

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 perlowym niebieskozielonym, nieprzezroczystym wieczkiem i perlowym 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.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć przepisaną dawkę w porze przewidzianej na kolejną dawkę; nie należy podwajać kolejnej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie eliglustatu jest przeciwwskazane u pacjentów o szybkim metabolizmie (ang. *extensive metabolisers*, EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C według klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Nie jest zalecane stosowanie eliglustatu u pacjentów o szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują zaburzenia czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym (klasa B według klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W przypadku pacjentów o szybkim metabolizmie (EM) przy udziale izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne zaburzenia czynności wątroby (klasa A według klasyfikacji Childa-Pugha), nie jest konieczne dostosowanie dawki, a zalecana dawka eliglustatu wynosi 84 mg dwa razy na dobę.

Nie jest zalecane stosowanie eliglustatu u pacjentów o średnim (ang. *intermediate metabolisers*, IM) lub słabym metabolizmie (ang. *poor metabolisers*, PM) przy udziale izoenzymu CYP2D6, u których występują zaburzenia czynności wątroby o dowolnym nasileniu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie produktu leczniczego Cerdelga jest przeciwwskazane u pacjentów o szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, przyjmujących silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 (patrz punkty 4.3 i 5.2).

W przypadku pacjentów z szybkim metabolizmem (EM) przy udziale izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne zaburzenia czynności wątroby, przyjmujących słaby inhibitor CYP2D6 bądź też silny, umiarkowany lub słaby inhibitor CYP3A, należy rozważyć podanie eliglustatu w dawce 84 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku pacjentów z szybkim metabolizmem (EM) przy udziale izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek, nie jest konieczne dostosowanie dawki, a zalecana dawka eliglustatu wynosi 84 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W przypadku osób z szybkim metabolizmem (EM) przy udziale izoenzymu CYP2D6, u których występuje schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD), stosowanie eliglustatu nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W przypadku osób o średnim (IM) lub słabym (PM) metabolizmie przy udziale izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek lub ESRD, stosowanie eliglustatu nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie w leczeniu eliglustatem pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkty 5.1 i 5.2).

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 rozgniatać, rozpuszczać ani otwierać.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Pacjenci o średnim (IM) lub szybkim 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).

W związku z istotnie podwyższonym stężeniem eliglustatu w osoczu, produkt leczniczy Cerdelga jest przeciwwskazany u pacjentów o szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, a także u przyjmujących silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 pacjentów o szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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 szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujących 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 (patrz punkt 4.3).

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

Stosowanie eliglustatu 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 eliglustatu 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 eliglustatu 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 przeciwaritmicznymi produktami leczniczymi klasy IA (np. chinidyna) i klasy III (np. amiodaron, sotalolol).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów o szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie jest zalecane stosowanie eliglustatu w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Brak jest danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów o średnim (IM) lub słabym metabolizmie (PM) przy udziale izoenzymu CYP2D6, u których występują zaburzenia czynności wątroby o dowolnym nasileniu. Nie jest zalecane stosowanie eliglustatu w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie eliglustatu z inhibitorami CYP2D6 lub CYP3A4 w przypadku pacjentów o szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne zaburzenia czynności wątroby, może skutkować dalszym podwyższeniem poziomu eliglustatu w osoczu; skala tego zjawiska zależy od hamowanego enzymu oraz od siły inhibitora. W przypadku pacjentów z szybkim metabolizmem (EM) przy udziale izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne zaburzenia czynności wątroby, przyjmujących słaby inhibitor CYP2D6 bądź też silny, umiarkowany lub słaby inhibitor CYP3A, należy rozważyć podanie eliglustatu w dawce 84 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak jest danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów o szybkim (EM), średnim (IM) lub słabym metabolizmie (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występuje ESRD, oraz na temat pacjentów o średnim (IM) i słabym (PM) metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują zaburzenia czynności nerek o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim; stosowanie eliglustatu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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 rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy 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 przepisanych 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).

Pacjenci z szybkim metabolizmem (EM) i z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby: patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4.

Pacjenci z szybkim metabolizmem (EM) i z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby: patrz punkty 4.2 i 4.3.

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, itrakonazolu, 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).

Pacjenci z szybkim metabolizmem (EM) i z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby: patrz punkty 4.2 i 4.4.

Pacjenci z szybkim metabolizmem (EM) i z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby: patrz punkty 4.2 i 4.3.

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, itrakonazolu, 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, ranolazyna] 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, dekstrometorfan 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 Cerdelga 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 leczniczego 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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil działań niepożądanych produktu leczniczego Cerdelga został opracowany na podstawie analizy 1400 pacjento-lat ekspozycji na leczenie, zbiorczych wyników z okresów pierwotnych analiz oraz okresów rozszerzenia dwóch głównych badań fazy III (badania ENGAGE oraz ENCORE), jednego 8-letniego długoterminowego badania fazy II (Badanie 304) i jednego badania uzupełniającego fazy IIIb (badanie EDGE). W tych czterech badaniach, eliglustat otrzymywało łącznie 393 pacjentów w wieku od 16 do 75 lat, mediana czasu leczenia wyniosła 3,5 lat (maksymalny czas leczenia - do 9,3 lat).

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po zastosowaniu produktu leczniczego Cerdelga była niestrawność (około 6% pacjentów uczestniczących w badaniach).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 ($< 1/10\ 000$)). Działania niepożądane pochodzące z danych z długoterminowych badań klinicznych, które zgłoszono u co najmniej 4 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

Klasyfikacja układów i narządów	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*, zawroty głowy*, dysgeuzja
Zaburzenia serca	Kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podrażnienie gardła, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność, ból w nadbrzuszu*, biegunka*, nudności, zaparcia, ból brzucha*, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcie brzucha*, zapalenie żołądka, dysfagia, wymioty*, suchość w jamie ustnej, wzdęcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Sucha skóra, pokrzywka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Artralgia, bóle kończyn*, ból pleców*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie

*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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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 wielośrodkiem, 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.

* Wszyscy pacjenci, którzy przeszli na leczenie produktem leczniczym Cerdelga po 9 miesiącach.

W trakcie otwartego, długoterminowego okresu stosowania produktu leczniczego Cerdelga (faza przedłużenia), u wszystkich pacjentów dla których uzyskano pełne dane i którzy nadal otrzymywali produkt leczniczy Cerdelga odnotowano dalszą poprawę podczas fazy przedłużonej. Wyniki (zmiana względem wartości początkowych) punktów końcowych po 18 miesiącach, 30 miesiącach i 4,5 roku ekspozycji na produkt leczniczy Cerdelga były następujące: całkowita zmiana w zakresie stężenia hemoglobiny (g/dl) 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35] oraz 1,4 (1,31) [n=12]; średni wzrost liczby płytek krwi (mm³) 58,5% (40,57%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35] i 86,8% (54,20%) [n=12]; średnie zmniejszenie objętości śledziony (MN) 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32] i 65,6% (7,43%) [n=13]; oraz średnie zmniejszenie objętości wątroby (MN) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32] i 23,4% (10,59%) [n=13].

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.

Osiemnastu pacjentów ukończyło 8-letni okres leczenia. Jeden pacjent (6%) otrzymywał dawkę zwiększoną do 127 mg dwa razy na dobę. Czternastu pacjentów (78%) kontynuowało leczenie produktem leczniczym Cerdelga w dawce 84 mg dwa razy na dobę. Trzech pacjentów (17%) otrzymywało nadal dawkę 42 mg dwa razy na dobę. Szesnastu pacjentów osiągnęło punkt końcowy skuteczności w 8 roku leczenia.

W trakcie 8-letniego okresu leczenia produkt leczniczy Cerdelga wykazał trwałą poprawę w zakresie objętości narządów i parametrów hematologicznych (patrz tabela 3.).

Tabela 3.: Zmiana po 8 latach względem wartości początkowych w badaniu 304

	N	Wartość początkowa (średnia)	Zmiana względem wartości początkowej (średnia)	Odczylenie standardowe
Objętość śledziony (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11

Stężenie hemoglobiny (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Objętość wątroby (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$)	16	67,53	109,8%	114,73

MN = wielokrotność normy

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 leczniczego 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 leczniczy 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 leczniczy 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.

^{**} Wszyscy pacjenci, którzy przeszli na leczenie produktem leczniczym Cerdelga po 52 tygodniach

^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 śledziony o $\leq 25\%$.

Liczba wszystkich pacjentów (N)= W populacji zgodnej z protokołem

W trakcie otwartego długoterminowego stosowania produktu leczniczego Cerdelga (faza przedłużenia), odsetek pacjentów z pełnymi danymi, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy stabilności utrzymywał się na poziomie 84,6% (n=136) po 2 latach, 84,4% (n=109) po 3 latach i 91,1% (n=45) po 4 latach. Zaprzeszania stosowania w fazie przedłużenia były w większości spowodowane zmianą polegającą na komercyjnym dostępie do produktu począwszy od 3 roku. Poszczególne parametry choroby (objętość śledziony, objętość wątroby, stężenie hemoglobiny i liczba płytek krwi) pozostawały stabilne przez 4 lata (patrz Tabela 5).

Tabela 5: Zmiany po 24 miesiącach względem 12 miesięcy (okres analizy pierwotnej) u pacjentów z GD1 podczas długoterminowego stosowania produktu leczniczego Cerdelga w badaniu 02607

	Rok 2		Rok 3		Rok 4	
	Cerezyme /Cerdelga ^a Średnia [95% CI]	Cerdelga ^b Średnia [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Średnia [95% CI]	Cerdelga ^b Średnia [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Średnia [95% CI]	Cerdelga ^b Średnia [95% CI]
Liczba pacjentów na początku roku (N)	51	101	46	98	42	96
Liczba pacjentów na koniec roku (N)	46	98	42	96	21	44
Liczba pacjentów, dla których są dostępne dane (N)	39	97	16	93	3	42
Objętość śledziony						
Pacjenci o stabilnej objętości śledziony (%)*	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]
Zmiana w objętości śledziony 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]
Stężenie hemoglobiny						
Pacjenci o stabilnym stężeniu hemoglobiny (%)	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]
Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych (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]
Objętość wątroby						
Pacjenci o stabilnej objętości wątroby (%)	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]
Zmiana objętości wątroby względem wartości początkowych 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]
Liczba płytek krwi						

Pacjenci o stabilnej liczbie płytek krwi (%)	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]
Zmiana liczby płytek krwi (%)	-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]
Złożony punkt końcowy stabilności						
Pacjenci ustabilizowani produktem leczniczym Cerdelga (%)	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 = wielokrotność normy CI = przedział ufności

* Wyklucza pacjentów z całkowicie usuniętą śledzioną.

a Cerezyme/Cerdelga – początkowo randomizowani do Cerezyme

b Cerdelga - początkowo randomizowani do Cerdelga

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

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego 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 zwiększaną 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

Po 9 miesiącach leczenia, w badaniu 02507, naciek szpiku kostnego komórkami Gauchera, określony na podstawie wyniku całkowitego obciążenia szpiku kostnego (BMB, ang. *Bone Marrow Burden*) (uzyskany za pomocą rezonansu magnetycznego części lędźwiowej kręgosłupa i kości udowej) zmniejszył się średnio o 1,1 punktu u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cerdelga (n=19) w porównaniu do braku zmiany, u pacjentów przyjmujących placebo (n=20). Pięciu pacjentów leczonych produktem leczniczym Cerdelga (26%) osiągnęło zmniejszenie wyniku całkowitego BMB o co najmniej 2 punkty.

Po 18 i 30 miesiącach leczenia, wynik całkowitego BMB zmniejszył się średnio, odpowiednio o 2,2 punktu (n=18) i 2,7 (n=15), wśród pacjentów pierwotnie, losowo przydzielonych do grupy leczonej produktem leczniczym Cerdelga, w porównaniu do średniego zmniejszenia o 1 punkt (n=20) i 0,8 (n=16) wśród tych, których pierwotnie, losowo przydzielono do grupy przyjmującej placebo.

Po 18 miesiącach, otwartego stosowania w fazie przedłużenia, produktu leczniczego Cerdelga, średni (SD) wskaźnik gęstości mineralnej kości (T-score BMD, ang. *bone mineral density*) wzrósł z -1,14 (1,0118) dla wartości początkowej (n=34) do -0,918 (1,1601) (n=33) w granicach wartości prawidłowych. Po 30 miesiącach i 4,5 roku leczenia, wskaźnik gęstości mineralnej kości wzrósł odpowiednio do -0,722 (1,1250) (n=27) i -0,533 (0,8031) (n=9).

Wyniki badania 304 wskazują, że uzyskana poprawa w zakresie parametrów szkieletowych utrzymuje się lub następuje dalsza poprawa, podczas 8 lat leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Cerdelga.

W badaniu 02607 wskaźnik gęstości mineralnej kości (BMD T- and Z-scores) dla części lędźwiowej kręgosłupa i kości udowej został utrzymany w prawidłowym zakresie u pacjentów leczonych produktem leczniczym Cerdelga przez okres do 4 lat.

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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Do badań klinicznych włączono ograniczoną liczbę pacjentów w wieku 65 lat (n=10) i 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

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 6 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 u pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu i raz na dobę u pacjentów o słabym metabolizmie (PM), stan stacjonarny osiągnięto w dniu 4., ze współczynnikiem kumulacji na poziomie 3-krotnym lub niższym.

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.

Zaburzenia czynności wątroby:

Wpływ łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby obserwowano w badaniu fazy I oceniającym pojedynczą dawkę leku. Po podaniu pojedynczej dawki 84 mg, wartości C_{max} oraz AUC dla eliglustatu były odpowiednio 1,2 razy i 1,2 razy wyższe w przypadku pacjentów z szybkim metabolizmem (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby, oraz 2,8 razy i 5,2 razy wyższe w przypadku pacjentów z szybkim metabolizmem (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występowały umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, niż u zdrowych osób z szybkim metabolizmem (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Przewiduje się, że po wielokrotnym podaniu dawki 84 mg produktu leczniczego Cerdelga dwa razy na dobę wartości C_{max} oraz AUC_{0-12} będą odpowiednio 2,4 razy i 2,9 razy wyższe w przypadku pacjentów z szybkim metabolizmem (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne zaburzenia czynności wątroby, oraz 6,4 razy i 8,9 razy wyższe w przypadku pacjentów z szybkim metabolizmem (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, niż u zdrowych osób z szybkim metabolizmem (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Przewiduje się, że po wielokrotnym podaniu dawki 84 mg produktu leczniczego Cerdelga raz na dobę wartości C_{max} oraz AUC_{0-12} będą odpowiednio 3,1 razy i 3,2 razy wyższe w przypadku pacjentów z szybkim metabolizmem (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują umiarkowane

zaburzenia czynności wątroby, niż u zdrowych osób z szybkim metabolizmem (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 otrzymujących produkt leczniczy Cerdelga w dawce 84 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Z powodu braku lub ograniczonej ilości danych na temat podania pojedynczych dawek nie można było przewidzieć ekspozycji w stanie stacjonarnym w przypadku pacjentów ze średnim (IM) i słabym (PM) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby nie był oceniany u pacjentów z żadnym fenotypem CYP2D6 (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek:

Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek obserwowano w badaniu fazy I oceniającym pojedynczą dawkę leku. Po podaniu pojedynczej dawki 84 mg, wartości C_{max} oraz AUC dla eliglustatu były podobne w przypadku pacjentów o szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, oraz osób zdrowych z szybkim metabolizmem (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Brak jest danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów z ESRD i osób ze średnim (IM) lub słabym metabolizmem (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują ciężkie zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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
Hypromeloz
Dibehenian glicerolu

Otoczka kapsułki

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

Tusz nadruku

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy
Roztwór amoniaku, stężony

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 kapsułek.

Każde opakowanie zawiera 14, 56 lub 196 twardych kapsułek.

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

Sanofi B.V., Paasheувelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandia

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

EU/1/14/974/001 56 kapsułek

EU/1/14/974/002 196 kapsułek

EU/1/14/974/003 14 kapsułek

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 stycznia 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2023

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