

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cerdelga, 84 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 84,4 mg eliglustatu (w postaci winianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 106 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka z perłowym niebieskozielonym, nieprzezroczystym wieczkiem i perłowym białym, nieprzezroczystym denkiem z czarnym napisem „GZ02” nadrukowanym na denku kapsułki. Rozmiar kapsułki to „rozmiar 2” (wymiary: 18,0 x 6,4 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cerdelga jest wskazany do długotrwałego leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (GD1, ang. *Gaucher disease type 1*) ze słabym (PM, ang. *poor metabolisers*), średnim (IM, ang. *intermediate metaboliser*) lub szybkim (EM, ang. *extensive metaboliser*) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Cerdelga powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Gauchera.

Dawkowanie

U pacjentów ze średnim (IM) i szybkim metabolizmem (EM) zalecana dawka eliglustatu to 84 mg dwa razy na dobę. U pacjentów ze słabym metabolizmem (PM) zalecana dawka eliglustatu to 84 mg raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć przepisaną dawkę w porze przewidzianej na kolejną dawkę; nie należy podwajać kolejnej dawki.

Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku z grejpfrutów (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby o ultraszybkim (URM, ang. ultra-rapid metaboliser) lub nieokreślonym metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2D6

Produktu leczniczego Cerdelga nie należy stosować u pacjentów z ultraszybkim (URM) lub nieokreślonym metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produktu leczniczego Cerdelga nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie można zalecić żadnego dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produktu leczniczego Cerdelga nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego względu nie można zalecić żadnego dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 . roku życia)

Do badań klinicznych włączono ograniczoną liczbę pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cerdelga u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Cerdelga należy przyjmować doustnie. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; nie wolno ich rozgryzać, rozpuszczać ani otwierać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci o średnim (IM) lub szybkimi metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A oraz pacjenci o słabym metabolizmie (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny inhibitor CYP3A. W takim przypadku stosowanie produktu leczniczego Cerdelga powoduje znaczne podwyższenie stężenia eliglustatu w osoczu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoczęcie leczenia: oznaczanie genotypu CYP2D6

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cerdelga, u pacjentów należy określić genotyp izoenzymu CYP2D6 w celu ustalenia aktywności metabolicznej CYP2D6 (patrz punkt 4.2, Specjalne grupy pacjentów).

Interakcje typu produkt leczniczy-produkt leczniczy

Stosowanie produktu leczniczego Cerdelga jest przeciwwskazane u pacjentów o średnim (IM) lub szybkimi metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujących silny (np. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna) lub umiarkowany (np. duloksetyna, terbinafina) inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym (np. klarytromycyna, itrakonazol) lub umiarkowanym (np. erytromycyna, flukonazol) inhibitorem CYP3A oraz pacjenci o słabym metabolizmie (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny inhibitor CYP3A. W takim przypadku obydwa główne szlaki metaboliczne eliglustatu są zaburzone z przewidywanym znacznym zwiększeniem stężenia eliglustatu w osoczu (patrz punkt 4.5). Pomimo, iż w dokładnym badaniu wpływu na odstęp QT u zdrowych ochotników nie stwierdzono żadnego znaczącego zwiększenia odstępów QTc, na podstawie modelowania PK/PD można przewidzieć, że stężenie eliglustatu w osoczu na poziomie 11-krotności

przewidywanej wartości C_{max} u człowieka spowoduje łagodne zwiększenie odstępów PR, QRS i QTc (patrz punkt 5.1, Ocena elektrokardiograficzna).

W celu uzyskania informacji na temat jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Cerdelga z jednym silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP2D6 lub CYP3A, patrz punkt 4.5.

Stosowanie produktu leczniczego Cerdelga z silnymi induktorami CYP3A znacznie zmniejsza ekspozycję na eliglustat, co może obniżyć skuteczność leczniczą eliglustatu; dlatego ich jednoczesne stosowanie jest niezalecane (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z chorobami serca w wywiadzie

W trakcie badań klinicznych nie badano stosowania produktu leczniczego Cerdelga u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. Ponieważ przewiduje się, że eliglustat przy znacznie zwiększonym stężeniu w osoczu powoduje łagodne zwiększenie odstępów w badaniu EKG, należy unikać stosowania produktu leczniczego Cerdelga u pacjentów z chorobami serca (niewydolność serca, niedawno przebyty ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia, blok serca, komorowe zaburzenie rytmu serca) lub zespołem długiego QT, jak również w skojarzeniu z przeciwartmicznymi produktami leczniczymi klasy IA (np. chinidyna) i klasy III (np. amiodaron, sotalol).

Monitorowanie odpowiedzi klinicznej

U niektórych pacjentów wcześniej nieleczonych, zaobserwowano poniżej 20% zmniejszenie objętości śledziony (niepełne wyniki) po 9 miesiącach leczenia (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie dalszej poprawy lub zastosowanie alternatywnego sposobu leczenia.

U pacjentów ze stabilną chorobą, u których zmieniono sposób leczenia z enzymatycznej terapii zastępczej na leczenie eliglustatem, należy monitorować postęp choroby (np. po 6 miesiącach z dalszą regularną kontrolą) dla wszystkich domen choroby, celem oceny stabilności choroby. Ponowne zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej lub alternatywnego sposobu leczenia należy rozważyć u poszczególnych pacjentów, u których uzyskano niepełną odpowiedź na leczenie.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadką występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Eliglustat jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymu CYP2D6 i w mniejszym stopniu przy udziale izoenzymu CYP3A4. Jednoczesne podawanie substancji mających wpływ na aktywność izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A4 może spowodować zmianę stężenia eliglustatu w osoczu.

W warunkach *in vitro* eliglustat jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp) i izoenzymu CYP2D6; jednoczesne podawanie eliglustatu z substancjami będącymi substratami P-gp lub izoenzymu CYP2D6 może zwiększać stężenia tych substancji w osoczu.

Wykaz substancji w punkcie 4.5 nie jest listą zamkniętą i dlatego zaleca się, aby lekarz przepisujący lek zapoznał się z treściami ChPL wszystkich innych przepisywanych produktów leczniczych w celu sprawdzenia możliwych interakcji typu produkt leczniczy-produkt leczniczy z eliglustatem.

Produkty lecznicze mogące zwiększyć ekspozycję na eliglustat

Stosowanie produktu leczniczego Cerdelga jest przeciwwskazane u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujących silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A oraz u pacjentów o słabym metabolizmie (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujących silny inhibitor CYP3A (patrz punkt 4.3). W takim przypadku stosowanie produktu leczniczego Cerdelga powoduje znaczne zwiększenie stężenia eliglustatu w osoczu.

Inhibitory CYP2D6

Średni metabolizm (IM) i intensywny metabolizm (EM):

U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę jednocześnie z paroksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, podawaną wielokrotnie w dawce 30 mg raz na dobę, obserwowano zwiększenie wartości $C_{\max}$ i AUC_{0-12} eliglustatu odpowiednio 7,3- i 8,9-krotnie. Należy rozważyć zastosowanie eliglustatu w dawce 84 mg raz na dobę w przypadku, gdy jest on stosowany jednocześnie z silnym inhibitorem CYP2D6 (np. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna, bupropion) u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM).

W przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę u pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, przewiduje się, że jednoczesne stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 (np. duloksetyny, terbinafiny, moklobemidu, mirabegronu, cynakalcetu, dronedaronu) spowodowałoby zwiększenie ekspozycji na eliglustat do około 4-krotnie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM).

Inhibitory CYP3A

Średni metabolizm (IM) i intensywny metabolizm (EM):

U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę jednocześnie z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, podawanym wielokrotnie w dawce 400 mg raz na dobę, obserwowano zwiększenie wartości $C_{\max}$ i AUC_{0-12} eliglustatu odpowiednio 3,8- i 4,3-krotnie; podobnych efektów można spodziewać się dla pozostałych silnych inhibitorów CYP3A (np. klarytromycyny, ketokonazolu, itraconazolu, kobicystatu, indynawiru, lopinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, tipranawiru, posakonazolu, worykonazolu, telitromycyny, koniwaptanu, boceprewiru). Należy zachować ostrożność podczas stosowania silnych inhibitorów CYP3A u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM).

U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę przewiduje się, że jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. erytromycyny, cyprofloksacyny, flukonazolu, diltiazemu, werapamilu, aprepitantu, atazanawiru, darunawiru, fosamprenawiru, imatynibu, cymetydyny) spowodowałoby zwiększenie ekspozycji na eliglustat do około 3-krotnie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM).

Słaby metabolizm (PM):

U pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę, przewiduje się, że jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A (np. ketokonazolu, klarytromycyny, itraconazolu, kobicystatu, indynawiru, lopinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, tipranawiru, posakonazolu, worykonazolu, telitromycyny, koniwaptanu, boceprewiru) spowodowałoby zwiększenie wartości $C_{\max}$ i AUC_{0-12} eliglustatu odpowiednio 4,3- i 6,2-krotnie. Stosowanie silnych inhibitorów CYP3A jest przeciwwskazane u pacjentów o słabym metabolizmie (PM).

U pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę przewiduje się, że jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. erytromycyny, cyprofloksacyny, flukonazolu, diltiazemu, werapamilu, aprepitantu, atazanawiru, darunawiru, fosamprenawiru, imatynibu, cymetydyny) spowodowałoby zwiększenie wartości $C_{\max}$ i AUC_{0-12} eliglustatu odpowiednio 2,4- i 3,0-krotnie. Stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A nie jest zalecane u pacjentów o słabym metabolizmie (PM).

Należy zachować ostrożność stosując słabe inhibitory CYP3A [np. amlodypina, cylostazol, fluwoksamina, ziele Gorzknika kanadyjskiego (*Hydrastis canadensis*), izoniazyd, ranitydyna, ranolazylna] u pacjentów o słabym metabolizmie (PM).

Inhibitory CYP2D6 stosowane jednocześnie z inhibitorami CYP3A

Średni metabolizm (IM) i intensywny metabolizm (EM):

U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę, przewiduje się, że jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 oraz silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A spowodowałoby zwiększenie wartości C_{max} i AUC_{0-12} eliglustatu odpowiednio do 17- i 25-krotnie. Stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 jednocześnie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A jest przeciwwskazane u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM).

Produkty grejpfrutowe zawierają co najmniej jeden składnik hamujący CYP3A i mogą zwiększyć stężenie eliglustatu w osoczu. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku z grejpfrutów.

Produkty lecznicze mogące zmniejszyć ekspozycję na eliglustat

Silne induktory CYP3A

U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 127 mg dwa razy na dobę jednocześnie z ryfampicyną [silnym induktorem CYP3A oraz nośnika błonowego glikoproteiny P (P-gp)], podawaną wielokrotnie w dawce 600 mg raz na dobę, obserwowano zmniejszenie ekspozycji na eliglustat o około 85%. U pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm (PM), po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę jednocześnie z ryfampicyną podawaną wielokrotnie w dawce 600 mg raz na dobę, obserwowano zmniejszenie ekspozycji na eliglustat o około 95%. Nie należy stosować silnych induktorów CYP3A (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyny i ziela dziurawca zwyczajnego) z eliglustatem u pacjentów o średnim, szybkim i słabym metabolizmie.

Produkty lecznicze, na które eliglustat może zwiększyć ekspozycję

Substraty glikoproteiny P (P-gp)

Jednokrotne podanie digoksyny (substratu P-gp) w dawce 0,25 mg jednocześnie z eliglustatem w dawce 127 mg dwa razy na dobę, spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC_{last} digoksyny odpowiednio 1,7- i 1,5-krotnie. Może być konieczne podawanie niższych dawek substancji będących substratami P-gp (np. digoksyny, kolchicyny, dabigatranu, fenytoiny, prawastatyny).

Substraty CYP2D6

Jednokrotne podanie metoprololu (substratu CYP2D6) w dawce 50 mg jednocześnie z eliglustatem w wielokrotnej dawce 127 mg dwa razy na dobę spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC metoprololu odpowiednio 1,5- i 2,1-krotnie. Może być konieczne podawanie niższych dawek produktów leczniczych będących substratami CYP2D6. Do takich produktów należą niektóre leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – np. nortryptylina, amitryptylina, imipramina i dezypramina, pochodne fenotiazyny, deksztrometorfan i atomoksetyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania eliglustatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cerdela w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eliglustat lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i (lub) toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie eliglustatu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla

noworodków i (lub) dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Cerdelga, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

U szczurów obserwowano wpływ na jądra i odwracalne zahamowanie spermatogenezy (patrz punkt 5.3). Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cerdelga nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne i przemijający charakter. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po zastosowaniu produktu leczniczego Cerdelga była biegunka (ok. 6% pacjentów). Mniej niż 2% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Cerdelga przerwało leczenie na stałe z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego.

Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym w badaniach klinicznych było omdlenie (0,76%). Wszystkie zdarzenia były związane z czynnikami ryzyka predysponującymi do takich zdarzeń i wydawały się mieć mechanizm wazowagalny. Żadne z tych działań nie doprowadziło do przerwania udziału w badaniu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ogólny profil działań niepożądanych produktu leczniczego Cerdelga został opracowany na podstawie zbiorczych wyników z okresów pierwotnych analiz dwóch głównych badań i jednego 4-letniego badania długoterminowego z udziałem 152 pacjentów przyjmujących eliglustat przez średnio 51,9 tygodni (od 0,1 do 210,9 tygodni) w wieku od 16 do 69 lat.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania ([bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)]). Wszystkie działania niepożądane zgłaszane przez $> 2\%$ pacjentów są przedstawione w tabeli 1. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1.: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, biegunka*, ból brzucha*, wzdęcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Artralgia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zmęczenie

Zastosowano odcięcie $> 2\%$

*Częstość występowania działań niepożądanych była taka sama lub wyższa w przypadku stosowania placebo w porównaniu z produktem leczniczym Cerdelga w badaniu głównym kontrolowanym placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Najwyższe dotychczas zaobserwowane stężenie eliglustatu w osoczu stwierdzono u pacjenta przyjmującego dawkę równą około 21-krotności zalecanej dawki dla pacjentów z GD1, podawaną w ramach badania fazy I z zastosowaniem pojedynczej dawki i ze stopniowym zwiększaniem dawki u zdrowych pacjentów. W momencie osiągnięcia najwyższego stężenia w osoczu (59-krotnie wyższego niż w normalnych warunkach leczenia) u uczestnika badania wystąpiły zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego z następującymi objawami: zaburzenie równowagi, niedociśnienie tętnicze, bradykardia, nudności i wymioty.

W przypadku ostrego przedawkowania, należy uważnie monitorować pacjenta oraz zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty wpływające na układ pokarmowy i metabolizm, różne produkty wpływające na układ pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX10.

Mechanizm działania

Eliglustat jest silnym i swoistym inhibitorem syntazy glukozyloceramidu i w przypadku GD1 działa na zasadzie SRT (ang. *substrate reduction therapy*) - terapii redukcji substratu. Celem SRT jest ograniczenie tempa syntezy głównego substratu – glukozyloceramidu (GL-1) w celu dopasowania do zaburzonego tempa katabolizmu u pacjentów z GD1, zapobiegając w ten sposób nagromadzeniu się glukozyloceramidu i łagodząc objawy kliniczne.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych przeprowadzanych z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z GD1, stężenie GL-1 w osoczu było zwiększone u większości z tych pacjentów i zmniejszyło się po zastosowaniu produktu leczniczego Cerdelga. Dodatkowo, w badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z GD1 ustabilizowanych po enzymatycznej terapii zastępczej (ERT, ang. *enzyme replacement therapy*) (tj. u których osiągnięto cele lecznicze ERT przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cerdelga), stężenie GL-1 w osoczu było prawidłowe u większości z nich i zmniejszyło się po zastosowaniu produktu leczniczego Cerdelga.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zalecane schematy dawkowania (patrz punkt 4.2) określono na podstawie modelowania, albo danych PK/PD uzyskanych ze schematów stopniowego zwiększania dawki zastosowanych w badaniach klinicznych dla średniego lub szybkiego metabolizmu, albo opartych na fizjologicznych danych PK dla słabego metabolizmu.

Badanie główne produktu leczniczego Cerdelga z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z GD1 – badanie 02507 (ENGAGE)

Badanie 02507 było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym z udziałem 40 pacjentów z GD1. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Cerdelga, 3 pacjentom (15%) podawano początkową dawkę 42 mg eliglustatu dwa razy na dobę podczas 9-miesięcznej pierwotnej analizy, a 17 (85%) pacjentów otrzymywało produkt leczniczy

w dawce zwiększanej do dawki 84 mg dwa razy na dobę na podstawie minimalnej wartości stężenia w osoczu.

Tabela 2: Zmiana po 9 miesiącach względem wartości początkowych (okres analizy pierwotnej) u wcześniej nieleczonych pacjentów z GD1 przyjmujących produkt leczniczy Cerdelga w badaniu 02507

	Placebo (n=20) ^a	Cerdelga (n=20) ^a	Różnica (Cerdelga – placebo) [95% CI]	p- wartość ^b
Procentowa zmiana objętości śledziony MN (%) (pierwszorzędowy punkt końcowy)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	<0,0001
Bezwzględna zmiana stężenia hemoglobiny (g/dl) (drugorzędowy punkt końcowy)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
Procentowa zmiana objętości wątroby MN (%) (drugorzędowy punkt końcowy)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Procentowa zmiana liczby płytek krwi (%) (drugorzędowy punkt końcowy)	-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	<0,0001

MN = wielokrotność normy (ang. *Multiples of Normal*), CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*)

^a W punkcie wyjściowym, średnia objętość śledziony wynosiła 12,5 MN w grupie otrzymującej placebo i 13,9 MN w grupie otrzymującej produkt leczniczy Cerdelga, a średnia objętość wątroby wynosiła 1,4 MN w obydwu grupach. Średnie stężenie hemoglobiny wynosiło odpowiednio 12,8 i 12,1 g/dl, a liczba płytek krwi 78,5 i 75,1 x 10⁹/l.

^b Szacunki i p-wartości określono na podstawie modelu ANCOVA.

W trakcie otwartego okresu przedłużenia, u pacjentów, którzy nadal otrzymywali produkt leczniczy Cerdelga (n=18), po 18 miesiącach leczenia odnotowano dalszą poprawę (zmiana względem wartości początkowych) w zakresie stężenia hemoglobiny (1,02 g/dl), liczby płytek krwi (58,16%) oraz w objętości śledziony i wątroby (odpowiednio -44,61% i -11,18%). U wszystkich pacjentów zaobserwowano ≥ 20% zmniejszenie objętości śledziony po 18 miesiącach z czego u zdecydowanej większości (16/18) pacjentów uzyskano > 30% zmniejszenie objętości śledziony.

Długoterminowe wyniki kliniczne u wcześniej nieleczonych pacjentów z GD1 – badanie 304

Badanie 304 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem jednoramiennym produktu leczniczego Cerdelga z udziałem 26 pacjentów. Dziewiętnastu pacjentów ukończyło 4-letni okres leczenia. Piętnastu (79%) z tych pacjentów przyjmowało dawkę zwiększaną do 84 mg eliglustatu dwa razy na dobę; 4 (21%) pacjentów przyjmowało nadal 42 mg dwa razy na dobę.

W trakcie 4-letniego okresu leczenia produkt leczniczy Cerdelga wykazał trwałą poprawę w zakresie objętości narządów i parametrów hematologicznych (patrz tabela 3.).

Tabela 3.: Zmiana po 4 miesiącach względem wartości początkowych w badaniu 304

	n	Wartość początkowa (średnia)	Zmiana względem wartości początkowej (średnia)	95% przedział ufności	p-wartość ^a
Objętość śledziony (MN)	18	17,32	-62,5%	(-68,3; -56,7)	< 0,0001
Stężenie hemoglobiny (g/dl)	19	11,30	2,27	(1,57; 2,97)	< 0,0001
Objętość wątroby (MN)	18	1,70	-28,0%	(-34,9; -21,2)	< 0,0001
Liczba płytek krwi (x 10 ⁹ /l)	19	68,68	95,0%	(50,7; 139,4)	0,0003

MN = wielokrotność normy

^a Sparowany test t

Badanie główne produktu leczniczego Cerdelga z udziałem pacjentów z GD1 wcześniej leczonych ERT – badanie 02607 (ENCORE)

Badanie 02607 było wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, aktywnie kontrolowanym

badaniem, z założeniem wykazania, że produkt jest równoważny (ang. non-inferiority) z udziałem 159 pacjentów ustabilizowanych za pomocą ERT. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Cerdelga 34 (32%) pacjentów otrzymywało dawkę zwiększaną do 84 mg eliglustatu dwa razy na dobę, 51 (48%) pacjentów dawkę zwiększaną do 127 mg dwa razy na dobę podczas 12-miesięcznego okresu analizy pierwotnej a 21 (20%) pacjentów przyjmowało nadal 42 mg dwa razy na dobę.

Na podstawie zbiorczych danych ze wszystkich dawek badanych w tym badaniu stwierdzono, że produkt leczniczy Cerdelga spełnił kryteria badania umożliwiające stwierdzenie, że jest równoważny do produktu Cerezyme (imigluceraza) pod względem utrzymywania stabilności pacjentów. Po 12 miesiącach leczenia odsetek pacjentów, którzy osiągnęli złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (składający się ze wszystkich czterech składników podanych w tabeli 4.) wynosił 84,8% [95% przedział ufności 76,2% - 91,3%] w grupie otrzymującej produkt leczniczy Cerdelga, w porównaniu do 93,6% [95% przedział ufności 82,5% - 98,7%] w grupie otrzymującej produkt Cerezyme. Spośród pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów stabilności dla poszczególnych składników, 12 z 15 pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Cerdelga i 3 z 3 pacjentów z grupy otrzymującej produkt Cerezyme pozostało w granicach celów leczniczych dla GD1.

Między grupami nie wystąpiły żadne klinicznie istotne różnice w poszczególnych czterech parametrach choroby (patrz tabela 4.).

Tabela 4.: Zmiany po 12 miesiącach względem wartości początkowych (okres analizy pierwotnej) u pacjentów z GD1, którzy przeszli na leczenie produktem leczniczym Cerdelga w badaniu 02607

	Cerezyme (n=47) Średnia [95% CI]	Cerdelga (n=99) Średnia [95% CI]
Objętość śledziona		
Odsetek pacjentów o stabilnej objętości śledziona ^a	100%	95,8%
Procentowa zmiana objętości śledziona MN (%) [*]	-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
Stężenie hemoglobiny		
Odsetek pacjentów o stabilnym stężeniu hemoglobiny ^a	100%	94,9%
Bezwzględna zmiana stężenia hemoglobiny (g/dl)	0,038 [-0,16, 0,23]	-0,21 [-0,35, -0,07]
Objętość wątroby		
Odsetek pacjentów o stabilnej objętości wątroby ^a	93,6%	96,0%
Procentowa zmiana objętości wątroby MN (%)	3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
Liczba płytek krwi		
Odsetek pacjentów o stabilnej liczbie płytek krwi ^a	100%	92,9%
Procentowa zmiana liczby płytek krwi (%)	2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

MN = wielokrotność normy CI = przedział ufności

^{*} Wyklucza pacjentów z całkowicie usuniętą śledzioną.

^a Kryteria stabilności na podstawie zmian po 12 miesiącach względem wartości początkowych: obniżenie stężenia hemoglobiny o $\leq 1,5$ g/dl, obniżenie liczby płytek krwi o $\leq 25\%$, zwiększenie objętości wątroby o $\leq 20\%$ i zwiększenie objętości śledziona o $\leq 25\%$.

W trakcie otwartego okresu przedłużenia, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy stabilności utrzymywał się na poziomie 87,4% po 24 miesiącach leczenia produktem leczniczym Cerdelga. Poszczególne parametry choroby (objętość śledziona, objętość wątroby, stężenie hemoglobiny i liczba płytek krwi) pozostawały stabilne przez 24 miesiące.

Doświadczenie kliniczne u pacjentów o słabym metabolizmie (PM) lub ultraszybkim metabolizmie (URM) z udziałem izoenzymu CYP2D6

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu Cerdelga u pacjentów, u których występuje słaby (PM) lub ultraszybki metabolizm (URM). W okresach pierwotnych analiz trzech badań klinicznych, łącznie 5 pacjentów o słabym metabolizmie i 5 o ultraszybkim metabolizmie leczono produktem leczniczym Cerdelga. Wszyscy pacjenci o słabym metabolizmie otrzymywali 42 mg eliglustatu dwa razy na dobę i u 4 z nich (80%) uzyskano właściwą odpowiedź kliniczną. Większość pacjentów o ultraszybkim metabolizmie (80%) otrzymywało dawkę zwiększoną do 127 mg eliglustatu dwa razy na dobę, i u każdego z tych pacjentów uzyskano właściwą odpowiedź kliniczną. U jednego pacjenta o ultraszybkim metabolizmem, który otrzymywał dawkę 84 mg dwa razy na dobę, nie uzyskano właściwej odpowiedzi klinicznej.

Przewidywana ekspozycja po zastosowaniu 84 mg eliglustatu raz na dobę u pacjentów, u których występuje słaby metabolizm (PM), wydaje się być podobna do ekspozycji obserwowanej po zastosowaniu 84 mg eliglustatu dwa razy na dobę u pacjentów ze średnim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Pacjenci, u których występuje ultraszybki metabolizm (URM), mogą nie osiągnąć pożądanego stężenia w osoczu do uzyskania efektu leczniczego. Nie można zalecić dawkowania dla pacjentów, u których metabolizm jest ultraszybki.

Wpływ na patologię układu szkieletowego

W badaniu 02507, wynik całkowitego obciążenia szpiku kostnego (BMB, ang. *Bone Marrow Burden*) uzyskany za pomocą rezonansu magnetycznego części lędźwiowej kręgosłupa i kości udowej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cerdelga zmniejszył się średnio o 1,1 pt. po 9 miesiącach (n=20) i 2,15 pt. po 18 miesiącach (n=18). Odsetek pacjentów leczonych produktem leczniczym Cerdelga z istotnym zmniejszeniem wyniku całkowitego BMB o co najmniej 2 punkty wzrósł z 26% (n=5) po 9 miesiącach do 44% (n=8) po 18 miesiącach.

Po 18 miesiącach leczenia produktem leczniczym Cerdelga, średni (SD) wskaźnik gęstości mineralnej kości (T-score BMD, ang. *bone mineral density*) dla części lędźwiowej kręgosłupa wzrósł z -1,06 (0,82) (n=17) do -0,91 (0,88) (n=15).

Wyniki badania 304 wskazują, że uzyskana poprawa w zakresie parametrów szkieletowych utrzymuje się lub następuje dalsza poprawa, podczas 4 lat leczenia z zastosowaniem produktu Cerdelga.

Ocena elektrokardiograficzna

Nie zaobserwowano żadnego klinicznie istotnego wpływu eliglustatu na wydłużenie odstępów QTc w przypadku podawania pojedynczych dawek do 675 mg.

Odstęp QT skorygowany względem częstości pracy serca wg wzoru Fridericia (QTcF) był oceniany w randomizowanym, kontrolowanym placebo i substancją czynną (moksyflokscyna 400 mg) badaniem przeprowadzonym w układzie naprzemiennym z zastosowaniem pojedynczej dawki u 47 zdrowych pacjentów. W tym badaniu, z udokumentowaną zdolnością wykrywania małych wpływów, górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla największego odstępu QTcF, skorygowanego względem wartości wyjściowej i placebo, znajdowała się poniżej 10 ms, czyli progu wymagającego działań regulacyjnych. Chociaż nie stwierdzono żadnego widocznego wpływu na częstość pracy serca, zanotowano wydłużenie związane ze stężeniem dla zmiany korygowanej przez placebo od punktu wyjściowego w odstępach PR, QRS i QTc. Na podstawie modelowania PK/PD można przewidzieć, że stężenie eliglustatu w osoczu na poziomie 11-krotności przewidywanej wartości C_{max} u ludzi spowoduje średnio (górna granica 95% przedziału ufności) wydłużenie w odstępach PR, QRS i QTcF, odpowiednio o 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) i 12,3 (14,2) ms.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cerdelga we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z chorobą Gauchera typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cerdelga w podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do 18 roku życia z chorobą Gauchera typu 1 i 3 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średni czas od przyjęcia dawki do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi od 1,5 do 3 godzin, z niską biodostępnością po podaniu doustnym (<5%) z powodu znacznego efektu pierwszego przejścia. Eliglustat jest substratem nośnika błonowego P (P-gp). Przyjmowanie pokarmu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę eliglustatu. Po zastosowaniu wielokrotnych dawek eliglustatu 84 mg dwa razy na dobę, stan stabilny osiągnięto w dniu 4., ze współczynnikiem kumulacji na poziomie 3-krotnym lub niższym. Nie przeprowadzono badań dotyczących podania doustnego eliglustatu w dawce 84 mg raz na dobę u pacjentów o słabym metabolizmie (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Dystrybucja

Eliglustat wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (od 76 do 83%) i jest głównie dystrybuowany z osoczem. Po podaniu dożylnym, objętość dystrybucji wynosiła 816 L, wskazując na znaczną dystrybucję do tkanek ludzkich. W badaniach nieklinicznych wykazano znaczną dystrybucję eliglustatu do tkanek, w tym również do szpiku kostnego.

Metabolizm

Eliglustat jest szybko metabolizowany z dużym klirensiem, głównie przez CYP2D6 i w mniejszym stopniu przez CYP3A4. Podstawowe szlaki metaboliczne eliglustatu obejmują sekwencyjne utlenienie grupy funkcyjnej oktanoilowej, a następnie utlenienie grupy funkcyjnej 2,3-dihydro-1,4-benzodioxanowej, lub połączenie obydwu szlaków, skutkując powstaniem wielu metabolitów będących wynikiem utleniania.

Eliminacja

Po podaniu doustnym, większość przyjętej dawki jest wydalana z moczem (41,8%) i kałem (51,4%), głównie w postaci metabolitów. Po podaniu dożylnym, całkowity klirens eliglustatu wynosił 86 l/godz. Po wielokrotnym doustnym podaniu eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę okres połowicznej eliminacji eliglustatu z organizmu wynosi około 4–7 godzin u pacjentów, u których nie występuje słaby metabolizm i 9 godzin u pacjentów o słabym metabolizmie (PM).

Charakterystyka w określonych grupach

Fenotyp CYP2D6

Populacyjna analiza farmakokinetyczna pokazuje, iż fenotyp CYP2D6 przewidywany na podstawie genotypu jest najważniejszym czynnikiem mającym wpływ na zmienność właściwości farmakokinetycznych. Osoby o przewidywanym fenotypie CYP2D6 typu wolno metabolizującego (ok. 5 do 10% populacji) wykazują wyższe stężenie eliglustatu niż osoby o pośrednim lub szybkim metabolizmie przy udziale izoenzymu CYP2D6.

Płeć, masa ciała, wiek i rasa

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej wykazano, że płeć, masa ciała, wiek i rasa mają ograniczony wpływ lub nie mają wpływu na farmakokinetykę eliglustatu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Głównymi narządami docelowymi eliglustatu w badaniach toksykologicznych są: przewód pokarmowy, narządy limfatyczne, wątroba (tylko u szczurów) i układ rozrodczy (tylko u samców szczurów). Działania eliglustatu obserwowane w badaniach toksykologicznych były przemijające i nie wskazywały na opóźnioną lub nawracającą toksyczność. Marginesy bezpieczeństwa w badaniach przewlekłej toksyczności przeprowadzanych na szczurach i psach znajdowały się w zakresie od 8-krotności do 15-krotności dla całkowitej ekspozycji w osoczu oraz od 1-krotności do 2-krotności dla ekspozycji na niezwiązany produkt leczniczy (wolną frakcję) w osoczu.

Eliglustat nie wpływał na działanie ośrodkowego układu nerwowego ani układu oddechowego. W badaniach nieklinicznych zaobserwowano działanie na mięsień sercowy zależne od stężenia:

hamowanie kanałów jonowych (potasowego, sodowego i wapniowego) w ludzkim sercu przy stężeniu ≥ 7 -krotności przewidywanej wartości $C_{\max}$; działanie za pośrednictwem jonowego kanału sodowego w badaniu elektrofizjologicznym przeprowadzanym *ex-vivo* na włóknach Purkiniego psa (2-krotność przewidywanej wartości $C_{\max}$ niezwiązanego produktu leczniczego w ludzkim osoczu); oraz wydłużenie odstępów QRS i PR w badaniach telemetrycznych i badaniach przewodnictwa mięśnia sercowego przeprowadzanych na znieczulonych psach, z widocznym działaniem przy stężeniu na poziomie 14-krotności przewidywanego całkowitego stężenia $C_{\max}$ w ludzkim osoczu lub 2-krotności przewidywanego stężenia $C_{\max}$ niezwiązanego produktu leczniczego w ludzkim osoczu.

W przeprowadzonym standardowym zestawie badań genotoksyczności nie stwierdzono mutagenności eliglustatu oraz nie zaobserwowano żadnego potencjału rakotwórczego w standardowych próbach biologicznych na myszach i szczurach, obejmujących ich całe życie. Ekspozycja w badaniach rakotwórczości była ok. 4-krotnie i 3-krotnie większa, odpowiednio u myszy i szczurów, niż średnia przewidywana całkowita ekspozycja na eliglustat w osoczu lub mniejsza od 1-krotności dla ekspozycji na niezwiązany produkt leczniczy w osoczu.

U samców szczurów nie zaobserwowano żadnego wpływu na właściwości plemników w przypadku stosowania dawek nietoksycznych ogólnoustrojowo. Odwracalne hamowanie spermatogenezy zaobserwowano u szczurów przy 10-krotności przewidywanej ekspozycji u człowieka na podstawie AUC (dawka toksyczna ogólnoustrojowo). W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano zwyrodnienie nabłonka plemnikotwórczego i częściową hipoplazję jąder w przypadku 10-krotności przewidywanej ekspozycji u człowieka na podstawie AUC.

U szczurów zanotowano przenikanie eliglustatu i jego metabolitów przez łożysko. W 2. i 24. godzinie po przyjęciu dawki wykryto odpowiednio 0,034% i 0,013% oznaczonej dawki w tkance płodowej.

Po dawkach toksycznych dla matki, u szczurów stwierdzono większą częstość występowania poszerzenia komór mózgowych, nieprawidłowej liczby żeber lub kręgów lędźwiowych i słabego kostnienia wielu kości. Podawanie produktu leczniczego nie wpływało na rozwój zarodka i płodu u szczurów i królików aż do klinicznie istotnej ekspozycji (na podstawie AUC).

W badaniu laktacji u szczurów stwierdzono, że 0,23% oznaczonej dawki było przekazywane młodym szczurom w trakcie 24 godzin po przyjęciu dawki, co oznacza, że eliglustat lub substancje z nim powiązane są wydzielane z mlekiem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Dibehenian glicerolu

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Krzemian glinowo-potasowy (E555)
Dwutlenek tytanu (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna (E132)

Tusz nadruku:

Politura szelakowa
Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy
Wodorotlenek amonu 28%

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z aluminium – PETG/COC.PETG/PCTFE

Każdy blister zbiorczy zawiera 14 twardych kapsulek.
Każde opakowanie zawiera 56 lub 196 twardych kapsulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411DD, Naarden, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/974/001

EU/1/14/974/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI ORAZ WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu, zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w artykule 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem na teren każdego państwa członkowskiego produktu leczniczego Cerdelga, podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien uzgodnić zawartość i format programu edukacyjnego z uwzględnieniem komunikacji medialnej, modeli dystrybucji oraz innych aspektów programu z właściwymi władzami krajowymi.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym Cerdelga znajduje się w obrocie, wszyscy lekarze, którzy będą wykorzystywać ten produkt w swojej praktyce, otrzymają materiały edukacyjne w postaci przewodnika dla lekarzy.

Materiały edukacyjne (przewodnik) dla lekarzy będą zawierały następujące kluczowe elementy:

- o Produkt Cerdelga jest wskazany do leczenia długoterminowego dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (GD1). **Nie jest przeznaczony** do stosowania u pacjentów z chorobą Gauchera typu 2 lub typu 3 (GD2 i GD3).
- o Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cerdelga, u pacjentów należy określić genotyp CYP2D6 za pomocą badania genetycznego, dla określenia statusu metabolizmu. Produkt Cerdelga jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których metabolizm z udziałem izoenzymu CYP2D6 jest słaby (PMs), średni (IMs) lub szybki (EMs).
- o Zalecana dawka to 84 mg eliglustatu dwa razy na dobę dla pacjentów ze średnim i szybkim metabolizmem (IMs) z udziałem izoenzymu CYP2D6. Dla pacjentów ze słabym metabolizmem (PMs) z udziałem izoenzymu CYP2D6 zalecana dawka to 84 mg eliglustatu raz na dobę.
- o Należy poinformować pacjentów, że powinni unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego.
- o Eliglustat jest przeciwwskazany u pacjentów, u których metabolizm z udziałem izoenzymu CYP2D6 jest średni (IMs) lub szybki (EMs) i którzy przyjmują silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A. Eliglustat jest również przeciwwskazany u pacjentów ze słabym metabolizmem (PMs) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmującymi silny inhibitor CYP3A. Zastosowanie eliglustatu w takich przypadkach prowadzi do znacznego podwyższenia jego stężenia w surowicy krwi. Może to powodować niewielkie zwiększenie odstępów PR, QRS i QTc.
- o Zastosowanie eliglustatu z silnymi induktorami CYP3A znacznie zmniejsza ekspozycję na eliglustat, co może zmniejszać skuteczność leczniczą; dlatego ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Cerdelga jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pacjenci, którym przepisano produkt leczniczy Cerdelga otrzymają Kartę ostrzeżeń dla pacjenta. Karta ostrzeżeń dla pacjenta musi zawierać następujące kluczowe elementy:

Informacja dla lekarzy:

- o Ten pacjent przyjmuje eliglustat (Cerdelga) w celu leczenia choroby Gauchera typu 1.
- o Eliglustatu nie należy stosować jednocześnie z produktami leczniczymi, które mogą mieć wpływ na aktywność enzymów wątrobowych i które odgrywają rolę w metabolizmie eliglustatu.
- o Stosowanie eliglustatu wraz z tymi produktami leczniczymi może zmniejszyć jego skuteczność, lub może zwiększyć poziom eliglustatu we krwi pacjenta.

Informacje dla pacjentów:

- o Zawsze skonsultuj się z lekarzem, który przepisał eliglustat przed rozpoczęciem stosowania innych leków.
- o Nie należy spożywać grejpfrutów i produktów zawierających grejpfrut.

- **Zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu zbadania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania eliglustatu u pacjentów którym przepisano eliglustat, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do utworzenia podkatalogu w International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry dla gromadzenia danych dotyczących bezpieczeństwa, zgodnie z ustalonym protokołem.	Raporty z podkatalogu należy składać z każdym PSUR.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cerdelga, 84 mg, kapsułki twarde
eliglustat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 84 mg eliglustatu (w postaci winianu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dalsze informacje - patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek twardych
196 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411DD
Naarden
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/974/001
EU/1/14/974/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

cerdelga

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE POŚREDNIE DLA POJEDYNCZEGO BLISTRA: ETUI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cerdelga, 84 mg, kapsułki twarde
eliglustat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 84 mg eliglstatu (w postaci winianu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dalsze informacje - patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411DD
Naarden
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/974/001
EU/1/14/974/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

cerdelga

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER/ OPAKOWANIE ZBIORCZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cerdelga, 84 mg, kapsułki twarde
eliglustat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Genzyme Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Cerdelga, 84 mg, kapsułki twarde eliglustat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cerdelga i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Cerdelga
3. Jak przyjmować lek Cerdelga
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cerdelga
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cerdelga i w jakim celu się go stosuje

Cerdelga jest lekiem stosowanym do długotrwałego leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

Choroba Gauchera typu 1 jest rzadkim, dziedzicznym schorzeniem, w którym substancja zwana glukozyloceramidem nie jest skutecznie rozkładana przez organizm. W rezultacie glukozyloceramid gromadzi się w śledzionie, wątrobie i kościach. Nagromadzone złogi uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie tych narządów. Cerdelga zawiera jako substancję czynną eliglustat, który ogranicza produkcję glukozyloceramidu i w ten sposób zapobiega jego nagromadzeniu. To z kolei pomaga zajęтым narządom pracować lepiej.

Ludzie różnią się pod względem tempa w jakim ich organizm rozkłada ten lek. Dlatego ilość leku we krwi może być różna w zależności od pacjenta, co może wpływać na odpowiedź pacjenta na leczenie. Lek Cerdelga jest przeznaczony do stosowania u pacjentów, których organizm rozkłada lek w prawidłowym tempie (znani jako pacjenci z umiarkowanym metabolizmem i szybkim metabolizmem) lub powolnym tempie (znani jako pacjenci ze słabym metabolizmem). Zanim pacjent rozpocznie stosowanie leku Cerdelga, lekarz prowadzący określi za pomocą prostego testu laboratoryjnego, czy ten lek jest dla pacjenta odpowiedni.

Choroba Gauchera typu 1 jest dożywotnim schorzeniem, dlatego pacjent musi przyjmować ten lek zgodnie z zaleceniami lekarza, aby uzyskać jak najlepsze korzyści.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Cerdelga

Kiedy nie przyjmować leku Cerdelga

- jeśli pacjent ma uczulenie na eliglustat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6.).
- jeśli pacjent rozkłada lek Cerdelga w prawidłowym tempie i stosuje leki znane jako silne lub umiarkowane inhibitory CYP2D6 (np. chinidyna lub terbinafina) w skojarzeniu z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. erytromycyna lub itraconazol). Połączenie tych leków wpłynie na zdolność organizmu pacjenta do rozkładania leku Cerdelga, co może doprowadzić do podwyższenia stężenia substancji czynnej we krwi (bardziej szczegółowy wykaz leków, patrz punkt „Lek Cerdelga a inne leki“).
- jeśli pacjent rozkłada lek Cerdelga w powolnym tempie i stosuje leki znane jako silne inhibitory CYP2D6 (np. itraconazol). Te leki wpłyną na zdolność organizmu pacjenta do rozkładania leku Cerdelga, co może doprowadzić do podwyższenia stężenia substancji czynnej we krwi (bardziej szczegółowy wykaz leków, patrz punkt „Lek Cerdelga a inne leki“).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Cerdelga należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent:

- jest obecnie leczony lub zostanie poddany leczeniu którymkolwiek z leków wymienionych w punkcie „*Lek Cerdelga a inne leki*“,
 - o przeszedł w przeszłości zawał serca lub miał niewydolność serca,
 - o ma spowolnione tętno,
 - o ma nieregularny lub nieprawidłowy rytm serca, w tym ma chorobę serca nazwaną zespołem wydłużonego odcinka QT,
 - o ma inne choroby serca;
- przyjmuje leki przeciwaritmiczne (stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca), takie jak: chinidyna, amiodaron lub sotalol.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Cerdelga u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży.

Lek Cerdelga a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leki, których nie wolno stosować w skojarzeniu ze sobą i z lekiem Cerdelga

Leku Cerdelga nie wolno stosować z niektórymi rodzajami leków. Leki te mogą wpływać na zdolność organizmu do rozkładania leku Cerdelga, co może doprowadzić do zwiększenia stężenia leku Cerdelga we krwi. Leki te są znane jako silne lub umiarkowane inhibitory CYP2D6 oraz silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A. Istnieje wiele leków należących do tych grup i w zależności od tego, jak organizm pacjenta rozkłada lek Cerdelga, efekty mogą być różne u każdego pacjenta. Przed rozpoczęciem stosowania leku Cerdelga należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym o tych lekach. Lekarz prowadzący określi, które leki pacjent może stosować w zależności od tempa w jakim organizm pacjenta rozkłada eliglustat.

Leki, które mogą zwiększać stężenie leku Cerdelga we krwi, takie jak:..

- paroksetyna, fluoksetyna, fluwoksamina, duloksetyna, bupropion, moklobemid – **leki przeciwdepresyjne** (stosowane w leczeniu depresji),
- dronedaron, chinidyna, werapamil – **leki przeciwaritmiczne** (stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca),
- cypfloksacyna, klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna – **antybiotyki** (stosowane w leczeniu zakażeń),
- terbinafina, itraconazol, flukonazol, posakonazol, worykonazol – **leki przeciwgrzybicze** (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych),
- mirabegron – stosowany w leczeniu pęcherza nadreaktywnego,

- cynakalcet – **kalcymimetyk** (stosowany u pacjentów dializowanych i chorujących na szczególne rodzaje raka),
- atazanawir, darunawir, fosamprenawir, indinawir, lopinawir, rytonawir, sakwinawir, tipranawir – **leki przeciwtretowirusowe** (stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV),
- kobicystat – stosowany w celu zwiększenia działania leków przeciwtretowirusowych (stosowanych w leczeniu zakażenia wirusem HIV)
- aprepitant – **lek przeciwwymiotny** (stosowany do ograniczenia wymiotów),
- diltiazem – **lek obniżający ciśnienie krwi** (stosowany w celu zwiększenia przepływu krwi i zmniejszenia tętna),
- koniwaptan – **lek moczopędny** (stosowany w celu podwyższenia niskiego stężenia sodu we krwi),
- boceprewir, telaprewir – **lek przeciwwirusowy** (stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C),
- imatynib – **lek przeciwnowotworowy** (stosowany w leczeniu nowotworu),
- amlodypina, ranolazyna – stosowane w leczeniu dławicy piersiowej,
- cylostazol – stosowany w leczeniu bólu typu skurczowego w nogach występujący podczas chodzenia, który jest spowodowany niedostatecznym dopływem krwi do nóg.
- izoniazyd – stosowany w leczeniu gruźlicy,
- cymetydyna, ranitydyna – leki zobojętniające kwas żołądkowy (stosowane w leczeniu niestrawności),
- gorzknik kanadyjski – (znany także jako *Hydrastis canadensis*) preparat ziołowy dostępny bez recepty wspomagający trawienie.

Leki, które mogą zmniejszać stężenie leku Cerdelga we krwi:

- ryfampicyna, ryfabutyna – **antybiotyki** (stosowane w leczeniu zakażeń),
- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina – **leki przeciwpadaczkowe** (stosowane w leczeniu padaczki i napadów drgawkowych),
- ziele dziurawca zwyczajnego – (znany również pod nazwą *Hypericum perforatum*) preparat ziołowy dostępny bez recepty, stosowany do leczenia **depresji** i innych stanów.

Lek Cerdelga może zwiększać stężenie następujących rodzajów leków we krwi:

- dabigatran – **lek przeciwzakrzepowy** (stosowany do rozrzedzania krwi),
- fenytoina – **lek przeciwpadaczkowy** (stosowany w leczeniu padaczki i napadów drgawkowych),
- nortryptylina, amitryptylina, imipramina, dezypramina – **leki przeciwdepresyjne** (stosowane w leczeniu depresji),
- pochodne fenotiazyny – **leki przeciwpsychotyczne** (stosowane w leczeniu schizofrenii i psychozy),
- digoksyna – stosowana w leczeniu **niewydolności serca i migotania przedsionków**,
- kolchicina – stosowana w leczeniu **dny moczanowej**,
- metoprolol – stosowany w celu **obniżenia ciśnienia tętniczego krwi i (lub) zmniejszenia tętna**,
- dekstrometorfan – **lek na kaszel**,
- atomoksetyna – stosowana w leczeniu **zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD, ang. attention deficit hyperactivity disorder)**,
- prawastatyna – stosowana w celu **obniżenia stężenia cholesterolu i zapobiegania chorobom serca**.

Stosowanie leku Cerdelga z jedzeniem i piciem

Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku z grejpfrutów, ponieważ mogą one zwiększyć stężenie leku Cerdelga we krwi.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, który omówi z pacjentką czy może przyjmować ten lek w okresie ciąży.

Udowodniono, że u zwierząt substancja czynna tego leku przenika w śladowych ilościach do mleka matki. Karmienie piersią nie jest zalecane podczas leczenia tym lekiem. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna poinformować o tym lekarza.

Nie jest znany wpływ na płodność w przypadku stosowania standardowych dawek.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Cerdelga wywiera nieistotny wpływ lub nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Cerdelga zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

3. Jak przyjmować lek Cerdelga

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jeśli pacjent ma średni lub szybki metabolizm:

Należy połykać w całości jedną 84 mg kapsułkę dwa razy na dobę, popijając wodą. Kapsułkę można przyjmować wraz z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Należy przyjmować jedną kapsułkę rano i jedną wieczorem.

Jeśli pacjent ma słaby metabolizm:

Należy połykać w całości jedną 84 mg kapsułkę raz na dobę, popijając wodą. Kapsułkę można przyjmować wraz z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Należy przyjmować jedną kapsułkę o tej samej porze każdego dnia.

Kapsułki nie wolno otwierać, rozgniatać, rozpuszczać ani rozgryzać przed połyknięciem. Jeżeli pacjent nie może połykać kapsułek w całości, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Lek Cerdelga należy przyjmować codziennie tak długo, jak zaleci to lekarz.

Jak wyciągnąć blister zbiorczy z etui

Przyciskając razem kciuk i palec na jednym końcu etui (1), delikatnie pociągnąć za blister zbiorczy, aby otworzyć etui (2).



Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Cerdelga

W razie przyjęcia większej liczby kapsułek niż zalecana, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Mogą pojawić się zawroty głowy z następującymi objawami: utrata równowagi, obniżone tętno, nudności, wymioty i uczucie oszołomienia.

Pominięcie przyjęcia leku Cerdelga

Należy przyjąć kolejną kapsułkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Cerdelga

Nie należy przerywać przyjmowania leku Cerdelga bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne i zazwyczaj ustępuje z czasem.

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób):

- ból głowy,
- uczucie nudności (mdłości),
- biegunka,
- ból brzucha,
- gazy (wzdęcia),
- ból stawów,
- zmęczenie (osłabienie).

W badaniach klinicznych, niewielka liczba pacjentów doświadczyła omdleń. Każdy z tych pacjentów znajdował się w grupie podwyższonego ryzyka omdlenia. W razie uczucia słabości lub omdlenia należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. **Jak przechowywać lek Cerdelga**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, koszulce lub blistrze po: „Termin ważności (EXP)“. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. **Zawartość opakowania i inne informacje**

Co zawiera lek Cerdelga

- Substancją czynną leku jest eliglustat (w postaci winianu). Każda kapsułka zawiera 84 mg eliglustatu.
- Pozostałe składniki to:
 - o rdzeń kapsułki: celuloza mikrokryształiczna, laktoza jednowodna (patrz punkt 2. „Lek Cerdelga zawiera laktozę“), hypromeloza i dibehenian glicerolu;
 - o otoczka kapsułki: żelatyna, krzemian glinowo-potasowy (E555), dwutlenek tytanu (E171), żelaza tlenek żółty (E172) i indygotyna (E132);
 - o tusze nadruku: politura szelakowa, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy i wodorotlenek amonu.

Jak wygląda lek Cerdelga i co zawiera opakowanie

Kapsułki z lekiem Cerdelga mają perłowe niebieskozielone, nieprzezroczyste wieczko i perłowe białe, nieprzezroczyste denko z czarnym napisem „GZ02“ nadrukowanym na kapsułce.

Opakowanie zawiera 56 kapsułek twardych w 4 blisterach zbiorczych po 14 kapsułek każdy lub 196 kapsułek twardych w 14 blisterach zbiorczych po 14 kapsułek każdy.

Nie wszystkie wielkości opakowania muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411DD
Naarden
Holandia

Wytwórca

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 9705300

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

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

Deutschland
Genzyme GmbH
Tel: +49 (0)6102 3674 0

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

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Polska
Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Ελλάδα/Κύπρος
sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 900 1600

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 422 0100

España
Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

France
Genzyme S.A.S.
Tél: +33 (0) 825 825 863

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia
Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

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

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom/Ireland

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.