KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CERDELGA 84 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir kapsül, 84,4 mg eliglustat (tartarat olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:
Her bir kapsül;
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 106 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül
Kapsül gövdesinde siyah "GZ02" baskısı olan inci beyaz opak gövde ve inci mavi-yeşil opak kapaklı kapsül. Kapsül boyutu: "boyut 2" (18,0 x 6,4 mm boyutlarında).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CERDELGA, CYP2D6'nın yavaş metabolizörü (YM'ler), orta metabolizörü (OM'ler) veya hızlı metabolizörü (HM'ler) olan tip 1 Gaucher hastalığı olan yetişkin hastaların uzun süreli tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

CERDELGA ile tedavi, Gaucher hastalığının yönetiminde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
Önerilen doz, CYP2D6'nın orta metabolizörleri (OM'ler) ve hızlı metabolizörleri (HM'ler) için günde iki kez 84 mg eliglustattır. CYP2D6'nın yavaş metabolizörleri (YM'ler) için tavsiye edilen doz günde bir kez 84 mg eliglustattır.

Unutulan doz
Bir dozun unutulması durumunda, reçetelenen doz bir sonraki planlanan zamanda alınmalı; bir sonraki doz çift olarak alınmamalıdır.

Uygulama şekli:
CERDELGA oral yolla alınır. Kapsüller, tercihen suyla, bütün olarak yutulmalı ve parçalanmamalı, çözülmemeli veya açılmamalıdır.
Kapsüller yemekle birlikte veya aç karnına alınabilir. Greyfurt veya greyfurt suyu içmekten kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan CYP2D6'nın hızlı metabolizörlerinde (HM'ler) dozaj ayarlanmasına gerek yoktur ve önerilen doz günde iki kez 84 mg eliglustattır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

CERDELGA'nın son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan CYP2D6'nın HM'lerinde kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

CERDELGA'nın hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği veya SDBH olan CYP2D6'nın orta metabolizörlerinde (OM'ler) kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
CERDELGA şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C sınıfı) olan CYP2D6'nın hızlı metabolizörlerinde (HM'ler) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

CERDELGA'nın, orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B sınıfı) olan CYP2D6'nın hızlı metabolizörlerinde (HM'ler) kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A) olan CYP2D6'nın hızlı metabolizörlerinde (HM'ler) dozaj ayarlanması gerekmemektedir ve önerilen doz günde iki kez 84 mg eliglustattır.

Herhangi bir derecede karaciğer yetmezliği olan CYP2D6'nın orta metabolizörleri (OM'ler) veya yavaş metabolizörlerinde (YM'ler) CERDELGA kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

CERDELGA, güçlü veya orta derecede CYP2D6 inhibitörü alan hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan CYP2D6'nın hızlı metabolizörlerinde (HM'ler) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Zayıf CYP2D6 inhibitörü veya güçlü, orta veya zayıf CYP3A inhibitörü alan hafif derecede karaciğer yetmezliğinde CYP2D6'nın hızlı metabolizörlerinde (HM'ler), günde bir kez 84 mg eliglustat dozu düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
CERDELGA'nın çocuklarda ve 18 yaş altındaki adolesanlardaki güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon :
CERDELGA ile geriyatrik popülasyonun tedavisine ilişkin kısıtlı deneyim bulunmaktadır. Veriler, herhangi bir doz düzenlemesinin gerekli olmadığını göstermektedir. (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

CYP2D6 çok-hızlı metabolizörler (ÇHM'ler) ve belirsiz metabolizörler:
CERDELGA, CYP2D6'nın ultra-hızlı veya belirsiz metabolizör olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
Güçlü veya orta dereceli bir CYP2D6 inhibitörüyle aynı anda güçlü veya orta dereceli bir CYP3A inhibitörü alan CYP2D6 orta metabolizörleri (OM'ler) veya hızlı metabolizörleri (HM'ler) olan hastalar ve güçlü bir CYP3A inhibitörü alan CYP2D6 yavaş metabolizörü (YM'ler) olan hastalar. Bu durumlarda CERDELGA kullanımı oldukça yüksek eliglustat plazma konsantrasyonlarıyla sonuçlanır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

CERDELGA, belirgin ölçüde artmış eliglustat plazma konsantrasyonları nedeniyle, şiddetli karaciğer yetmezliği olan CYP2D6'nın hızlı metabolizörlerinde (HM'ler) ve güçlü veya orta bir CYP2D6 inhibitörü alan, hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan CYP2D6'nın hızlı metabolizerlerinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavinin başlatılması: CYP2D6 genotipleme
CERDELGA ile tedaviye başlamadan önce, hastalara CYP2D6 genotiplemesi yapılarak CYP2D6 metabolizör durumu belirlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2, Özel popülasyonlar).

İlaç-ilaç etkileşimleri
CERDELGA, güçlü veya orta dereceli CYP2D6 inhibitörü ile birlikte güçlü veya orta dereceli CYP3A inhibitörü alan CYP2D6 orta metabolizör (OM'ler) veya hızlı metabolizör (HM'ler) hastalarda, ve güçlü CYP3A inhibitörü alan CYP2D6 yavaş metabolizör (YM'ler) hastalarda kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3).

CERDELGA'nın bir güçlü veya orta dereceli bir CYP2D6 veya CYP3A inhibitörü ile kullanımı için Bkz. Bölüm 4.5.
CERDELGA'nın güçlü CYP3A indükleyicileriyle birlikte kullanılması eliglustata maruziyeti önemli ölçüde azaltarak eliglustatın terapötik etkinliğini azaltabilir; bu nedenle, bu ilaçlar ile birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Bilinen kardiyak sorunu olan hastalar
CERDELGA'nın bilinen kardiyak sorunu olan hastalarda kullanımı klinik çalışmalarda incelenmemiştir. Çok yüksek plazma konsantrasyonlarında eliglustatın EKG aralıklarında hafif artışlara neden olduğu öngörüldüğünden, kalp hastalığı (konjestif kalp yetmezliği, yakın zamanlı akut miyokart infarktüs, bradikardi, kalp bloğu, ventriküler aritmi), uzun QT-sendromu olan hastalarda ve Sınıf-IA (örn; kinidin) ve Sınıf-III (örn; amiodaron, sotalol) antiaritmik tıbbi ürünlerle birlikte CERDELGA kullanımından kaçınılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar
Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan CYP2D6'nın hızlı metabolizerleri (HM'ler) ile sınırlı veri mevcuttur. Bu hastalarda CERDELGA kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).
Herhangi bir derecedeki karaciğer yetmezliği olan CYP2D6'nın orta metabolizörleri (OM'ler) veya yavaş metabolizörleri (YM'ler) ile sınırlı veri bulunmaktadır veya hiç veri bulanmamaktadır. Bu hastalarda CERDELGA kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Hafif derecede karaciğer yetmezliği olan CYP2D6'nın hızlı metabolizörlerinde (HM'ler) CYP2D6 veya CYP3A4 inhibitörleri ile CERDELGA'nın eş zamanlı olarak kullanımı, inhibe

edilen enzim ve inhibitörün potensine bağlı olarak etkinin büyüklüğü ile eliglustat plazma konsantrasyonlarının daha fazla yükselmesine neden olabilir.

CYP2D6 inhibitörü veya güçlü, orta veya zayıf CYP3A inhibitörü alan hafif karaciğer yetmezliği olan CYP2D6'nın hızlı metabolizörlerinde (HM'ler) günde bir kez 84 mg eliglustat mg kullanılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği olan hastalar
SDBH olan CYP2D6'nın hızlı metabolizörleri (HM'ler), orta metabolizörleri (OM'ler) veya yavaş metabolizörlerinde (YM'ler) ve hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan CYP2D6'nın orta metabolizörleri (OM'ler) veya yavaş metabolizörleri (YM'ler) ile sınırlı veri mevcuttur veya hiç veri yoktur. Bu hastalarda CERDELGA kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Klinik yanıtın izlenmesi
Önceden tedavi almamış bazı hastalarda 9 aylık tedavinin ardından dalakta %20'nin altında küçülme (sub-optimal sonuç) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu hastalarda, daha fazla iyileşme için izleme veya alternatif tedavi yaklaşımı değerlendirilmelidir.

Enzim replasman tedavisinden eliglustata geçen, stabil hastalığı bulunan hastalar için, hastalığın stabilitesini değerlendirmek üzere tüm hastalık alanlarında hastalık ilerlemesi izlenmelidir (örn; 6 ay sonrasında düzenli takipler ile). Sub-optimal yanıtın gözlendiği hastalarda enzim replasman tedavisine yeniden başlanması veya alternatif tedavi yaklaşımları değerlendirilmelidir.

CERDELGA'nın bileşimindeki bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgi
CERDELGA, 106 mg laktoz (monohidrat olarak) içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, total laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eliglustat primer olarak CYP2D6 ve daha az derecede CYP3A4 ile metabolize olur. CYP2D6 veya CYP3A4 aktivitesini etkileyen maddelerin konkomitan uygulanması eliglustatın plazma konsantrasyonlarını değiştirebilir. Eliglustat, P-gp ve *in-vitro* CYP2D6 inhibitörüdür; P-gp veya CYP2D6 substrat maddeleriyle konkomitan eliglustat uygulaması bu maddelerin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir.

Bölüm 4.5'de yer alan madde listesi tüm maddeleri içermemekte olup, reçeteleyen kişi eliglustat ile potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri açısından diğer tüm reçeteli ilaçlarla ilgili Kısa Ürün Bilgilerine bakmalıdır.

Eliglustat maruziyetini arttırabilecek ajanlar
CERDELGA, güçlü veya orta dereceli bir CYP2D6 inhibitörüyle birlikte güçlü veya orta dereceli bir CYP3A inhibitörü alan CYP2D6'nın orta (OM'ler) veya hızlı metabolizörü (HM'ler) hastalar, ve güçlü bir CYP3A inhibitörü alan CYP2D6'nın yavaş metabolizörü (YM'ler) hastalarda kontrendikedir. Bu koşullarda CERDELGA kullanımı eliglustat plazma konsantrasyonlarında aşırı artışa neden olabilir.

CYP2D6 inhibitörleri
Orta (OM'ler) ve hızlı metabolizörler (HM'ler):
Yavaş olmayan metabolizörlerde (Non-YM'ler) günde iki kez, 84 mg eliglustatın tekrarlayan dozundan sonra, CYP2D6'nın güçlü bir inhibitörü olan paroksetinin günde bir kez, 30 mg tekrarlayan dozunun konkomitan uygulaması eliglustat C_{maks} ve EAA_{0-12}, değerlerinde sırasıyla 7.3 ve 8.9 kat artışa neden olmuştur. OM'ler ve HM'lerde güçlü bir CYP2D6 inhibitörü (örn; paroksetin, fluoksetin, kinidin, bupropion) konkomitan olarak kullanıldığında günde bir kez 84 mg eliglustat dozu uygulanması değerlendirilmelidir.

Yavaş olmayan metabolizörlerde (Non-YM'ler) günde iki kez 84 mg eliglustat dozu uygulamasında, orta dereceli CYP2D6 inhibitörlerinin (örn; duloksetin, terbinafin, moklobemid, mirabegron, sinakalset, dronedaron) konkomitan kullanımı, eliglustat maruziyetini yaklaşık 4 kata kadar arttırabilir. OM'ler ve HM'lerde orta dereceli CYP2D6 inhibitörü kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır.

Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hızlı metabolizörler (HM'ler):
bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hızlı metabolizörler (HM'ler):
bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3.

CYP3A inhibitörleri
Orta (OM'ler)ve hızlı metabolizörler (HM'ler):
Yavaş olmayan metabolizörlerde (Non-YM'ler), günde iki kez, 84 mg eliglustatın tekrarlayan dozunun ardından, CYP3A'nın güçlü bir inhibitörü olan ketakonazolün günde bir kez 400 mg tekrarlayan dozunun konkomitan kullanımı, eliglustat C_{maks} ve EAA_{0-12} değerlerinde, sırasıyla, 3,8 ve 4,3 kat artışla sonuçlanmıştır; CYP3A'nın diğer güçlü inhibitörleri için de (örn; klaritromisin, ketokonazol, itrakonazol, kobisistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakuinavir, telaprevir, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, telitromisin, konivaptan, boseprevir) aynı etkilerin gözlenmesi beklenir. OM'ler ve HM'lerde güçlü CYP3A inhibitörü kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır.

Yavaş olmayan metabolizörlerde (Non-YM'ler) günde iki kez 84 mg eliglustat dozu uygulamasında, orta dereceli CYP3A inhibitörünün (örn; eritromisin, siprofloksasin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, simetidin) konkomitan kullanımının eliglustat maruziyetini yaklaşık 3 kata kadar arttırabileceği tahmin edilmektedir. OM'ler ve HM'lerde orta dereceli CYP3A inhibitörü kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır.

Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hızlı metabolizörler (HM'ler):
bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4.

Orta dereceli veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hızlı metabolizörler (HM'ler):
bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3.

Yavaş metabolizörler (YM'ler):
YM'lerde günde bir kez 84 mg eliglustat dozu uygulamasında, güçlü CYP3A inhibitörlerinin (örn; ketokonazol, klaritromisin, itrakonazol, kobisitat, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakuinavir, telapravir, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, telitromisin, konivaptan, boseprevir) konkomitan kullanımının eliglustatın C_{maks} ve EAA_{0-24} değerlerini, sırasıyla, 4,3 ve

6,2 kat arttırabileceği tahmin edilmektedir. Güçlü CYP3A inhibitörlerinin kullanımı YM'lerde kontrendikedir.

YM'lerde günde bir kez 84 mg eliglustat dozu uygulamasında, orta dereceli CYP3A inhibitörlerinin (örn; eritromisin, siprofloksasin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, simetidin) konkomitan kullanımının eliglustatın C_{maks} ve EAA_{0-24} değerlerini, sırasıyla, 2,4 ve 3,0 kat arttırabileceği tahmin edilmektedir. Eliglustat ile orta dereceli CYP3A inhibitörünün kullanılması YM'lerde tavsiye edilmemektedir.
YM'lerde zayıf CYP3A inhibitörleri (örn; amlodipin, silostazol, fluvoksamin, goldenseal, izoniazid, ranitidin, ranolazin) dikkatle kullanılmalıdır.

CYP3A inhibitörleriyle eş zamanlı kullanılan CYP2D6 inhibitörleri

Orta (OM'ler) ve hızlı metabolizörler (HM'ler):
Yavaş olmayan metabolizörlerde (Non-YM'ler) günde iki kez 84 mg eliglustat dozu uygulamasında, güçlü veya orta dereceli CYP2D6 inhibitörlerinin ve güçlü veya orta dereceli CYP3A inhibitörlerinin konkomitan kullanımının, C_{maks} ve EAA_{0-12} değerlerini sırasıyla 17 ve 25 kat attıracağı tahmin edilmektedir. Güçlü veya orta dereceli CYP2D6 inhibitörünün, güçlü veya orta dereceli CYP3A inhibitörü ile konkomitan kullanımı OM'lerde ve HM'lerde kontrendikedir.
Greyfurt ürünleri CYP3A'yı inhibe eden bir veya daha fazla bileşen içerir ve eliglustatın plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Greyfurt veya greyfurt suyu tüketiminden kaçınılmalıdır.

Eliglustat maruziyetini azaltabilecek ajanlar

Güçlü CYP3A indükleyiciler
Yavaş olmayan metabolizörlerde (Non-YM'ler) günde iki kez, 127 mg eliglustatın tekrarlayan dozları ardından, rifampisinin (güçlü CYP3A ve effluks taşıyıcı P-gp indükleyici) günde bir kez, 600 mg tekrarlayan dozlarının konkomitan uygulaması, eliglustat maruziyetinde yaklaşık %85 azalmayla sonuçlanmıştır. YM'lerde günde iki kez 84 mg eliglustatın tekrarlayan dozları ardından, günde bir kez, 600 mg rifampisinin tekrarlayan dozlarının konkomitan uygulaması, eliglustat maruziyetinde yaklaşık % 95 azalmayla sonuçlanmıştır. Eliglustat ile birlikte güçlü bir CYP3A indükleyicinin (örn; rifampisin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, ve St. John's Wort) kullanılması OM'ler, HM'ler ve YM'lerde tavsiye edilmemektedir.

Maruziyeti eliglustat ile artabilecek ajanlar

P-gp substratları
P-gp substratı olan digoksinin 0,25 mg tek dozunun ardından, günde iki kez 127 mg eliglustat dozunun konkomitan uygulaması, digoksinin C_{maks} ve EAA_{son} değerlerinde, sırasıyla, 1,7 ve 1,5 kat artışla sonuçlanmıştır. P-gp substratı olan maddelerin (örn; digoksin, kolşisin, dabigatran, fenitoin, pravastatin) düşük dozları gerekebilir.

CYP2D6 substratları
CYP2D6 substratı olan metoprololün 50 mg tek dozunun ardından, günde iki kez 127 mg eliglustatın tekrarlayan dozunun konkomitan uygulaması, metoprololün C_{maks} ve EAA_{son} değerlerinde, sırasıyla, 1,5 ve 2,1 kat artışla sonuçlanmıştır. CYP2D6 substratı olan tıbbi ürünlerin daha düşük dozları gerekebilir. Bunlar arasında bazı antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, örn; nortriptilin, amitriptilin, imipramin, ve desipramin), fenotiazinler,

dekstrometorfan ve atomoksetin sayılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.
In vivo eliglustatın etinilestradiol ve noretindron maruziyetine etkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle, oral kontraseptiflerin etkinlik ve güvenilirliğini etkilemesi beklenmemektedir.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda eliglustatın kullanımı ile ilgili veri yoktur veya sınırlı sayıda veri mevcuttur. Hayvan çalışmalarında reprodüktif toksisite açısından doğrudan veya dolaylı zararlı bir etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
CERDELGA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Eliglustat veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan farmakodinamik/toksikolojik çalışmalar, eliglustatın sütle atıldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3). Yenidoğan ve infantlarda risk dışlanamaz. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da CERDELGA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve CERDELGA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Sıçanlarda testisler üzerinde etkiler ve spermatogenezin reversibl olarak inhibisyonu gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).
Bu bulguların insanlar için geçerliliği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CERDELGA'nın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
CERDELGA'nın genel advers reaksiyon profili, iki pivotal Faz 3 çalışma (ENGAGE ve ENCORE), bir 8 yıllık uzun dönem Faz 2 çalışma (Çalışma 304) ve bir destekleyici Faz 3b çalışmaya (EDGE) ilişkin primer analiz periyotları ve uzatma periyotlarının havuzlanmış sonuçları ile 1400 hasta-yılı maruziyetine dayanmaktadır. Bu dört çalışmada 16-75 yaş

arasındaki toplam 393 hasta 3,5 yıllık (9,3 yıla kadar varan) medyan süre boyunca eliglustat almıştır.
CERDELGA kullanan klinik çalışma hastalarında en yaygın olarak raporlanan advers reaksiyon, yaklaşık %6'ında görülen dispepsidir.

Advers reaksiyonların tablosu

Bu advers reaksiyonlar sistem-organ sınıflaması ve görülme sıklıklarına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10)
Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)
Yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila < 1/100)
Seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1000)
Çok seyrek (< 1/10.000)
Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).
Uzun süreli klinik araştırma verilerinden en az 4 hastada bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 1'de sunulmaktadır. Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 1: Advers reaksiyonların tablosu

Sistem Organ Sınıfı	**Sıklık**	**Advers Reaksiyon**
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı*, baş dönmesi*, disguzi
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Palpitasyon
Solunum sistemi, torasik ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Boğaz tahrişi, öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Dispepsi, üst abdominal bölgede ağrı*, bulantı, diyare*, karın ağrısı*, konstipasyon, gastroözofageal reflü hastalığı, karında şişkinlik*, gastrit, disfaji, kusma*, ağız kuruluğu, şişkinlik
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Kuru cilt, ürtiker*
Kas iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Artralji, ekstremitede ağrı*, sırt ağrısı*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk

* Plasebo-kontrollü pivotal çalışmada plasebo ile advers reaksiyon insidansı CERDELGA ile aynı veya daha fazlaydı.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bugüne kadar gözlenen en yüksek eliglustat plazma konsantrasyonu sağlıklı gönüllerdeki bir Faz-I tek-doz, doz yükseltme çalışmasında, GD1 hastaları için tavsiye edilen dozun yaklaşık 21 katına eşdeğer bir doz alan bir gönüllüde gözlenmiştir. En yüksek plazma konsantrasyonu sırasında (normal terapötik koşullardan 59 kat daha yüksek) gönüllü, denge bozukluğu, hipotansiyon, bradikardi, bulantı ve kusma ile birlikte baş dönmesi yaşamıştır. Akut doz aşımı durumunda, hasta dikkatle gözlenmeli, semptomatik tedavi ve destekleyici bakım verilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri, Sindirim sistemi ve metabolizma ile ilgili çeşitli ürünler
ATC kodu: A16AX10.

Etki mekanizması

Eliglustat, glukosilseramid sentazın potent ve spesifik bir inhibitörüdür ve GD1 için substrat redüksiyon tedavisi (SRT) olarak kullanılır. SRT, GD1'li hastalarda bozulmuş katabolizma hızını uyum sağlaması için majör substrat glukozilseramidin sentez hızını azaltarak glukoseramid akümülasyonunu önlemeyi ve klinik belirtileri hafifletmeyi amaçlar.

Farmakodinamik etkiler

Daha önceden tedavi almamış GD1 hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, bu hastaların çoğunluğunda plazma GL-1 seviyeleri yükselmiş ve CERDELGA tedavisinin ardından düşmüştür. Buna ek olarak, enzim replasman tedavisiyle (ERT) stabilize olmuş GD1 hastalarında (CERDELGA tedavisini başlatmadan önce ERT'de terapötik hedeflere önceden ulaşılmış) yapılan klinik bir çalışmada, hastaların çoğunda plazma GL-1 seviyeleri normal olup, CERDELGA tedavisinin ardından azalmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Tavsiye edilen doz uygulaması rejimleri (bkz. Bölüm 4.2) OM'ler ve HM'ler için klinik çalışmalarda uygulanan doz-titrasyon rejimlerinden elde edilen FK/FD verileri, veya YM'ler için fizyolojik-temelli FK verilerinden oluşturulan modellemeye dayanır.

Önceden tedavi almamış GD1 hastalarındaki CERDELGA pivotal çalışması – çalışma 02507 *(ENGAGE)*

Çalışma 02507, GD1'li 40 hasta üzerine yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli klinik bir çalışmadır. CERDELGA grup-3'de (% 15), 9 aylık primer analiz periyodu boyunca hastalara günde iki kez 42 mg eliglustat başlangıç dozu uygulanmış ve 17 hastaya (% 85) plazmadaki en düşük konsantrasyonuna (trough) dayanarak doz artışı ile günde iki kez 84 mg uygulanmıştır.

Tablo 2: Çalışma 02507'de CERDELGA tedavisi gören, önceden tedavi almamış GD1'li hastalarda başlangıçtan 9. aya (primer analiz periyodu) değişim

	Plasebo (n=20) [a]	CERDELGA (n=20) [a]	Fark (CERDELGA – Plasebo) [%95 CI]	p değeri[b]
Dalak Hacminde Yüzde Değişim MN (%) (primer sonlanım noktası)	2,26	-27,77	-30,0 [-36.8, -23,2]	< 0,0001
Hemoglobin Seviyesinde Mutlak Değişim (gr/dL) (sekonder sonlanım noktası)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
Karaciğer Hacminde Yüzde Değişim (%) (sekonder sonlanım noktası)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1.91]	0,0072
Trombosit Sayısında Yüzde Değişim (%) (sekonder sonlanım noktası)	-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001

MN = Normalin Katları, CI = güven aralığı

[a] Başlangıçta, plasebo ve CERDELGA gruplarında ortalama dalak hacimleri, sırasıyla, 12,5 ve 13,9 MN, ve ortalama karaciğer hacimleri her iki grup için 1.4 MN idi. Ortalama hemoglobin seviyeleri sırasıyla 12,8 ve 12,1 gr/dL, ve trombosit sayımı, sırasıyla, 78,5 ve 75,1x10^9/L'di.

[b] Tahminler ve p-değerleri ANCOVA modeline dayanmaktadır.

CERDELGA ile açık-etiketli uzun süreli tedavi periyodu sırasında (uzatma fazı), CERDELGA almaya devam eden verileri tam olan tüm hastalar uzatma periyodu süresince daha ileri iyileşmeler göstermiştir. 18 aylık, 30 aylık ve 4,5 yıllık CERDELGA maruziyeti sonrasında sonlanım noktaları şu şekildedir: hemoglobin seviyesindeki mutlak değişim (g/dL) 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35] ve 1,4 (1,31) [n=12]; trombosit sayımında ortalama artış (mm^3) %58,5 (% 40,57) [n=39], % 74,6 (%49,57) [n=35] ve % 86,8 (% 54,20) [n=12]; dalak hacminde ortalama azalma (MN) % 46,5 (%9,75) [n=38], % 54,2 (%9,51) [n=32] ve % 65,6 (% 7,43) [n=13]; karaciğer hacminde azalma (MN) % 13,7 (% 10,65) [n=38], % 18,5 (% 11,22) [n=32], ve % 23,4 (% 10,59) [n=13].

Önceden tedavi almamış GD1 hastalarında uzun-süreli klinik sonuçlar – çalışma 304
Çalışma 304, 26 hastadaki tek-kollu, açık-etiketli, ve çok-merkezli bir CERDELGA çalışmasıdır. On dokuz hasta 4 yıllık tedaviyi tamamlamıştır. Bu hastaların on beşi (% 79) günde iki kez 84 mg eliglustat dozuna yükseltilmiş; 4 hasta (% 21) günde iki kez 42 mg dozuna devam etmiştir.

On sekiz hasta 8 yıllık tedaviyi tamamlamıştır. Bir hasta (% 6) günde iki kez 127 mg dozuna yükseltilmiştir. On dördü (% 78) günde iki kez 84 mg CERDELGA'ya devam etmiştir. Üç (%17) hasta iki günde bir 42 mg almaya devam etmiştir. 8. yılda on altı hasta etkinlik sonlanım noktası değerlendirmesine sahiptir.

8 yıllık tedavi süresinin sonunda CERDELGA, organ hacmi ve hematolojik parametrelerde kalıcı iyileşmeler göstermiştir (bkz. Tablo-3).

Tablo 3: Çalışma 304'de başlangıç ile 8. yıl arasında değişim

	N	Başlangıç Değeri- (Ortalama)	Başlangıca göre değişim (Ortalama)		Standard Sapma
Dalak Hacmi (MN)	15	17,34	-% 67,9		17,11
Hemoglobin Seviyesi (g/dL)	16	11,33	2,08		1,75
Karaciğer Hacmi (MN)	15	1,60	-% 31,0		13,51
Trombosit Sayımı	16	67,53	% 109,8		114,73

MN = Normalin katları

ERT'den geçen GD1 hastalarında pivotal CERDELGA çalışması – Çalışma 02607 (ENCORE)
Çalışma 02607, ERT ile önceden stabilize olmuş 159 hasta üzerindeki randomize, açık-etiketli, aktif kontrollü, non-inferiorite, çok-merkezli bir klinik çalışmaydı. CERDELGA grubunda 12 aylık primer analiz periyodu sırasında 34 hastaya (% 32) doz artışı ile günde iki kez 84 mg eliglustat ve 51 hastaya (% 48) doz artışı ile günde iki kez 127 mg uygulanmış ve 21 hasta (%20) günde iki kez 42 mg doz almaya devam etmiştir.
Bu çalışmada test edilen tüm dozlardan toplanan verilere dayanarak CERDELGA, hasta stabilitesinin korunmasında Cerezyme (imigluseraz) kadar etkili olduğunu kanıtlayacak olan bu çalışmada belirlenen kriterleri karşılamıştır. 12 aylık tedavinin sonunda, primer kompozit sonlanım noktasını karşılayan hastaların yüzdesi (Tablo-4'de belirtilen 4 komponentin tamamından oluşan) CERDELGA grubunda % 84,8 [% 95 güvenlik aralığı, % 76,2 - % 91,3] olup, Cerezyme grubunda % 93,6'ydı [% 95 güvenlik aralığı % 82,5 - % 98,7] dir. Her bir bileşen için stabilite kriterini karşılamayan hastalar arasında, 15 CERDELGA hastasının 12'si ve 3 Cerezyme hastasının tamamı GD1 için terapötik hedefler içinde kalmıştır.
Dört hastalık parametresinin tek tek her biri için gruplar arasında anlamlı klinik farklılıklar gözlenmemiştir (bkz. Tablo-4).

Tablo 4: Çalışma 02607'da CERDELGA'ya geçen GD1 hastalarında başlangıçtan 12-aya (primer analiz periyodu) değişiklikler

	Cerezyme (N=47)** Ort. [% 95 CI]	CERDELGA (N=99) Ort. [% 95 CI]
Dalak hacmi		
Stabil dalak hacmi olan hastaların yüzdesi*[a]	%100	%95,8
Dalak Hacminde Yüzde Değişim MN (%) *	-3,01 [-6,41, 0.40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
Hemoglobin Seviyesi		
Stabil hemoglobin seviyesi olan hastaların yüzdesi[a]	%100	%94,9
Hemoglobin Seviyesinde Mutlak Değişim (gr/dL)	0,038 [-0,16, 0.23]	-0,217 [-0,35, -0,07]
Karaciğer Hacmi		
Stabil karaciğer hacmi olan hastaların yüzdesi [a]	%93,6	%96,0
Karaciğer Hacminde Yüzde Değişim MN (%)	3.57 [0,57, 6,58]	1.78 [-0,15, 3,71]
Trombosit sayımı		
Stabil trombosit sayımı olan hastaların yüzdesi[a]	%100	%92,9

Trombosit Sayısında Yüzde Değişim (%)	2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

MN = Normalin Katları, CI = güven aralığı
* Total splenektomili hastalar hariç
** Tüm hastalar 52 hafta sonra Cerdelga tedavisine geçti
[a] Başlangıç – 12 ay arasındaki değişikliklere dayanan stabilite kriterleri: hemoglobin seviyesinde ≤ 1.5 g/dL azalma, platelet sayımında ≤ %25 azalma, karaciğer hacminde ≤ %20 artış ve dalak hacminde ≤ %25 artış.
Toplam hasta sayısı (N)= Protokol başına popülasyon

CERDELGA ile açık-etiketli uzun süreli tedavi periyodu sırasında (uzatma fazı) kompozit stabilite sonlanım noktasına uyan verileri tam hastaların yüzdesi, 2 yılın sonunda % 84,6 (n=136), 3 yılın sonunda % 84,4 ve 4 yılın sonunda % 91,1 (n=45) olmuştur. Uzatma fazına devam etmeme durumlarının çoğunluğu 3. yıldan itibaren ticari ürüne geçişe bağlıdır. Dalak hacmi, karaciğer hacmi, hemoglobin seviyeleri ve trombosit sayımının her bir hastalık parametresi 4 yıl boyunca stabil kalmıştır (Bkz. Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma 02607'da CERDELGA'ya geçen GD1 hastalarında 12 aylık (primer analiz periyodu) ile 48 aylık uzun dönem CERDELGA tedavi periyodundaki değişiklikler

	Yıl 2		**Yıl 3**		**Yıl 4**	
	Cerezyme/ CERDELGA[a] Ortalama [%95 CI]	CERDELGA[b] Ortalama [%95 CI]	Cerezyme /CERDELGA[a] Ortalama [%95 CI]	CERDELGA[b] Ortalama [%95 CI]	Cerezyme /CERDELGA[a] Ortalama [%95 CI]	CERDELGA[b] Ortalama [%95 CI]
Yılın başlangıcında hastalar (N)	51	101	46	98	42	96
Yılın sonunda hastalar (N)	46	98	42	96	21	44
Mevcut verisi olan hastalar (N)	39	97	16	93	3	42
Dalak Hacmi						
Stabil dalak hacimli hastalar (%)*	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]
Dalak hacmi değişimi 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]

Hemoglobin Seviyesi						
Stabil Hemoglobin seviyeli hastalar (%)	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]
Başlangıç düzeyinden itibaren hemoglobin seviyesi değişimi (%)	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]
Karaciğer Hacmi						
Stabil karaciğer hacimli hastalar (%)*	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]
Karaciğer hacmi değişimi 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]
Trombosit Sayısı						
Stabil trombosit sayılı hastalar (%)	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]
Trombosit sayısı değişimi (%)	-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]
Kompozit Stabilite Sonlanım Noktası						
CERDELGA ile stabil olan hastalar (%)	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= Normalin katları, CI= Güven aralığı

*Total splenektomi yapılan hastaları içermez.

a Cerezyme/CERDELGA- Başlangıcında Cerezyme'e randomize edilen

b CERDELGA- Başlangıcında CERDELGA'ya randomize edilen

<u>CYP2D6 yavaş metabolizörleri (YM'ler) ve çok hızlı metabolizörlerinde (ÇHM'ler) klinik deneyimler</u>

Yavaş metabolizör (YM'ler) ve çok hızlı metabolizör (ÇHM'ler) hastalarda CERDELGA tedavisiyle ilgili deneyimler sınırlıdır. Üç klinik çalışmanın primer analiz periyodlarında 5 YM ve 5 ÇHM CERDELGA tedavisi görmüştür. Tüm YM'ler günde iki kez 42 mg eliglustat almıştır ve bunlardan dördü (%80) uygun klinik yanıt vermiştir. ÇHM'lerin çoğuna (%80) doz

artışı ile günde iki kez 127 mg eliglustat uygulanmış olup, hepsinden yeterli klinik yanıt alınmıştır. Günde iki kez 84 mg alan bir ÇHM yeterli yanıt vermemiştir.

Yavaş metabolizör (YM) olan hastalarda günde bir kez 84 mg eliglustat ile tahmin edilen maruziyetlerin, CYP2D6 orta metabolizörlerinde (OM) günde iki kez 84 mg eliglustat ile gözlenen maruziyetlere benzer olması beklenmektedir. Çok hızlı metabolizör (ÇHM'ler) hastalar, terapötik etkiye erişebilmek için yeterli konsantrasyonlara ulaşamayabilirler. ÇHM'ler için herhangi bir doz uygulaması tavsiye edilememektedir.

İskelet patolojisi üzerine etkileri
Çalışma 02507'de, CERDELGA tedavisi alan hastalarda (n=19) 9 aylık tedavi sonrası manyetik rezonans görüntüleme (MRG) değerlendirmesiyle lumbar vertebra ve femurda toplam Kemik İliği Yükü skoru plasebo alan hastalara (n=20) göre ortalama 1,1 puan azalmıştır. CERDELGA ile tedavi edilen beş hasta (% 26) Kemik İliği Yükü skorunda en az 2 puanlık azalmaya erişmiştir.
18 aylık ve 30 aylık tedaviden sonra, Kemik İliği Yükü skoru ortalama CERDELGA'ya randomize edilmiş olanlarda sırasıyla 2,2 puan (n=18) ve 2,7 puan (n=15) oranında azalmışken, plaseboya randomize edilmiş olanlarda ortalama 1 puan (n=20) ve 0,8 puan (n=16) azalma olmuştur.

18 aylık CERDELGA açık-etiketli uzatma fazı tedavisinin sonunda, ortalama (SS) lumbar vertebra kemik mineral yoğunluğu (BMD) T-skoru başlangıç seviyesinde -1,14 (1,0118)'den (n=34) normal aralıkta -0,918'e (1.1601) (n=33) yükselmiştir. 30 aylık ve 4,5 yıllık tedavi sonrasında, T-skoru sırasıyla -0,722 (1,1250) (n=27) ve -0,533 (0,8031) (n=9) değerlerine yükselmiştir.

Çalışma 304'ün sonuçları, CERDELGA ile en az 8 yıllık tedavi süresi boyunca iskeletteki iyileşmelerin korunduğunu veya devam ettiğini göstermektedir.

Çalışma 2607'de CERDELGA ile 4 yıla kadar tedavi edilen hastalarda lombar omurga ve femur BMD T- ve Z- skorları normal aralıkta korunmuştur.

Elektrokardiyografik değerlendirme
675 mg'a kadar tek dozlar için eliglustatın klinik açıdan anlamlı QTc uzama etkisi gözlenmemiştir.

Fridericia düzeltmesi kullanılan kalp-hızına göre düzeltilmiş QT aralığı (QTcF), 47 sağlıklı gönüllüde yürütülen bir randomize, plasebo ve aktif (moksifloksasin 400 mg) kontrollü, çapraz, tek-doz çalışmasında değerlendirilmiştir. Küçük etkilerin bile saptanabildiği gösterilen bu çalışmada, en büyük plasebo-ayarlı, başlangıç değerine göre düzeltilmiş QTcF için tek-taraflı % 95 güven aralığının üst sınırı, ruhsatlandırma konusu için eşik değeri olan 10 milisaniyenin altındaydı. Kalp hızı üzerine belirgin bir etkisi olmasa da, plaseboya göre düzeltilmiş değişiklikler için PR, QRS ve QTc aralıklarında, başlangıca göre konsantrasyonla ilişkili artışlar gözlenmiştir. FK/FD modellemesine dayanarak, öngörülen insan C_{maks} değerlerinin 11 katına denk gelen eliglustat plazma konsantrasyonlarının PR, QRS ve QTcF aralıklarında, sırasıyla, ortalama (%95 güven aralığının üst limiti) 18,8 (20,4), 6,2 (7,1), ve 12,3 (14,2) milisaniye artışa neden olması beklenir.

Geriyatrik popülasyon
65 yaş ve üzerindeki sınırlı sayıda hasta (n = 10) klinik çalışmalara alınmıştır. Yaşlı hastaların ve genç hastaların etkinlik ve güvenlilik profillerinde anlamlı fark bulunmamıştır.

Pediatrik popülasyon
Avrupa İlaç Ajansı, Tip-2 Gaucher hastalığında pediatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde CERDELGA ile yapılan çalışmaların sonuçlarını bildirme zorunluluğuna dair yükümlülüğü geri çekmiştir (pediatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

Avrupa İlaç Ajansı, Tip-1 ve Tip-3 Gaucher hastalığında 24 ay ila 18 yaş arasındaki pediatrik popülasyonlarda CERDELGA ile yapılan çalışmaların sonuçlarını bildirme zorunluluğuna dair kararı ertelemiştir (pediatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Maksimum plazma konsantrasyonuna erişmek için geçen medyan süresi doz uygulamasından sonra 1,5 ila 6 saattir ve belirgin ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak oral biyoyararlanım düşüktür (< %5). Eliglustat, effluks taşıyıcısı P-gp'nin substratıdır. Gıdaların eliglustat farmakokinetiği üzerine anlamlı bir etkisi yoktur. Yavaş olmayan metabolizörlerde (non-YM'ler) günde iki kez ve yavaş metabolizörlerde (YM'ler) günde bir kez 84 mg eliglustatın tekrarlayan doz uygulamasını takiben, 3 kat veya daha az akümülasyon oranı ile kararlı duruma 4 günde ulaşılır.

Dağılım:
Eliglustat plazma proteinlerine orta derecede bağlanır (% 76 ila 83) ve temel olarak plazmada dağılım gösterir. İntravenöz uygulama sonrası, insan dokularına yüksek oranda dağıldığının göstergesi olarak dağılım hacmi 816 L'dir. Klinik dışı çalışmalar eliglustatın, kemik iliği dahil, dokularda yaygın bir dağılımı olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:
Eliglustat yüksek klerens ile, temel olarak CYP2D6 ve daha az olarak CYP3A4 ile büyük ölçüde metabolize olur. Eliglustatın primer metabolik yolakları oktanoil kısmının sıralı oksidasyonu ve ardından 2,3-dihidro-1,4-benzodioksan kısmının oksidasyonu, veya her iki yolağın kombinasyonunu içerir ve çoklu oksidatif metabolitlerin oluşmasına neden olur.

Eliminasyon:
Oral uygulamanın ardından, uygulanan dozun çoğunluğu idrar (% 41.8) ve feçesle (% 51.4), büyük ölçüde metabolitler halinde atılır. İntravenöz uygulamanın ardından, eliglustatın toplam vücut klerensi 86 L/saattir. Günde iki kez, 84 mg eliglustatın tekrarlayan oral dozlarını takiben, eliglustatın eliminasyon yarı ömrü, yavaş olmayan metabolizörlerde (non-YM'ler) yaklaşık 4-7 saat ve yavaş metabolizörlerde (YM'ler) 9 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

CYP2D6 fenotipi:
Popülasyon farmakokinetik analizleri, genotipe dayalı CYP2D6 öngörülen fenotipinin farmakokinetik değişkenliği etkileyen en önemli faktör olduğunu göstermiştir. CYP2D6 zayıf metabolizör öngörülen fenotipli bireyler (popülasyonunun yaklaşık % 5 ila % 10'u), orta veya

hızlı CYP2D6 metabolizörlerine göre daha yüksek eliglustat konsantrasyonları göstermektedir.

Cinsiyet, vücut ağırlığı, yaş ve ırk:
Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, cinsiyet, vücut ağırlığı, yaş ve ırkın eliglustat farmakokinetiği üzerinde etkisi sınırlıdır veya yoktur.
Karaciğer yetmezliği:
Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğinin etkileri bir tek doz faz 1 çalışmada değerlendirildi. 84 mg'lık tek doz uygulanmasından sonra, CYP2D6'nın hızlı metabolizörlerinde (HM'ler) eliglustatın C_{maks} ve EAA değerleri, sağlıklı CYP2D6'nın hızlı metabolizörleriyle karşılaştırıldığında, hafif karaciğer yetmezliği olanlarda 1,2 ve 1,2 kat, orta dereceli karaciğer yetmezliği olanlarda 2,8 ve 5,2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Günde iki kez 84 mg CERDELGA şeklinde tekrarlı doz uygulamasından sonra, C_{maks} ve AUC_{0-12} değerleri, sağlıklı CYP2D6'nın hızlı metabolizörleriyle karşılaştırıldığında, hafif karaciğer yetmezliği olan CYP2D6 hızlı metabolizörlerinde (HM'ler) 2,4 ve 2,9 kat daha yüksek, orta dereceli karaciğer yetmezliği olan CYP2D6'nın hızlı (HM'ler) metabolizörlerinde 6,4-ve 8,9 kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan CYP2D6'nın hızlı metabolizörlerinde (HM'ler) günde bir kez 84 mg CERDELGA şeklinde tekrarlı doz uygulamasından sonraki C_{maks} and AUC_{0-24} değerlerinin günde iki kez 84 mg CERDELGA alan sağlıklı CYP2D6'nın hızlı metabolizörleri (HM'ler) ile karşılaştırıldığında 3,1- ve 3,2-kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Sınırlı tek doz verisinin bulunması veya tek doz verisinin olmaması nedeniyle, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan CYP2D6'nın orta metabolizörleri (OM'ler) ve yavaş metabolizörleriyle (YM'ler) kararlı durum FK (farmakokinetik) maruziyeti tahmin edilememektedir. Ciddi karaciğer yetmezliği etkisi herhangi bir CYP2D6 fenotipi ile çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Böbrek yetmezliği:
Şiddetli böbrek yetmezliğinin etkisi tek doz faz 1 çalışmasında değerlendirildi. Tek doz 84 mg uygulanmasından sonra, eliglustatın C_{maks} ve EAA değerleri şiddetli böbrek yetmezliği olan CYP2D6'nın hızlı metabolizörlerinde (HM'ler) ve sağlıklı CYP2D6 hızlı metabolizörlerinde (HM'ler) benzerdi.

SDBH olan hastalarda ve şiddetli böbrek yetmezliği olan CYP2D6'nın yavaş metabolizörü (OM'ler) veya orta metabolizörü hastalarda (YM'ler) sınırlı veri bulunmaktadır veya hiç veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda yürütülen toksikoloji çalışmalarında eliglustat için temel hedef organlar gastrointestinal kanal, lenfoid organlar, karaciğer ve sadece erkek sıçanlarda üreme sistemidir. Toksikoloji çalışmalarında eliglustatın etkisi geri dönüşümlüydü ve gecikmiş veya tekrarlayan toksisite göstermemiştir. Kronik sıçan ve köpek çalışmalarındaki güvenlilik marjinleri toplam plazma maruziyeti kullanıldığında 8 kat ve 15 kat arasında, bağlı olmayan (serbest fraksiyon) plazma maruziyeti kullanıldığında 1 ila 2 kat arasında değişiklik göstermiştir.

Eliglustatın merkezi sinir sistemi (MSS) veya solunum fonksiyonları üzerine etkisi yoktur. Klinik-dışı çalışmalarda konsantrasyona bağlı kardiyak etkiler gözlenmiştir: Öngörülen insan

C_{maks} değerinin ≥ 7 katı konsantrasyonlarda potasyum, sodyum ve kalsiyum kanallarını da içeren insan kardiyak iyon kanallarının inhibisyonu; köpek Purkinje lifleri üzerine yapılan bir *ex-vivo* elektrofizyoloji çalışmasında sodyum iyon kanal aracılı etkiler (öngörülen insan bağlı olmayan plazma C_{maks} değerinin 2 katı); ve anestezi altındaki köpekler üzerine yapılan telemetri ve kardiyak ileti çalışmalarında, öngörülen insan toplam plazma C_{maks} değerinin 14 katı konsantrasyonlarda veya insan serbest plazma C_{maks} değerinin 2 katı konsantrasyonlarda, QRS ve PR aralıklarında artışlar.

Bir dizi standart genotoksisite testinde eliglustat mutajenik değildi ve fare ve sıçanlarda standart yaşam süresi biyoassaylerde karsinojenik potansiyel göstermemiştir. Karsinojenite çalışmalarındaki maruziyet, fare ve sıçanlarda, insanlarda öngörülen ortalama eliglustat toplam plazma maruziyetinden sırasıyla yaklaşık 4 kat ve 3 kat daha fazlaydı veya serbest plazma maruziyetinin 1 katından daha azdı.

Olgun erkek sıçanlarda, sistematik olarak toksik olmayan dozlarda sperm parametreleri üzerinde bir etki gözlenmemiştir. Sistematik olarak toksik doz kabul edilen EAA'ya göre sıçanlarda, öngörülen insan maruziyetinin 10 katında spermatogenezin geri dönüşümlü inhibisyonu tespit edilmiştir. Sıçanlarda yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, EAA'ya göre öngörülen insan maruziyetinin 10 katında seminifer epitelial dejenerasyon ve testislerde segmental hipoplazi gözlenmiştir.

Eliglustatın ve metabolitlerinin plasental transferi sıçanlarda gösterilmiştir. Doz sonrası 2. ve 24. saatlerde, etiketli dozun, sırasıyla, %0,034 ve %0,013'ü fötal dokuda tespit edilmiştir.

Sıçanlarda maternal toksik dozlarda, fetüs, dilate serebral ventriküllerin yüksek insidansı, anormal sayıda kaburga veya lumbar omurga kemikleri ve pek çok kemikte zayıf ossifikasyon gözlenmiştir. Sıçan ve tavşanlarda embriyofötal gelişme, klinik açıdan anlamlı maruziyet (EAA'ya göre) düzeyine kadar etkilenmemiştir.

Sıçanlardaki bir laktasyon çalışması, etiketli dozun % 0,23'ünün doz uygulamasından sonra 24 saatte yavrulara geçtiğini göstermiş olup; eliglustat ve/veya ilgili materyallerinin süte geçtiğini göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Hipromelloz
Gliserol dibehenat
Jelatin (sığır kaynaklı)
Potasyum alüminyum silikat (E555)
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)
İndigotin (E132)

Şellak
Siyah demir oksit (E172)
Propilen glikol
Amonyak çözeltisi, konsantre

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf Ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
30 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
PETG/COC.PETG/PCTFE-alüminyum blister

Her blister cüzdanı 14 sert kapsül içerir.
Her ambalaj 56 sert kapsül içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Sanofi B.V. Hollanda lisansı ile
Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli-İstanbul
Tel: 0 212 339 10 00
Faks: 0 212 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI
2017/115

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 10.03.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
22.12.2025