40 pacientov s GD1. V skupine s Cerdelgou užívali 3 pacienti (15%) úvodnú dávku 42 mg eliglustatu dvakrát denne počas 9-mesačného obdobia primárnej analýzy a 17 pacientov (85%) užívalo dávku, ktorá sa zvyšovala až do 84 mg, dvakrát denne na základe plazmatických koncentrácií.

Tabuľka 2: Zmena od úvodnej hodnoty po 9. mesiaci (obdobie primárnej analýzy) u pacientov s GD1 bez predchádzajúcej liečby, ktorí užívali liek Cerdelga v štúdiu 02507

	Placebo* (n = 20) ^a	Cerdelga (n = 20) ^a	Rozdiel (Cerdelga – Placebo) (95% CI)	p hodnota ^b
Percentuálna zmena v objeme sleziny MN (%) (primárny koncový bod)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
Absolútna zmena v hladine hemoglobínu (g/dl) (sekundárny koncový bod)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
Percentuálna zmena v objeme pečene MN (%) (sekundárny koncový bod)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Percentuálna zmena v počte krvných doštičiek (%) (sekundárny koncový bod)	-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001

MN = násobok normálu (Multiples of Normal), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval)

^a Úvodná hodnota priemerného objemu sleziny bola 12,5 v skupine s placebom a 13,9 MN v skupine s Cerdelgou a priemerné objemy pečene boli 1,4 MN u oboch skupín. Priemerné hladiny hemoglobínu boli 12,8 g/dl v skupine s placebom a 12,1 g/dl v skupine s Cerdelgou, a priemerný počet krvných doštičiek bol $78,5 \times 10^9/l$ v skupine s placebom a $75,1 \times 10^9/l$ v skupine s Cerdelgou.

^b Odhady a p-hodnoty sú založené na modeli ANCOVA

*Všetci pacienti, ktorí po 9 mesiacoch prešli na liečbu Cerdelgou.

Počas otvoreného obdobia dlhodobej liečby s Cerdelgou (predĺžená fáza), všetci pacienti s úplnými údajmi, ktorí pokračovali v užívaní Cerdelgy, preukazovali ďalšie zlepšenie počas celého obdobia predĺženej fázy. Výsledky (zmena oproti východiskovým hodnotám) po 18 mesiacoch, 30 mesiacoch a 4,5 rokoch expozície Cerdelgy pre nasledovné koncové ukazovatele boli: absolútna zmena v hladine hemoglobínu (g/dl) 1,1 (1,03) [n = 39], 1,4 (0,93) [n = 35], a 1,4 (1,31) [n = 12]; priemerné zvýšenie počtu krvných doštičiek (mm³) 58,5 % (40,57 %) [n = 39], 74,6 % (49,57 %) [n = 35], a 86,8 % (54,20 %) [n = 12]; priemerné zmenšenie objemu sleziny (MN) 46,5 % (9,75 %) [n = 38], 54,2 % (9,51 %) [n = 32], a 65,6 % (7,43 %) [n = 13]; a priemerné zmenšenie objemu pečene (MN) 13,7 % (10,65 %) [n = 38], 18,5 % (11,22 %) [n = 32], a 23,4 % (10,59 %) [n = 13].

Dlhodobé klinické výsledky u pacientov s GD1 bez predchádzajúcej liečby – štúdia 304.

Štúdia 304 bola otvorená, multicentrická štúdia s jedným ramenom lieku Cerdelga u 26 pacientov. Devätnásť pacientov ukončilo 4 roky liečby. Pätnásť z týchto pacientov (79 %) užívalo zvyšujúcu sa dávku až do 84 mg eliglustatu dvakrát denne, 4 pacienti (21 %) pokračovali v užívaní 42 mg dvakrát denne.

8 ročnú liečbu dokončili osemnásť pacientov. Jednému pacientovi (6 %) sa naďalej zvyšovala dávka na 127 mg dvakrát denne. Štrnásť (78 %) pokračovali s 84 mg Cerdelgy dvakrát denne. Traja (17 %) pacienti pokračovali užívaním 42 mg dvakrát denne. V 8. roku bol hodnotený koncový bod účinnosti u šestnástich pacientov.

Cerdelga preukázala trvalé zlepšenie v objeme orgánov a v hematologických parametroch počas 8-ročného obdobia liečby (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3: Zmena od úvodnej hodnoty po 8. rok v štúdiu 304

	N	Pôvodná hodnota (priemerná)	Zmena od pôvodnej hodnoty (priemernej)	Štandardná odchýlka
Objem sleziny (MN)	15	17,34	-67,9 %	17,11
Hladina hemoglobínu (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Objem pečene (MN)	15	1,60	-31,0 %	13,51
Počet krvných doštičiek (x10 ⁹ /l)	16	67,53	109,8 %	114,73

MN = násobok normálu

Pivotná štúdia lieku Cerdelga u pacientov s GD1, ktorí boli presunutí zo štúdie ERT 02607 (ENCORE)

Štúdia 02607 bola randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná, multicentrická klinická štúdia bez potvrdzovania inferiority u 159 pacientov, ktorí boli v predchádzajúcom období stabilizovaní s ERT. V skupine s Cerdelgou užívalo 34 pacientov (32 %) zvyšujúcu sa dávku až po 84 mg dvakrát denne a 51 (48 %) až po 127 mg dvakrát denne počas 12-mesačného obdobia primárnej analýzy a 21 pacientov (20 %) pokračovalo v užívaní 42 mg dvakrát denne.

Na základe súhrnných údajov zo všetkých testovaných dávok v tejto štúdiu, Cerdelga vyhovela kritériám v tejto štúdiu tak, že je možné prehlásiť, že je pri udržiavaní stability pacienta neinferiorna k Cerezemu (imiglucérazu). Po 12 mesiacoch liečby bolo percento pacientov, ktorí splnili primárny združený koncový bod (zložený zo všetkých štyroch komponentov uvedených v tabuľke 4), 84,8 % [95% interval spoľahlivosti 76,2% - 91,3%] pre skupinu Cerdelga v porovnaní s 93,6 % [95% interval spoľahlivosti 82,5% - 98,7 %] pre skupinu Cerezemu. Z pacientov, ktorí nespĺnili kritérium stability pre individuálne komponenty, 12 z 15 pacientov užívajúcich Cerdelgu a 3 z 3 pacientov užívajúcich Cerezemu si zachovali terapeutické ciele pre GD1.

Medzi skupinami neboli klinicky významné rozdiely pre žiadny zo štyroch individuálnych parametrov ochorenia (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4: Zmeny od úvodnej hodnoty po 12. mesiac (obdobie primárnej analýzy) u pacientov s GD1 presunutých na liečbu s Cerdelgou v štúdiu 02607

	Cerezyme (N = 47)** Priemer [95 % CI]	Cerdelga (N = 99) Priemer [95 % CI]
Objem sleziny		
Percento pacientov so stabilným objemom sleziny* ^a	100%	95,8%
Percentuálna zmena v objeme sleziny MN (%) [*]	-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
Hladina hemoglobínu		
Percento pacientov so stabilnou hladinou hemoglobínu ^a	100 %	94,9 %
Absolútna zmena v hladine hemoglobínu (g/dl)	0,038 [-0,16, 0,23]	-0,21 [-0,35, -0,07]
Objem pečene		
Percento pacientov so stabilným objemom pečene ^a	93,6 %	96,0 %
Percentuálna zmena v objeme pečene MN (%)	3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
Počet krvných doštičiek		
Percento pacientov so stabilným počtom krvných doštičiek ^a	100 %	92,9 %
Percentuálna zmena v počte krvných doštičiek (%)	2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

MN = násobok normálu, CI = interval spoľahlivosti

* Nezahŕňa pacientov s celkovou splenektómiou.

**Všetci pacienti, ktorí prešli na liečbu Cerdelgou po 52 týždňoch

^a Kritériá stability založené na zmenách medzi úvodnou hodnotou a 12. mesiacom: zníženie hladiny hemoglobínu $\leq 1,5$ g/dl, zníženie počtu krvných doštičiek ≤ 25 %, zvýšenie objemu pečene ≤ 20 % a zvýšenie objemu sleziny ≤ 25 %.

Počet všetkých pacientov (N) = v populácii podľa protokolu

Počas otvoreného obdobia dlhodobej liečby Cerdelgou (predĺžená fáza) bolo percento pacientov s úplnými údajmi, ktorí spĺňali zložený koncový bod stability, udržané na 84,6 % (n = 136) po 2 rokoch, 84,4 % (n = 109) po 3 rokoch a 91,1 % (n = 45) po 4 rokoch. Väčšina prerušení predĺženej fázy bola v dôsledku prechodu na komerčný produkt od 3. roku. Individuálne parametre ochorenia objemu sleziny, objemu pečene, hladín hemoglobínu a počtu krvných doštičiek zostali stabilné počas 4 rokov (pozri Tabuľku 5).

Tabuľka 5: Zmeny od 12. mesiaca (obdobie primárnej analýzy) do 48. mesiaca u pacientov s GD1 v období dlhodobej liečby Cerdelgou v štúdiu 02607

	2. rok		3. rok		4. rok	
	Cerezyme /Cerdelga ^a Priemer [95% CI]	Cerdelga ^b Priemer [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Priemer [95% CI]	Cerdelga ^b Priemer [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Priemer [95% CI]	Cerdelga ^b Priemer [95% CI]
Pacienti na začiatku roka (N)	51	101	46	98	42	96
Pacienti na konci roka (N)	46	98	42	96	21	44
Pacienti s dostupnými údajmi (N)	39	97	16	93	3	42
Objem sleziny						

Pacienti so stabilným objemom sleziny (%)*	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]
Zmena v objeme sleziny 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]
Hladina hemoglobínu						
Pacienti so stabilnou hladinou hemoglobínu (%)	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]
Zmena v hladine hemoglobínu oproti východiskovej hodnote (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]
Objem pečene						
Pacienti so stabilným objemom pečene (%)	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]
Zmena v objeme pečene oproti východiskovej hodnote 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]
Počet krvných doštičiek						
Pacienti so stabilným počtom krvných doštičiek (%)	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]
Zmena v počte krvných doštičiek (%)	-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]
Zložený koncový bod stability						
Pacienti, ktorí sú stabilní na Cerdelge (%)	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 = násobok normálu (multiples of normal) , CI = interval spoľahlivosti (confidence interval)

* Vylúčení pacienti s celkovou splenektómiou.

a Cerezyme/Cerdelge – Pôvodne randomizovaní na Cerezyme

b Cerdelge – Pôvodne randomizovaní na Cerdelge

Klinické skúsenosti u pomalých metabolizérov (PM) CYP2D6 a ultrarýchlych metabolizérov (URM)

Existujú iba obmedzené skúsenosti s liečbou Cerdelgou pacientov, ktorí sú PM alebo URM.

V obdobiach primárnej analýzy troch klinických štúdií bolo celkovo 5 PM a 5 URM liečených Cerdelgou. Všetci PM dostávali 42 mg eliglustatu dvakrát denne a štyria z nich (80%) mali adekvátnu klinickú odpoveď. Väčšina URMs (80%) dostávala stupňujúcu sa dávku až do 127 mg eliglustatu dvakrát denne, všetci z nich mali adekvátne klinické odpovede. Jeden URM, ktorý dostával 84 mg dvakrát denne nemal adekvátnu odpoveď.

Očakáva sa, že predpokladané vystavenia s 84 mg eliglustatu jedenkrát denne u pacientov, ktorí sú PM, sú podobné vystaveniam pozorovaným pri 84 mg eliglustatu dvakrát denne u stredných metabolizérov CYP2D6 (IM). Pacienti, ktorí sú URMs nemusia dosahovať adekvátne koncentrácie na dosiahnutie terapeutického účinku. Nemožno dať žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania pre URMs.

Účinky na patológiu skeletu

Po 9 mesiacoch liečby v štúdií 02507 infiltrácia kostnej drene Gaucherovými bunkami, stanovená celkovým skóre zaťaženia kostnej drene (Bone Marrow Burden, BMB) (hodnotené podľa MRI v lumbálnej časti chrbtice a stehennej kosti), u pacientov liečených Cerdelgou (n = 19) sa znížila

priemerne o 1,1 bodu v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (n = 20), u ktorých nenastala žiadna zmena. Päť Cerdelgou liečených pacientov (26 %) dosiahlo zníženie aspoň o 2 body v celkovom skóre BMB.

Po 18 a 30 mesiacoch liečby BMB skóre kleslo priemerne o 2,2 bodov (n = 18) a o 2,7 (n = 15) v uvedenom poradí u pacientov pôvodne randomizovaných na Cerdelgu, v porovnaní s priemerným poklesom o 1 bod (n = 20) a 0,8 (n = 16) u tých, ktorí boli pôvodne randomizovaní na placebo.

Po 18 mesiacoch liečby Cerdelgou v otvorenej predĺženej fáze sa priemerné (SD) T-skóre zaťaženia kostnej drene v lumbálnej časti chrbtice zvýšilo z -1,14 (1,0118) pri východiskovej hodnote (n = 34) na -0,918 (1,1601) (n = 33) v normálnom rozsahu. Po 30 mesiacoch sa T-skóre ešte zvýšilo na -0,722 (1,1250) (n = 27) a po 4,5 rokoch sa zvýšilo na -0,533 (0,8031) (n = 9).

Výsledky štúdie 304 indikujú, že kostrové zlepšenia sú zachované alebo sa zlepšujú počas minimálne 8 rokov liečby Cerdelgou.

V štúdiu 02607 boli T a Z skóre hustoty kostného minerálu lumbálnej časti chrbtice a stehennej kosti udržiavané v rámci normálneho rozsahu u pacientov liečených Cerdelgou počas 4 rokov.

Elektrokardiografické hodnotenie

Pri jednej dávke eliglustatu až do 675 mg nebol pozorovaný klinicky významný predlžujúci účinok na QTc.

QT interval korigovaný srdcovou frekvenciou pomocou Fridericiovej korekčnej metódy (QTcF) bol hodnotený v randomizovanej, placebo a aktívne (moxifloxacín 400 mg) kontrolovanej skríženej štúdiu s jednorazovou dávkou na 47 zdravých účastníkoch. V tomto skúšaní s preukázanou schopnosťou zistiť malé účinky bol horný limit jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti pre najväčší placebo upravený, úvodnou hodnotou korigovaný QTcF pod 10 ms, čo je prahová hranica pre regulačné obavy. Aj keď nedošlo k zjavnému účinku na tep, boli pozorované zvýšenia spojené s koncentráciou pre placebo korigovanú zmenu od úvodnej hodnoty v intervaloch PR, QRS a QTc. Na základe modelovania PK/PD sa očakáva, že koncentrácie eliglustatu v plazme 11- násobne vyššie ako predpokladaná hodnota C_{max} u ľudí budú spôsobovať priemerné (horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti) zvýšenie v intervaloch PR, QRS a QTcF o 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) a 12,3 (14,2) ms.

Starší ľudia

Do klinických skúšaní bol zaradený len obmedzený počet pacientov vo veku 65 rokov a starších. V profiloch účinnosti a bezpečnosti neboli zistené žiadne významné rozdiely medzi staršími a mladšími pacientmi.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Cerdelgou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre Gaucherovu chorobu typu 2 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Cerdelgou v podskupinách pediatrickej populácie vo veku od 24 mesiacov po menej ako 18 rokov pre Gaucherovu chorobu typu 1 a typu 3 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Medián času na dosiahnutie maximálnych koncentrácií v plazme bol v rozmedzí 1,5 až 6 hodín po užití dávky, s nízkou orálnou biodostupnosťou (< 5 %) kvôli výraznému predsystemovému (tzv. first-pass) metabolizmu. Eliglustat je substrát efluxného transportéra P-gp. Jedlo nemá klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku eliglustatu. Po opakovanej dávke eliglustatu 84 mg dvakrát denne iným

ako pomalým metabolizérom a jedenkrát denne pomalým metabolizérom bol stabilný stav dosiahnutý pri 4. dni s 3-násobným alebo nižším pomerom akumulácie.

Distribúcia

Eliglustat sa mierne viaže na proteíny ľudskej plazmy (76 až 83 %) a je distribuovaný najmä v plazme. Po intravenóznom podaní bol objem distribúcie 816 l, čo naznačuje širokú distribúciu do tkanív u ľudí. Neklinické štúdie ukázali širokú distribúciu eliglustatu do tkanív, vrátane kostnej drene.

Biotransformácia

Eliglustat je výrazne metabolizovaný s vysokým klírensom, hlavne pomocou CYP2D6 a v menšom rozsahu CYP3A4. Primárne metabolické dráhy eliglustatu zahŕňajú sekvenčnú oxidáciu oktanoylovej zložky, po ktorej nasleduje oxidácia 2,3-dihydro-1,4-benzodioxánovej časti alebo kombinácia týchto dvoch dráh, ktorých výsledkom je viac oxidačných metabolitov.

Eliminácia

Po perorálnom podaní sa väčšina podanej dávky vylučuje močom (41,8 %) a stolicou (51,4 %), najmä ako metabolity. Po intravenóznom podaní bol celkový telový klírens eliglustatu 86 l/hod. Po opakovaných perorálnych dávkach eliglustatu 84 mg dvakrát denne, je eliminačný polčas eliglustatu približne 4-7 hodín u iných ako pomalých metabolizérov (PM) a 9 hodín u PM.

Vlastnosti u špecifických skupín

Fenotyp CYP2D6

Farmakokinetické analýzy populácie ukazujú, že predpokladaný fenotyp CYP2D6 založený na genotypu je najdôležitejším faktorom, ktorý ovplyvňuje farmakokinetickú variabilitu. Osoby s predpokladaným fenotypom pomalého metabolizéra CYP2D6 (približne 5 až 10 % populácie) ukazujú vyššie koncentrácie eliglustatu, ako stredné alebo extenzívne metabolizéri CYP2D6.

Pohlavie, telesná hmotnosť, vek a rasa

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie mali pohlavie, telesná hmotnosť, vek a rasa obmedzený alebo žiadny vplyv na farmakokinetiku eliglustatu.

Porucha funkcie pečene:

Účinky miernej a strednej poruchy funkcie pečene boli hodnotené v jednodávkovej štúdii fázy 1. Po jednorazovej 84 mg dávke bolo C_{max} eliglustatu a AUC 1,2 a 1,2 krát vyššie u CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) s miernou poruchou funkcie pečene a 2,8 a 5,2 krát vyššie u CYP2D6 extenzívnych metabolizérov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými CYP2D6 extenzívnymi metabolizérmi (EM).

Po opakovaných 84 mg dávkach Cerdelgy dvakrát denne sa predpokladá 2,4 a 2,9 krát vyššie C_{max} a AUC₀₋₁₂ u CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) s miernou poruchou funkcie pečene a 6,4 a 8,9 krát vyššie u CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými CYP2D6 extenzívnymi metabolizérmi (EM).

Po opakovaných 84 mg dávkach Cerdelgy raz denne sa predpokladá 3,1 a 3,2 krát vyššie C_{max} a AUC₀₋₂₄ u CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými CYP2D6 extenzívnymi metabolizérmi (EM) užívajúcimi Cerdelgu 84 mg dvakrát denne (pozri časti 4.2 a 4.4).

U CYP2D6 stredných metabolizérov (IM) a u pomalých metabolizérov (PM) s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nemožno predpokladať rovnovážny stav expozície PK, vzhľadom na obmedzené údaje alebo žiadne údaje o jednorazovej dávke. Vplyv závažnej poruchy funkcie pečene nebol skúmaný u žiadnych jedincov, bez ohľadu na CYP2D6 fenotyp (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek bol hodnotený v jednodávkovej štúdií fázy 1. Po jednej 84 mg dávke boli C_{max} a AUC podobné u CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) so závažnou poruchou funkcie obličiek a u zdravých CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM).

U pacientov s ESRD a u CYP2D6 stredných metabolizérov (IM) alebo pomalých metabolizérov (PM) so závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne údaje alebo len obmedzené (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hlavné cieľové orgány pre eliglustat v toxikologických štúdiách sú zažívaci trakt, lymfatické orgány, pečeň len u potkanov a reprodukčný systém len u samcov potkanov. Účinky eliglustatu v toxikologických štúdiách boli reverzibilné a nepreukazovali dôkazy oneskorenej alebo opakovanej toxicity. Bezpečnostné hranice pre chronické štúdie potkanov a psov boli v rozsahu 8-násobku a 15-násobku pre celkovú plazmatickú expozíciu a 1 až 2-násobok pri neviazaných (voľná frakcia) plazmatických expozíciách.

Eliglustat nemal účinky na centrálny nervový systém (CNS) alebo respiračné funkcie. Kardiologické účinky závislé od koncentrácie boli pozorované v predklinických štúdiách: inhibícia ľudských kardiologických iónových kanálov, vrátane draslíka, sodíka a vápnika pri koncentráciách zodpovedajúcich ≥ 7 -násobku predpokladanej hodnoty C_{max} u ľudí, účinky sprostredkované sodíkovým iónovým kanálom v *ex vivo* elektrofyziologickej štúdií na Purkyňových vláknach psa (2-násobok predpokladanej hodnoty C_{max} v ľudskej neviazanej plazme) a zvýšenia v intervaloch QRS a PR v telemetrii psov a kardiologických kondukčných štúdiách psov v anestéze s účinkami pozorovaným pri koncentráciách zodpovedajúcich 14-násobku predpokladanej hodnoty C_{max} v ľudskej celkovej plazme alebo 2-násobku predpokladanej hodnoty C_{max} v ľudskej neviazanej plazme.

Eliglustat nebol mutagénny v štandardnej skupine testov genotoxicity a nepreukázal karcinogénny potenciál v štandardných životných biotestoch u myši a potkanov. Expozície v štúdiách karcinogenity boli približne 4-násobne vyššie u myši a 3-násobne vyššie u potkanov ako priemerná predpokladaná celková hodnota expozície eliglustatu v plazme alebo nižšie ako 1-násobok pri neviazanej expozícii v plazme.

U dospelých samcov potkanov neboli pozorované žiadne účinky na parametre spermií pri systémovo netoxických dávkach. Reverzibilná inhibícia spermatogenézy bola pozorovaná u potkanov pri 10-násobku predpokladanej expozície u ľudí na základe AUC pri systémovo toxickej dávke. V štúdiách toxicity s opakovanou dávkou na potkanoch bola pozorovaná degenerácia semenotvorného epitelu a segmentálna hypoplázia semenníkov pri 10-násobku predpokladanej expozície u ľudí na základe AUC.

Presun eliglustatu a jeho metabolitov placentou sa objavil u potkanov. 2 a 24 hodín po podaní dávky sa 0,034 % a 0,013 % stanovenej dávky zistilo vo fetálnom tkanive.

Pri toxických dávkach u gravidných samíc potkanov došlo v plodoch k zvýšenému výskytu rozšírených mozgových komôr, abnormálneho počtu rebier alebo bedrových stavcov a mnoho kostí malo slabú osifikáciu. Embryofetálny vývin u potkanov a zajacov nebol ovplyvnený do klinicky relevantnej expozície (na základe AUC).

Štúdia laktácie na potkanoch ukázala, že 0,23 % stanovenej dávky sa presunulo do mláďat počas 24 hodín po podaní dávky, čo naznačuje vylučovanie eliglustatu a/alebo súvisiaceho materiálu do materského mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
hypromelóza
glycerol dibehenát

Obal kapsuly

želatína
kremičitan draselnohlinitý (E555)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
indigotín (E132)

Tlač

šelak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol
hydroxid amónny 28 %
koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PETG/COC.PETG/PCTFE-hliníkový blister

Každý blister obsahuje 14 tvrdých kapsúl.
Každé balenie obsahuje 14, 56 alebo 196 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V., Paasheuwelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16 decembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSURs)**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Cerdelgy na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii schváliť obsah a štruktúru vzdelávacieho programu, vrátane mediálnej komunikácie, spôsobov distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu príslušnou národnou autoritou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí príručku pre lekára v každom členskom štáte, v ktorom sa Cerdelga predáva, určenú všetkým lekárom, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať Cerdelgu.

Príručka pre lekára má obsahovať nasledovné kľúčové body:

- Cerdelga je indikovaná na dlhodobú liečbu dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 (Gaucher disease type 1, GD1).
- Pred začatím liečby Cerdelgou majú byť pacienti genotypovaní na CYP2D6, aby sa určil status CYP2D6 metabolizéra. Cerdelga je indikovaná u pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri (poor metabolisers, PM), strední metabolizéri (intermediate metabolisers, IM) alebo extenzívni metabolizéri (extensive metabolisers, EM) CYP2D6.
- Odporúčaná dávka je 84 mg eliglustatu dvakrát denne u stredných metabolizérov (IM) CYP2D6 a u extenzívnych metabolizérov (EM) CYP2D6. Odporúčaná dávka je 84 mg eliglustatu jedenkrát denne u pomalých metabolizérov (PM) CYP2D6.
- Pacienti majú byť informovaní, že sa treba vyhýbať konzumácii grapefruitu alebo grapefruitového džúsu.
- Eliglustat je kontraindikovaný u pacientov, ktorí sú strední (IM) alebo extenzívni (EM) metabolizéri CYP2D6 užívajúci silný alebo stredne silný inhibitor CYP2D6 súbežne so silným alebo stredne silným inhibitorom CYP3A. Eliglustat je tiež kontraindikovaný u pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri (PM) CYP2D6 užívajúci silný inhibitor CYP3A. Použitie eliglustatu v týchto podmienkach spôsobuje výrazne zvýšené koncentrácie eliglustatu v plazme. To môže spôsobiť mierne zvýšenie intervalov PR, QRS a QTc.
- Používanie Cerdelgy so silným induktorom CYP3A výrazne znižuje expozíciu na eliglustat, čo môže znížiť terapeutický účinok eliglustatu, preto sa súbežné podávanie neodporúča. Použitie stredne silného CYP3A inhibítora s eliglustatom sa u PM neodporúča.
- Má sa zvážiť 84 mg dávka eliglustatu jedenkrát denne, keď sa silný CYP2D6 inhibitor používa súbežne u stredných metabolizérov (IM) a u extenzívnych metabolizérov (EM).
- Je potrebná opatrnosť so stredne silnými CYP2D6 inhibítormi u stredných metabolizérov (IM) a extenzívnych metabolizérov (EM). Opatrnosť je potrebná so silnými alebo stredne silnými CYP3A inhibítormi u stredných metabolizérov (IM) a extenzívnych metabolizérov (EM). Opatrnosť je potrebná u slabých CYP3A inhibítora a u pomalých metabolizérov (PM).
- Cerdelga je kontraindikovaná u CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) so závažnou poruchou funkcie pečene. U CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene užívajúcich silné alebo stredne silné CYP2D6 inhibitory je Cerdelga kontraindikovaná.
- U CYP2D6 extenzívnych metabolizérov (EM) s miernou poruchou funkcie pečene, ktorí užívajú slabý CYP2D6 inhibitor alebo silný, stredne silný alebo slabý CYP3A inhibitor sa má zvážiť 84 mg dávka eliglustatu jedenkrát denne.
- Cerdelga sa neodporúča u CYP2D6 stredných metabolizérov (IM) alebo pomalých metabolizérov (PM) s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí informačnú kartu pacienta v každom členskom štáte, v ktorom sa Cerdelga predáva, pre všetkých pacientov, ktorým je Cerdelga predpísaná.

Informačná karta pacienta má obsahovať nasledovné podstatné prvky:

Informácie pre zdravotníckych odborníkov:

- Tento pacient užíva eliglustat (Cerdelga) na liečbu Gaucherovej choroby typu 1.

- Eliglustat sa nemá používať súbežne s liekmi, ktoré môžu ovplyvňovať pečeňové enzýmy, ktoré hrajú úlohu v metabolizme eliglustatu. Okrem toho, stav pečene alebo obličiek pacienta môže mať vplyv na metabolizmus eliglustatu.
- Používanie eliglustatu spolu s takými liekmi alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek môže byť znížiť účinok eliglustatu alebo môže zvýšiť hladiny eliglustatu v krvi pacienta.

Informácie pre pacienta:

- Vždy predtým, ako začnete užívať iné lieky, obráťte sa na lekára, ktorý predpísal eliglustat.
- Nekonzumujte produkty s obsahom grapefruitu.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Kvôli tomu, aby sa preskúmala dlhodobá bezpečnosť eliglustatu u pacientov s predpísaným eliglustatom, držiteľ rozhodnutia o registrácii vytvorí pod-register k medzinárodnému ICGG registru (International Collaborative Gaucher Group) pacientov s Gaucherovou chorobou na zber bezpečnostných údajov podľa odsúhlaseného protokolu.	Hlásenia zo sub-registra sa budú podávať s každým PSURom.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Cerdelga 84 mg tvrdé kapsuly
eliglustat

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 84 mg eliglustatu (ako tartarátu)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
196 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Cerdelga

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

MEDZIOBAL PRE JEDEN BLISTER: PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

Cerdelga 84 mg tvrdé kapsuly
eliglustat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 84 mg eliglustatu (ako tartrátu)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

Zatlačte v 1 a zároveň ťahajte v 2.



6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Cerdelga

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER / PAPIEROVÝ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Cerdelga 84 mg tvrdé kapsuly
eliglustat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Cerdelga 84 mg tvrdé kapsuly eliglustat

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Cerdelga a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Cerdelgu
3. Ako užívať Cerdelgu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cerdelgu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Cerdelga a na čo sa používa

Cerdelga obsahuje liečivo eliglustat a používa sa na dlhodobú liečbu dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1.

Gaucherova choroba typu 1 je zriedkavý, dedičný stav, pri ktorom látka nazývaná glukozylceramid nie je organizmom účinne štiepená. Výsledkom je, že glukozylceramid sa hromadí v slezine, pečeni a kostiach. Nahromadenie bráni týmto orgánom správne fungovať. Cerdelga obsahuje liečivo eliglustat, ktorý znižuje produkciu glukozylceramidu a tak bráni v jeho hromadení. To pomáha postihnutým orgánom lepšie fungovať.

Rýchlosť reakcie každého človeka na štiepenie tohto lieku je rozdielna. Preto množstvo tohto lieku v krvi môže byť u každého pacienta rozdielne, čo môže ovplyvniť reakciu pacienta. Cerdelga je určená iba pre pacientov, ktorých organizmus dokáže štiepiť tento liek normálnou rýchlosťou (známi ako strední metabolizéri a extenzívni metabolizéri) alebo pomalou rýchlosťou (známi ako pomalí metabolizéri). Váš lekár na základe jednoduchých laboratórnych testov stanoví, či je Cerdelga pre vás vhodná predtým, ako ju začnete užívať.

Gaucherova choroba typu 1 je celoživotný stav a liek musíte neustále užívať tak, ako vám ho predpísal lekár, aby ste získali maximálny prínos z tohto lieku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Cerdelgu

Neužívajte liek Cerdelga

- ak ste alergický na eliglustat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste stredný alebo extenzívny metabolizér a ak užívate lieky známe ako silné alebo stredne silné inhibítory CYP2D6 (napríklad chinidín a terbinafín) používané v kombinácii so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A (napríklad erytromycín a itraconazol). Kombinácia týchto liekov ovplyvňuje schopnosť vášho tela štiepiť liek Cerdelga, čo môže viesť k vyšším hladinám liečiva v krvi (detailný zoznam týchto liekov nájdete v časti „Iné lieky a Cerdelga“).
- ak ste pomalý metabolizér a používate lieky známe ako silné inhibítory CYP3A (napríklad itraconazol). Lieky tohto typu narúšajú schopnosť vášho organizmu rozkladať Cerdelgu a to môže vyústiť do vyšších hladín liečiva vo vašej krvi (detailný zoznam týchto liekov nájdete v časti „Iné lieky a Cerdelga“).
- ak ste extenzívny metabolizér a máte závažne zníženú funkciu pečene.
- ak ste extenzívny metabolizér a máte mierne alebo stredne zníženú funkciu pečene počas užívania silného alebo stredne silného CYP2D6 inhibítora.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Cerdelgu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- ste v súčasnosti liečený, alebo plánujete začať liečbu liekmi, ktoré sú uvedené v časti „Iné lieky a Cerdelga“
- ste prekonali srdcový infarkt alebo zlyhanie srdca
- máte pomalú srdcovú frekvenciu
- máte nepravidelný alebo abnormálny srdcový tep, vrátane srdcového stavu nazývaného syndróm dlhého intervalu QT
- máte akékoľvek iné srdcové problémy
- užívate antiarytmiká (používané na liečbu nepravidelného srdcového tepu) ako chinidín, amiodarón alebo sotalol
- ste extenzívny metabolizér a máte stredne zníženú funkciu pečene
- ste stredný alebo pomalý metabolizér a máte akúkoľvek úroveň zníženej funkcie pečene
- ste stredný alebo pomalý metabolizér a máte zníženú funkciu obličiek
- ak ste pacient s konečným štádiom ochorenia obličiek (ESRD)

Deti a dospelí

Cerdelga nebola testovaná u detí a dospelých mladších ako 18 rokov. Nedávajte tento liek deťom alebo dospelým.

Iné lieky a Cerdelga

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lieky, ktoré sa nesmú užívať vo vzájomnej kombinácii alebo v kombinácii s liekom Cerdelgou

Cerdelga sa nesmie užívať s istým typom liekov. Tieto lieky môžu ovplyvniť schopnosť vášho organizmu štiepiť Cerdelgu, čo môže viesť k zvýšeným hladinám Cerdelgy v krvi. Tieto lieky sú známe ako silné alebo stredne silné inhibítory CYP2D6 a silné alebo stredne silné inhibítory CYP3A. V tejto skupine je veľa liekov a v závislosti od toho ako váš organizmus štiepi Cerdelgu, sa môžu účinky u jednotlivých osôb líšiť. Predtým, ako začnete užívať Cerdelgu, obráťte sa na svojho lekára ohľadom týchto liekov. Váš lekár určí, ktoré lieky môžete používať na základe toho, ako rýchlo váš organizmus štiepi eliglustat.

Lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu Cerdelgy v krvi, ako:

- paroxetín, fluoxetín, fluvoxamín, duloxetín, bupropion, moklobemid – **antidepresíva** (používané na liečbu depresie)
- dronedarón, chinidín, verapamil – **antiarytmiká** (používané na liečbu nepravidelného srdcového tepu)

- ciprofloxacín, klaritromycín, erytromycín, telitromycín – **antibiotiká** (používané na liečbu infekcií)
- terbinafín, itrakonazol, flukonazol, pozakonazol, vorikonazol – **antimykotiká** (používané na liečbu plesňových infekcií)
- mirabegron – používaný na liečbu hyperaktívneho mechúra
- cinacalcet – **kalcimimetikum** (používané u niektorých pacientov na dialýze a na špecifické formy rakoviny)
- atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, sachinavir, tipranavir – **antiretrovirotiká** (používané na liečbu HIV)
- kobicistat – používaný na zvýšenie účinkov antiretrovirotik (používané na liečbu HIV)
- aprepitant – **antiemetikum** (používané na redukciu zvracania)
- diltiazem – **antihypertenzívum** (používané na zvýšenie prietoku krvi a zníženie srdcovej frekvencie)
- konivaptan – **diuretikum** (používané na zvýšenie nízkych hladín sodíka v krvi)
- boceprevir, telaprevir – **antivirotikum** (používané na liečbu hepatitídy C)
- imatinib – **protirakovinové lieky** (používané na liečbu rakoviny)
- amlolidín, ranolazín – používané na liečbu anginy pectoris
- cilostazol – používaný na liečbu bolesti podobnej kŕčom vo vašich nohách počas chôdze, čo je zapríčinené nedostatočným dodávaním krvi do vašich nôh
- izoniazid – používaný na liečbu tuberkulózy
- cimetidín, ranitidín – **antacidá** (používané na liečbu poruchy trávenia)
- voduľka kanadská – (tiež známa ako *Hydrastis canadensis*) - rastlinný prípravok, ktorý je možné získať bez lekárskeho predpisu, používaný ako podpora trávenia.

Lieky, ktoré môžu znížiť hladinu Cerdelgy v krvi, ako:

- rifampicín, rifabutin – **antibiotiká** (používané na liečbu infekcií)
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín – **antiepileptiká** (používané na liečbu epilepsie a záchvatov)
- ľubovník bodkovaný – (známy tiež ako *Hypericum perforatum*) rastlinný prípravok, ktorý sa dá získať bez predpisu, používaný na liečbu **depresie** a iných stavov

Cerdelga môže zvýšiť hladinu nasledujúcich typov liekov v krvi:

- dabigatran – **antikoagulant** (používaný na riedenie krvi)
- fenytoín – **antiepileptikum** (používané na liečbu epilepsie a záchvatov)
- nortriptylín, amitriptylín, imipramín, dezipramín – **antidepresíva** (používané na liečbu depresie)
- fenotiazíny – **antipsychotiká** (používané na liečbu schizofrénie a psychózy)
- digoxín – používaný na liečbu **zlyhania srdca a atriálnej fibrilácie**
- kolchicín – používaný na liečbu **dny**
- metoprolol – používaný na **zníženie krvného tlaku a/alebo zníženie srdcovej frekvencie**
- dextrometorfán – **liek proti kašľu**
- atomoxetín – používaný na liečbu **poruchy pozornosti s hyperaktivitou (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)**
- pravastatín – používaný na **znižovanie cholesterolu a prevenciu srdcových chorôb**

Cerdelga a jedlo a nápoje

Vyhňte sa konzumácii grapefruitu alebo grapefruitového džúsu, ktoré by mohli zvýšiť hladinu Cerdelgy v krvi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to lekárovi, ktorý s vami prediskutuje, či môžete užívať tento liek počas tehotenstva.

Ukázalo sa, že stopy liečiva v tomto lieku prechádzajú do materského mlieka u zvierat. Počas liečby týmto liekom sa dojčenie neodporúča. Informujte lekára, ak dojčíte.

Pri normálnych dávkach nie sú známe žiadne účinky na plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Cerdelga nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Cerdelga obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Cerdelgu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak ste stredný metabolizér alebo extenzívny metabolizér:

Prehltnite jednu 84 mg kapsulu vcelku dvakrát denne a zapite vodou. Liek je možné užívať s jedlom alebo bez jedla. Užite jednu kapsulu ráno a jednu večer.

Ak ste pomalý metabolizér:

Prehltnite jednu 84 mg kapsulu vcelku jedenkrát denne a zapite vodou. Liek je možné užívať s jedlom alebo bez jedla. Užívajte kapsulu v tom istom čase každý deň.

Pred užitím kapsulu neotvárajte, nedrvtite, nerozpúšťajte, ani nežujte. Ak kapsulu nedokážete prehltnúť v celku, povedzte to lekárovi.

Cerdelgu užívajte nepretržite každý deň tak dlho, ako vám to predpísal lekár.

Ako vytiahnuť blister/papierový obal z puzdra

Jeden koniec puzdra uchopíte palcom a prstom (1) a zľahka vytiahnete blister/papierový obal, čím otvoríte puzdro (2).



Ak užijete viac lieku Cerdelga, ako máte

Ak užijete viac kapsúl, ako vám bolo predpísané, okamžite sa obráťte na lekára. Môžu sa u vás vyskytnúť závraty poznačené stratou rovnováhy, pomalým srdcovým tepom, nevoľnosťou, vracaním a točením hlavy.

Ak zabudnete užiť Cerdelgu

Užite nasledujúcu kapsulu v bežnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Cerdelgu

Neprestávajúce užívať Cerdelgu bez konzultácie s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Časté (môžu postihnúť až 1 pacienta z 10):

- bolesť hlavy
- závrat (točenie hlavy)
- zmeny vo vnímaní chuti (dysgeúzia)
- búšenie srdca
- podráždenie hrdla
- kašeľ
- pálenie záhy
- nevoľnosť (pocit na vracanie)
- hnačka
- zápcha
- bolesť brucha
- bolesť žalúdka (hornej časti brucha)
- žalúdočný reflux (gastroezofagálny reflux)
- nadúvanie brucha
- zápal žalúdka (gastritída)
- ťažkosti s prehĺtaním (dysfágia)
- vracanie
- sucho v ústach
- vetry (plynatosť)
- suchá pokožka
- žihľavka (urtikária)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť ramien, nôh alebo bolesť chrbta
- únava (vyčerpanosť)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Cerdelgu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, puzdre a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte sa svojho lekárnik ako zlikvidovať liek, ktorý už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Cerdelga obsahuje

- Liečivo je eliglustat (ako tartrát). Každá kapsula obsahuje 84 mg eliglustatu.
- Ďalšie zložky sú:
 - V kapsule: mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Cerdelga obsahuje laktózu“), hypromelóza a glycerol dibehenát.

- V obale kapsuly: želatína, kremičitan draselnohlinitý (E555), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172) a indigotín (E132).
- V tlači: šelak, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol a koncentrovaný roztok amoniaku.

Ako vyzerá Cerdelga a obsah balenia

Kapsuly Cerdelgy majú perleťovú modro-zelenú nepriehľadnú vrchnú časť a perleťovo bielu nepriehľadnú spodnú časť potlačenú slovom „GZ02“ čiernej farby.

Veľkosť balenia je buď 14 tvrdých kapsúl v 1 blistrovom papierovom obale, 56 tvrdých kapsúl v 4 blistrových papierových obaloch, 14 v každom balení alebo 196 tvrdých kapsúl v 14 blistrových papierových obaloch, 14 v každom balení.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

Výrobca

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

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

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Danmark
Sanofi A/S

Nederland
Sanofi B.V.

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

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

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.