

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cerdelga 84 mg καψάκια, σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 84,4 mg ελιγλουστάτης (ως τρυγική).

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις:

Κάθε καψάκιο περιέχει 106 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό.

Καψάκιο με αδιαφανές μπλε πράσινο περλέ πώμα και αδιαφανές λευκό περλέ σώμα με τυπωμένο το «GZ02» με μαύρο μελάνι πάνω στο σώμα του καψακίου. Το μέγεθος του καψακίου είναι «μέγεθος 2» (διαστάσεις 18,0 x 6,4 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cerdelga ενδείκνυται για τη μακροχρόνια θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τη νόσο Gaucher τύπου 1 (Gaucher disease type 1, GD1), οι οποίοι παρουσιάζουν περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (poor metabolisers, PMs), ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (intermediate metabolisers, IMs) ή εκτενή μεταβολική ικανότητα (extensive metabolisers, EMs) του CYP2D6.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Cerdelga πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της νόσου Gaucher.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως στα άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) και εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6. Η συνιστώμενη δόση είναι 84 mg ελιγλουστάτης εφάπαξ ημερησίως στα άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) του CYP2D6. Εάν παραλειφθεί μια δόση, η συνταγογραφημένη δόση πρέπει να ληφθεί στην επόμενη προγραμματισμένη ώρα· η επόμενη δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί.

Τα καψάκια μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση γκρέιπφρουτ ή του χυμού του (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Άτομα με υπερταχεία μεταβολική ικανότητα (ultra-rapid metabolisers, URM) και με απροσδιόριστη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6

Το Cerdelga δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με υπερταχεία (URMs) ή απροσδιόριστη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Cerdelga αντενδείκνυται σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και σοβαρή (κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Το Cerdelga δεν συνιστάται σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Στα άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh), δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας και η συνιστώμενη δόση είναι 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως.

Το Cerdelga δεν συνιστάται σε άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) του CYP2D6 ή περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) με οποιοδήποτε βαθμό ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Το Cerdelga αντενδείκνυται σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6 (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Στα άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και ήπια ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν έναν ασθενή αναστολέα του CYP2D6 ή έναν ισχυρό, μέτριο ή ασθενή αναστολέα του CYP3A, θα πρέπει να εξετάζεται η άπαξ ημερησίως χορήγηση δόσης ελιγλουστάτης των 84 mg (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Στα άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας και η συνιστώμενη δόση είναι 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Το Cerdelga δεν συνιστάται σε EMs του CYP2D6 με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)

Το Cerdelga δεν συνιστάται στα άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) του CYP2D6 ή με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή ESRD (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω εντάχθηκε σε κλινικές δοκιμές. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα προφίλ της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των ηλικιωμένων ασθενών και των νεότερων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cerdelga σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Cerdelga προορίζεται για από του στόματος λήψη. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, κατά προτίμηση με νερό και δεν πρέπει να συνθλίβονται, να διαλύονται ή να ανοίγονται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) ή εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 που λαμβάνουν έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6 ταυτόχρονα με έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A και ασθενείς με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) του CYP2D6 που λαμβάνουν έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A. Η χρήση του Cerdelga υπό αυτές τις συνθήκες έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις της ελιγλουστάτης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5).

Λόγω των σημαντικά αυξημένων συγκεντρώσεων της ελιγλουστάτης στο πλάσμα, το Cerdelga αντενδείκνυται σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς και σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6 (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έναρξη της θεραπείας: Έλεγχος γονότυπου του CYP2D6

Πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με Cerdelga, πρέπει να προηγηθεί προσδιορισμός γονότυπου του CYP2D6 στους ασθενείς, για να καθοριστεί η κατάσταση μεταβολικής ικανότητας του CYP2D6 (βλ. παράγραφο 4.2, Ειδικοί πληθυσμοί).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Το Cerdelga αντενδείκνυται στους ασθενείς με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) ή εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 που λαμβάνουν έναν ισχυρό αναστολέα (π.χ. παροξετίνη, φλουοξετίνη, κινιδίνη) ή ένα μέτριο αναστολέα (π.χ. δουλοξετίνη, τερμπιναφίνη) του CYP2D6 ταυτόχρονα με έναν ισχυρό (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη) ή ένα μέτριο (π.χ. ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη) αναστολέα του CYP3A και σε ασθενείς με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) του CYP2D6 που λαμβάνουν έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A. Κάτω από αυτές τις συνθήκες παρεμποδίζονται και οι δύο κύριες οδοί για τον μεταβολισμό της ελιγλουστάτης, με προβλεπόμενες σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις της ελιγλουστάτης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Παρόλο που δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις του διαστήματος QTc σε μια διεξοδική μελέτη QT σε υγιείς εθελοντές με βάση τη φαρμακοδυναμική/φαρμακοκινητική μοντελοποίηση, οι συγκεντρώσεις της ελιγλουστάτης στο πλάσμα επί 11 φορές την προβλεπόμενη ανθρώπινη τιμή C_{max} προβλέπεται να προκαλέσουν ήπιες αυξήσεις των διαστημάτων PR, QRS και QTc (βλ. παράγραφο 5.1, Ηλεκτροκαρδιογραφική αξιολόγηση).

Για τη χρήση του Cerdelga με έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6 ή του CYP3A, βλ. παράγραφο 4.5.

Η χρήση του Cerdelga με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A μειώνει σημαντικά την έκθεση στην ελιγλουστάτη, γεγονός που ενδέχεται να μειώσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της ελιγλουστάτης· συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις

Η χρήση του Cerdelga σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις δεν έχει μελετηθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Επειδή η ελιγλουστάτη έχει προβλεφθεί ότι προκαλεί ήπιες αυξήσεις στα διαστήματα του ΗΚΓ σε σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, η χρήση του Cerdelga πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με καρδιακή νόσο (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, βραδυκαρδία, καρδιακό αποκλεισμό, κοιλιακή αρρυθμία) σύνδρομο μακρού QT, και σε συνδυασμό με αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα της Κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη) και της Κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη).

Ασθενείς με Ηπατική Δυσλειτουργία

Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 (EM) και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση του Cerdelga σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα για άτομα με ενδιάμεση (IMs) ή περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) του CYP2D6 με οποιοδήποτε βαθμό ηπατικής δυσλειτουργίας. Η χρήση του Cerdelga σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση του Cerdelga με αναστολείς του CYP2D6 ή του CYP3A4 σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και ήπια ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω αύξηση των συγκεντρώσεων της ελιγλουστάτης στο πλάσμα, με το μέγεθος της επίδρασης να εξαρτάται από το ένζυμο που αναστέλλεται και τη δραστηριότητα του αναστολέα. Στα άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και ήπια ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν έναν ασθενή αναστολέα του CYP2D6 ή έναν ισχυρό, μέτριο ή ασθενή αναστολέα του CYP3A, θα πρέπει να εξετάζεται η άπαξ ημερησίως χορήγηση δόσης ελιγλουστάτης των 84 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με Νεφρική Δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα για άτομα με εκτενή (EMs), ενδιάμεση (IMs) ή περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) και ESRD, καθώς και σε άτομα με ενδιάμεση (IMs) ή περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) του CYP2D6 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση του Cerdelga σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παρακολούθηση της κλινικής ανταπόκρισης

Κάποιοι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία έδειξαν μικρότερη από 20% μείωση στον όγκο του σπλήνα (υποβέλτιστα αποτελέσματα) μετά από 9 μήνες θεραπευτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 5.1). Για τους ασθενείς αυτούς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης για περαιτέρω βελτίωση ή εναλλακτικής μεθόδου θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Για τους ασθενείς με σταθεροποιημένη νόσο, οι οποίοι μεταβαίνουν από θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης στην ελιγλουστάτη, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου (π.χ. μετά από 6 μήνες με τακτική παρακολούθηση στη συνέχεια) για όλους τους τομείς της νόσου για να αξιολογηθεί η σταθερότητα της νόσου. Η επανέναρξη της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης ή μια εναλλακτική μέθοδος θεραπευτικής αντιμετώπισης πρέπει να εξετάζεται στους μεμονωμένους ασθενείς με υποβέλτιστη ανταπόκριση.

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ελιγλουστάτη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Η ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών που επηρεάζουν τη δράση του CYP2D6 ή του CYP3A4 ενδέχεται να αλλάξει τις συγκεντρώσεις της ελιγλουστάτης στο πλάσμα. Η ελιγλουστάτη είναι ένας αναστολέας της P-gp και του CYP2D6 *in vitro*. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ελιγλουστάτης με P-gp ή ουσίες υποστρώματα του CYP2D6 ενδέχεται να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα αυτών των ουσιών.

Ο κατάλογος των ουσιών στην παράγραφο 4.5 δεν είναι εξαντλητικός και συνιστάται ο συνταγογράφος να συμβουλευεται την ΠΧΠ όλων των υπολοίπων συνταγογραφούμενων φαρμάκων για δυνητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με την ελιγλουστάτη.

Παράγοντες που ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση στην ελιγλουστάτη

Το Cerdelga αντενδείκνυται στους ασθενείς με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) ή εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 που λαμβάνουν έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6 ταυτόχρονα με έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A και στους ασθενείς με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) που λαμβάνουν έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.3). Η χρήση του Cerdelga κάτω από αυτές τις συνθήκες έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις της ελιγλουστάτης στο πλάσμα .

Αναστολείς του CYP2D6

Σε άτομα με ενδιάμεση (IMs) και εκτενή (EMs) μεταβολική ικανότητα:

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως σε μη PMs, η ταυτόχρονη επαναλαμβανόμενη χορήγηση άπαξ ημερησίως δόσεων 30 mg παροξετίνης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 7,3 και 8,9 φορές της τιμής C_{max} και της τιμής AUC_{0-12} της ελιγλουστάτης, αντίστοιχα. Μία δόση ελιγλουστάτης 84 mg εφάπαξ ημερησίως πρέπει να εξετάζεται όταν ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6 (π.χ. παροξετίνη, φλουοξετίνη, κινιδίνη, βουπροπιόνη) χρησιμοποιείται ταυτόχρονα σε IMs και EMs.

Στη δοσολογία των 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως σε μη PMs, προβλέπεται ότι η ταυτόχρονη χρήση μέτριων αναστολέων του CYP2D6 (π.χ. δουλοξετίνη, τερμπιναφίνη, μοκλοβεμίδη, μιραμπεγκρόνη, κινκαλσέτη, δρονεδρόνη) θα αύξανε την έκθεση στην ελιγλουστάτη κατά περίπου μέχρι 4 φορές. Προσοχή πρέπει να δίνεται με τους μέτριους αναστολείς του CYP2D6 στους IMs και στους EMs.

Σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) και ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία: Βλ. παράγραφο 4.2, 4.3 και 4.4.

Σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία: Βλ. παράγραφο 4.2 και 4.3.

Αναστολείς του CYP3A

Σε άτομα με ενδιάμεση (IMs) και εκτενή (EMs) μεταβολική ικανότητα:

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις ελιγλουστάτης 84 mg δις ημερησίως σε μη PMs, η ταυτόχρονη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων άπαξ ημερησίως 400 mg κετοκοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 3,8 και 4,3 φορές της τιμής C_{max} και της τιμής AUC_{0-12} της ελιγλουστάτης, αντίστοιχα· παρόμοιες επιδράσεις θα αναμένονταν για άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (π.χ. κλαριθρομυκίνη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη, τελαπρεβίρη, τιπραναβίρη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, τελιθρομυκίνη, κονιβαπτάνη, βοσεπρεβίρη). Προσοχή πρέπει να δίνεται με τους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A στους IMs και στους EMs.

Στη δόση 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως σε μη PMs, προβλέπεται ότι η ταυτόχρονη χρήση μέτριων αναστολέων του CYP3A (π.χ. ερυθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, φλουκοναζόλη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, απρεπιτάντη, αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, φουσαμπρεναβίρη, ιματινίμη, σιμετιδίνη) θα αυξήσει την έκθεση στην ελιγλουστάτη κατά περίπου 3 φορές. Προσοχή πρέπει να δίνεται με τους μέτριους αναστολείς του CYP3A στους IMs και στους EMs.

Σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) και ήπια ηπατική δυσλειτουργία: Βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4.

Σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) και μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία: Βλ. παράγραφο 4.2 και 4.3

Σε άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs):

Στη δοσολογία των 84 mg ελιγλουστάτης εφάπαξ ημερησίως σε PMs, προβλέπεται ότι η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A (π.χ. κετοκοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη, τελαπρεβίρη, τιπραναβίρη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, τελιθρομυκίνη, κονιβαπτάνη, βοσεπρεβίρη) θα αύξανε τη C_{max} και την

AUC₀₋₂₄ της ελιγλουστάτης 4,3 και 6,2 φορές. Η χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A αντενδείκνυται στους PMs.

Στη δοσολογία των 84 mg ελιγλουστάτης εφάπαξ ημερησίως σε PMs, προβλέπεται ότι η ταυτόχρονη χρήση μέτριων αναστολέων CYP3A (π.χ. ερυθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, φλουκοναζόλη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, απρεπιτάντη, αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, φουσαμπρεναβίρη, ιματινίμη, σιμετιδίνη) θα αύξανε τη C_{max} και την AUC₀₋₂₄ της ελιγλουστάτης 2,4 και 3,0 φορές, αντίστοιχα. Η χρήση ενδιάμεσου αναστολέα του CYP3A με την ελιγλουστάτη δεν συνιστάται στους PMs.

Προσοχή πρέπει να δίνεται με τους ήπιους αναστολείς του CYP3A [π.χ. αμλοδιπίνη, σιλοσταζόλη, φλουβοξαμίνη, goldenseal, ισονιαζίδη, ρανιτιδίνη, ρανολαζίνη] στους PMs.

Αναστολείς του CYP2D6 που χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP3A

Σε άτομα με ενδιάμεση (IMs) και εκτενή (EMs) μεταβολική ικανότητα:

Στη δόση 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως σε μη PMs, προβλέπεται ότι η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP2D6 και ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A θα αύξανε τη C_{max} και την AUC₀₋₁₂ μέχρι 17 και 25 φορές, αντίστοιχα. Η χρήση ενός ισχυρού ή μέτριου αναστολέα του CYP2D6 ταυτόχρονα με έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A αντενδείκνυται στους IMs και στο EMs.

Τα προϊόντα του γκρέιπφρουτ περιέχουν ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A και μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ελιγλουστάτης στο πλάσμα. Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση γκρέιπφρουτ ή του χυμού του.

Παράγοντες που ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση στην ελιγλουστάτη

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις ελιγλουστάτης 127 mg δις ημερησίως σε μη PMs, η ταυτόχρονη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων άπαξ ημερησίως ριφαμπικίνης 600 mg (ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A και του μεταφορέα εκροής P-gp) είχε ως αποτέλεσμα μείωση της έκθεσης στην ελιγλουστάτη κατά περίπου 85%. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις ελιγλουστάτης 84 mg δις ημερησίως σε PMs, η ταυτόχρονη χορήγηση επαναλαμβανόμενων εφάπαξ ημερησίως δόσεων ριφαμπικίνης 600 mg είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση περίπου 95% της έκθεσης στην ελιγλουστάτη. Δεν συνιστάται η χρήση ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, ριφαμπουτίνη και βαλσαμόχορτο) μαζί με την ελιγλουστάτη σε IMs, EMs και PMs.

Παράγοντες των οποίων η έκθεση ενδέχεται να αυξηθεί από την ελιγλουστάτη

Υποστρώματα P-gp

Μετά από άπαξ δόση διγοξίνης 0,25 mg, ένα υπόστρωμα της P-gp, η ταυτόχρονη χορήγηση δόσεων ελιγλουστάτης 127 mg δις ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 1,7 και 1,5 φορές της τιμής C_{max} και της τιμής AUC_{last} της διγοξίνης, αντίστοιχα. Ενδέχεται να απαιτηθούν χαμηλότερες δόσεις ουσιών που αποτελούν υποστρώματα της P-gp (π.χ. διγοξίνη, κολχικίνη, δαβιγατράνη, φαινοτοΐνη, πρραβαστατίνη).

Υποστρώματα του CYP2D6

Μετά από άπαξ δόση μετοπρολόλης 50 mg, ένα υπόστρωμα του CYP2D6, η ταυτόχρονη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων ελιγλουστάτης 127 mg δις ημερησίως προκάλεσε μια αύξηση κατά 1,5 και 2,1 φορές της τιμής C_{max} και της τιμής AUC της μετοπρολόλης, αντίστοιχα. Ενδέχεται να απαιτηθούν χαμηλότερες δόσεις φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP2D6. Αυτά περιλαμβάνουν ορισμένα αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, π.χ. νορτριπυλίνη, αμιτριπυλίνη, ιμιπραμίνη και δεσιπραμίνη), φαινοθειαζίνες, δεξτρομεθορφάνη και ατομοξετίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από την χρήση ελιγλουστάτης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, συνιστάται να αποφεύγεται η χρήση του Cerdelga κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η ελιγλουστάτη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ελιγλουστάτης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Cerdelga λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Παρατηρήθηκαν επιδράσεις στους όρχεις και αναστρέψιμη αναστολή της σπερματογένεσης σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Η σχετικότητα αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Cerdelga δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ήπιες και παροδικές. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια με το Cerdelga είναι η δυσπεψία σε περίπου 6% των ασθενών. Περίπου το 2% των ασθενών που έλαβαν το Cerdelga σε κλινικές δοκιμές διέκοψαν οριστικά τη θεραπευτική αγωγή εξαιτίας κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας.

Η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια στις κλινικές μελέτες ήταν η συγκοπή (0,8%). Όλες οι ενέργειες σχετίστηκαν με προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου και έμοιαζαν να είναι αγγειοπνευμονογαστρικής φύσης. Κανένα από αυτά τα συμβάμματα δεν οδήγησε στη διακοπή από τη μελέτη.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Το συνολικό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Cerdelga βασίζεται σε 1400 ασθενοέτη (patient-years) έκθεσης στη θεραπεία και στα συγκεντρωτικά αποτελέσματα από τις περιόδους κύριας ανάλυσης και τις περιόδους επέκτασης των δύο βασικών μελετών Φάσης 3 (ENGAGE και ENCORE), μίας οκταετούς, μακροπρόθεσμης μελέτης Φάσης 2 (Μελέτη 304) και μία υποστηρικτική μελέτη Φάσης 3b (EDGE). Σε αυτές τις τέσσερις μελέτες συνολικά 393 ασθενείς μεταξύ των ηλικιών 16-75 ετών έλαβαν ελιγλουστάτη για διάμεση διάρκεια 3,5 ετών (έως 9,3 έτη).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται βάσει κατηγορίας οργανικού συστήματος και συχνότητας [πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)]. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε $> 2\%$ των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Κατηγορία Οργανικό Σύστημα	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*, ζάλη*
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσπεψία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας*, διάρροια*, ναυτία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος *, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διάταση της κοιλίας *, γαστρίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση

Εφαρμόστηκε τιμή αποκοπής >2%

* Η επίπτωση της ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν η ίδια ή μεγαλύτερη με το εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με το Cerdelga σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο βασική μελέτη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη συγκέντρωση της ελιγλουστάτης στο πλάσμα που παρατηρήθηκε έως σήμερα σημειώθηκε σε μια Φάσης 1 μελέτη εφάπαξ δόσης, κλιμακούμενης δόσης σε υγιείς συμμετέχοντες, σε έναν συμμετέχοντα που έλαβε μια δόση ισοδύναμη με περίπου 21 φορές τη συνιστώμενη δόση για τους ασθενείς με GD1. Όταν παρατηρήθηκε η υψηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα (59 φορές υψηλότερη από τις κανονικές θεραπευτικές συνθήκες), ο συμμετέχοντας ένωσε ζάλη που συνοδευόταν από έλλειψη ισορροπίας, υπόταση, βραδυκαρδία, ναυτία και έμετο.

Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρατηρείται προσεκτικά και να λάβει συμπτωματική θεραπευτική αγωγή και υποστηρικτική περίθαλψη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα της πεπτικής οδού και μεταβολισμού, Διάφορα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX10.

Μηχανισμός δράσης

Η ελιγλουστάτη είναι ένας ισχυρός και ειδικός αναστολέας της συνθάσης του γλυκοσυλκεραμιδίου και λειτουργεί ως θεραπεία μείωσης του υποστρώματος (substrate reduction therapy, SRT) για την GD1. Η SRT στοχεύει στη μείωση του ρυθμού σύνθεσης του κύριου υποστρώματος, του γλυκοσυλκεραμιδίου (GL-1), για να αντιστοιχεί με τον μειωμένο ρυθμό καταβολισμού σε ασθενείς με GD1, αποτρέποντας έτσι τη συσσώρευση γλυκοσυλκεραμιδίου και αμβλύνοντας τις κλινικές εκδηλώσεις.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με GD1 χωρίς προηγούμενη θεραπεία, τα επίπεδα GL-1 πλάσματος ήταν αυξημένα στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών και μειώθηκαν με τη θεραπευτική αγωγή με Cerdelga. Επιπρόσθετα, σε μια κλινική δοκιμή με ασθενείς με GD1 σε σταθερή κατάσταση λόγω

θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης (ERT) (δηλ. έχοντας ήδη πετύχει τους θεραπευτικούς στόχους με την ERT πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με Cerdelga), τα επίπεδα GL-1 στο πλάσμα ήταν φυσιολογικά στους περισσότερους ασθενείς και μειώθηκαν με τη θεραπευτική αγωγή με Cerdelga.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα (βλ. παράγραφο 4.2) βασίζονται σε μοντελοποίηση, είτε των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών δεδομένων από τα σχήματα τιτλοποίησης δόσης που εφαρμόζονται στις κλινικές μελέτες για τους IMs και EMs, είτε των φαρμακοκινητικών δεδομένων βάσει φυσιολογίας για τους PMs.

Βασική μελέτη του Cerdelga σε ασθενείς με GDI χωρίς προηγούμενη θεραπεία – μελέτη 02507(ENGAGE)

Η μελέτη 02507 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη σε 40 ασθενείς με GD1. Στην ομάδα του Cerdelga 3 (15%) ασθενείς λάμβαναν μία δόση έναρξης 42 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως στη διάρκεια της εννεάμηνης περιόδου κύριας ανάλυσης και 17 (85%) ασθενείς λάμβαναν κλιμακούμενη δόση έως τα 84 mg δις ημερησίως με βάση την ελάχιστη συγκέντρωση στο πλάσμα.

Πίνακας 2: Μεταβολή από την αρχική τιμή έως τον Μήνα 9 (περίοδος κύριας ανάλυσης) σε ασθενείς με GD1 χωρίς προηγούμενη θεραπεία που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Cerdelga στη μελέτη 02507

	Εικονικό φάρμακο* (n=20) ^α	Cerdelga (n=20) ^α	Διαφορά (Cerdelga – Εικονικό φάρμακο) [95% CI]	τιμή p ^β
Ποσοστιαία Μεταβολή στον Όγκο του Σπλήνα MN (%) (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
Απόλυτη Μεταβολή στο Επίπεδο Αιμοσφαιρίνης (g/dL) (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
Ποσοστιαία Μεταβολή στον Όγκο του Ήπατος MN (%) (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Ποσοστιαία Μεταβολή στον Αριθμό Αιμοπεταλίων (%) (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)	-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001

MN = πολλαπλάσια του φυσιολογικού (Multiples of Normal), CI = διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval)

^α Κατά την αρχική μέτρηση, οι μέσοι όγκοι του σπλήνα ήταν 12,5 και 13,9 MN στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και στην ομάδα του Cerdelga, αντίστοιχα, ενώ οι μέσοι όγκοι του ήπατος ήταν 1,4 MN και για τις δύο ομάδες. Τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ήταν 12,8 και 12,1 g/dl, και οι αριθμοί αιμοπεταλίων ήταν 78,5 και 75,1 x 10⁹/l, αντίστοιχα.

^β Οι εκτιμήσεις και οι τιμές p βασίζονται σε ένα μοντέλο ANCOVA

* Όλοι οι ασθενείς μετέβησαν σε θεραπεία με Cerdelga μετά τον Μήνα 9.

Κατά τη διάρκεια της ανοικτής, μακροχρόνιας περιόδου θεραπείας με Cerdelga (φάση επέκτασης), όλοι οι ασθενείς με πλήρη δεδομένα που συνέχισαν να λαμβάνουν Cerdelga παρουσίασαν περαιτέρω βελτίωση καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης επέκτασης. Τα αποτελέσματα (μεταβολή από την αρχική τιμή) μετά από 18 μήνες, 30 μήνες και 4,5 έτη έκθεσης στο Cerdelga αναφορικά με τα ακόλουθα καταληκτικά σημεία ήταν: απόλυτη μεταβολή στο επίπεδο αιμοσφαιρίνης (g/dL) 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35], και 1,4 (1,31) [n=12], μέση αύξηση στον αριθμό αιμοπεταλίων (mm³) 58,5% (40,57%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35], και 86,8% (54,20%) [n=12], μέση μείωση στον όγκο του σπλήνα (MN) 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32], και 65,6% (7,43%) [n=13] και μέση μείωση στον όγκο του ήπατος (MN) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32], και 23,4% (10,59%) [n=13].

Μακροπρόθεσμες κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με GD1 χωρίς προηγούμενη θεραπεία – μελέτη 304
Η μελέτη 304 ήταν μια μονού σκέλους, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη του Cerdelga σε 26 ασθενείς. Δεκαεννιά ασθενείς ολοκλήρωσαν 4 έτη θεραπευτικής αγωγής. Δεκαπέντε (79%) από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν μια κλιμακούμενη δόση έως τα 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως· 4 (21%) ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν 42 mg δις ημερησίως.

Δεκαοκτώ ασθενείς ολοκλήρωσαν 8 έτη θεραπευτικής αγωγής. Ένας ασθενής (6%) έλαβε μια επιπλέον κλιμακούμενη δόση έως τα 127 mg δις ημερησίως. Δεκατέσσερεις (78%) συνέχισαν με 84 mg Cerdelga δις ημερησίως. Τρεις ασθενείς (17%) συνέχισαν να λαμβάνουν 42 mg δις ημερησίως. Δεκαέξι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα στο τελικό σημείο στο 8^ο έτος.

Το Cerdelga έδειξε βιώσιμες βελτιώσεις στον όγκο των οργάνων και στις αιματολογικές παραμέτρους στη διάρκεια της οκταετούς θεραπευτικής περιόδου (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3: Μεταβολή από την αρχική τιμή έως το έτος 8 στη μελέτη 304

	N	Αρχική τιμή (Μέση)	Μεταβολή από την αρχική τιμή (Μέση)	Τυπική απόκλιση
Όγκος Σπλήνα (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Επίπεδο Αιμοσφαιρίνης (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Όγκος Ήπατος (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Αριθμός Αιμοπεταλίων ($\times 10^9/l$)	16	67,53	109,8%	114,73

MN = Πολλαπλάσια του φυσιολογικού

Βασική μελέτη του Cerdelga σε ασθενείς με GD1 που άλλαξαν από θεραπεία ERT– Μελέτη 02607 (ENCORE)

Η μελέτη 02607 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική, κλινική μελέτη μη κατωτερότητας σε 159 ασθενείς που είχαν προηγουμένως σταθεροποιηθεί με θεραπεία ERT. Στην ομάδα του Cerdelga, 34 (32%) ασθενείς έλαβαν μια κλιμακούμενη δόση έως τα 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως και 51 (48%) έως 127 mg δις ημερησίως στη διάρκεια της δωδεκάμηνης περιόδου κύριας ανάλυσης και 21 (20%) ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν 42 mg δις ημερησίως.

Σύμφωνα με τα συγκεντρωτικά δεδομένα από όλες τις δόσεις που δοκιμάστηκαν στην παρούσα μελέτη, το Cerdelga πληρούσε τα κριτήρια που ορίστηκαν στη μελέτη αυτή ώστε να δηλωθεί ότι δεν ήταν κατώτερο του Cerezyme (ιμιγλουκεράση) στη διατήρηση της σταθερότητας των ασθενών. Μετά από 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, το ποσοστό των ασθενών που πετυχαίνουν το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο (προκύπτει και από τα τέσσερα στοιχεία που αναφέρονται στον Πίνακα 4) ήταν 84,8% [95% διάστημα εμπιστοσύνης 76,2%-91,3%] για την ομάδα του Cerdelga σε σύγκριση με 93,6% [95% διάστημα εμπιστοσύνης 82,5%-98,7%] για την ομάδα του Cerezyme. Από τους ασθενείς που δεν πέτυχαν τα κριτήρια σταθερότητας για τα μεμονωμένα στοιχεία, 12 από τους 15 ασθενείς που έλαβαν Cerdelga και 3 από τους 3 ασθενείς που έλαβαν Cerezyme παρέμειναν εντός θεραπευτικών στόχων για την GD1.

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων για καμία από τις τέσσερις μεμονωμένες παραμέτρους της νόσου (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4: Αλλαγές από την αρχική τιμή έως τον Μήνα 12 (περίοδος κύριας ανάλυσης) σε ασθενείς με GD1 που μετέβησαν σε Cerdelga στη μελέτη 02607

	Cerezyme (N=47) ** Μέση τιμή [95% CI]	Cerdelga (N=99) Μέση τιμή [95% CI]
Όγκος σπλήνα		
Ποσοστό Ασθενών με σταθερό όγκο σπλήνα* ^a	100%	95,8%
Ποσοστιαία Μεταβολή στον Όγκο του Σπλήνα MN (%)*	-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
Επίπεδο Αιμοσφαιρίνης		
Ποσοστό Ασθενών με σταθερό επίπεδο αιμοσφαιρίνης ^a	100%	94,9%
Απόλυτη Μεταβολή στο Επίπεδο Αιμοσφαιρίνης (g/dl)	0,038 [-0,16, 0,23]	-0,21 [-0,35, -0,07]
Όγκος Ήπατος		
Ποσοστό Ασθενών με σταθερό όγκο ήπατος ^a	93,6%	96,0%
Ποσοστιαία Μεταβολή στον Όγκο του Ήπατος MN (%)	3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
Αριθμός Αιμοπεταλίων		
Ποσοστό Ασθενών με σταθερό αριθμό αιμοπεταλίων ^a	100%	92,9%
Ποσοστιαία Μεταβολή στον Αριθμό Αιμοπεταλίων (%)	2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

MN = πολλαπλάσια του κανονικού, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

* Εξαιρούνται οι ασθενείς με ολική σπληνεκτομή.

** Όλοι οι ασθενείς μετέβησαν σε θεραπεία με Cerdelga μετά από 52 εβδομάδες ^a Τα κριτήρια σταθερότητας σύμφωνα με τις μεταβολές μεταξύ της αρχικής τιμής και στους 12 μήνες: μείωση επιπέδου αιμοσφαιρίνης $\leq 1,5$ g/dl, μείωση αριθμού αιμοπεταλίων $\leq 25\%$, αύξηση όγκου ήπατος $\leq 20\%$ και αύξηση όγκου σπλήνα $\leq 25\%$.

Συνολικός αριθμός ασθενών (N)= Πληθυσμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο

Κατά τη διάρκεια της ανοιχτής μακροχρόνιας περιόδου θεραπείας με Cerdelga (φάση επέκτασης) το ποσοστό των ασθενών με ολοκληρωμένα δεδομένα που πληρούσαν το σύνθετο καταληκτικό σημείο σταθερότητας διατηρήθηκε στο 84,6% (n=136) μετά από 2 έτη, στο 84,4% (n=109) μετά από 3 έτη και στο 91,1% (n=45) μετά από 4 έτη. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων διακοπής στη φάση επέκτασης οφειλόταν στη μετάβαση σε εμπορικά διαθέσιμο προϊόν από το έτος 3 και έπειτα. Οι μεμονωμένες παράμετροι της νόσου δηλ. ο όγκος σπλήνα, ο όγκος ήπατος, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός αιμοπεταλίων παρέμειναν σταθερές στη διάρκεια των 4 ετών (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5: Μεταβολές από τον Μήνα 12 (περίοδος κύριας ανάλυσης) έως τον Μήνα 48 σε ασθενείς με GD1 κατά τη μακροχρόνια περίοδο θεραπείας με Cerdelga στη μελέτη 02607

	Έτος 2		Έτος 3		Έτος 4	
	Cerezyme /Cerdelga ^a Μέση τιμή [95% CI]	Cerdelga ^b Μέση τιμή [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Μέση τιμή [95% CI]	Cerdelga ^b Μέση τιμή [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Μέση τιμή [95% CI]	Cerdelga ^b Μέση τιμή [95% CI]
Ασθενείς στην αρχή του έτους (N)	51	101	46	98	42	96
Ασθενείς στο τέλος του έτους (N)	46	98	42	96	21	44
Ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα (N)	39	97	16	93	3	42
Όγκος σπληνός						
Ασθενείς με σταθερό όγκο σπληνός (%)*	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]
Μεταβολή του όγκου του σπληνός 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]
Επίπεδο αιμοσφαιρίνης						
Ασθενείς με σταθερό επίπεδο αιμοσφαιρίνης (%)	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]
Μεταβολή του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης από την έναρξη της μελέτης (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]
Όγκος ήπατος						
Ασθενείς με σταθερό όγκο ήπατος (%)*	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]
Μεταβολή του όγκου του ήπατος από την έναρξη της μελέτης 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]
Αριθμός αιμοπεταλίων						
Ασθενείς με σταθερό αριθμό αιμοπεταλίων (%)	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]
Μεταβολή του αριθμού των αιμοπεταλίων (%)	-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]
Σύνθετο καταληκτικό σημείο σταθερότητας						
Ασθενείς που είναι σταθεροί υπό θεραπεία με Cerdelga (%)	30/39 (76,9) [0,607, 0,889]	85/97 (87,6) [0,794, 0,934]	1280/93 (86,0) [0,773, 0,923]		3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	38/42 (90,5) [0,774, 0,973]

MN = Πολλαπλάσια του φυσιολογικού, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

* Εξαιρούνται οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ολική σπληνεκτομή.

a Cerezyme/Cerdelga – Αρχικά είχαν τυχαιοποιηθεί σε Cerezyme

b Cerdelga – Αρχικά είχαν τυχαιοποιηθεί σε Cerdelga

Κλινική εμπειρία σε άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 (PMs) και άτομα με υπερταχεία μεταβολική ικανότητα (URMs)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη θεραπευτική αγωγή Cerdelga ασθενών που είναι PMs ή URMs. Στις περιόδους της κύριας ανάλυσης των τριών κλινικών μελετών, ένα σύνολο 5 PMs και 5 URMs αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με το Cerdelga. Όλοι οι PMs έλαβαν 42 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως, και τέσσερεις από αυτούς (80%) είχαν επαρκή κλινική ανταπόκριση. Η πλειοψηφία των URMs (80%) έλαβαν μια κλιμακούμενη δόση έως 127 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως, εκ των

οποίων όλοι είχαν επαρκείς κλινικές ανταποκρίσεις. Ο ένας URM που έλαβε 84 mg δις ημερησίως δεν είχε επαρκή ανταπόκριση.

Οι προβλεπόμενες εκθέσεις με 84 mg ελιγλουστάτης εφάπαξ ημερησίως σε ασθενείς που είναι PMs αναμένονται να είναι παρόμοιες με τις εκθέσεις που παρατηρούνται με 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως στα άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 (IMs). Ασθενείς που είναι URMs ενδέχεται να μην επιτύχουν επαρκείς συγκεντρώσεις για την επίτευξη ενός θεραπευτικού αποτελέσματος. Δεν μπορεί να δοθεί σύσταση για τη δοσολογία για τους URMs.

Επιδράσεις στην παθολογία του σκελετού

Μετά από 9 μήνες θεραπείας στη Μελέτη 02507, η διήθηση του μυελού των οστών από κύτταρα Gaucher, όπως καθορίστηκε με βάση τη συνολική βαθμολογία Φορτίου στο Μυελό των Οστών (Bone Marrow Burden, BMB) (αξιολογήθηκε με MRI στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και το μηριαίο οστό) μειώθηκε κατά μέσο όρο κατά 1,1 βαθμούς στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cerdelga (n=19), ενώ δεν μεταβλήθηκε στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (n=20). Πέντε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cerdelga (26%) πέτυχαν μείωση τουλάχιστον 2 βαθμών στη βαθμολογία BMB.

Μετά από 18 μήνες και 30 μήνες θεραπευτικής αγωγής, η βαθμολογία BMB μειώθηκε κατά μέσον όρο κατά 2,2 βαθμούς (n=18) και 2,7 βαθμούς (n=15), αντίστοιχα, για τους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί αρχικά σε Cerdelga, σε σύγκριση με μια μέση μείωση κατά 1 βαθμό (n=20) και 0,8 βαθμούς (n=16) στους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί αρχικά σε εικονικό φάρμακο.

Μετά από 18 μήνες θεραπευτικής αγωγής με Cerdelga στη φάση ανοικτής επέκτασης, η μέση (standard deviation, SD) βαθμολογία T-score της οστικής πυκνότητας (Bone Mineral Density) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης αυξήθηκε από -1,14 (1,0118) στην Έναρξη (n=34) σε -0,918 (1,1601) (n=33) εντός του φυσιολογικού εύρους. Μετά από 30 μήνες και 4,5 έτη θεραπείας, η βαθμολογία T-score αυξήθηκε περαιτέρω σε -0,722 (1,1250) (n=27) και -0,533 (0,8031) (n=9), αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης 304 υποδηλώνουν ότι οι σκελετικές βελτιώσεις διατηρούνται ή συνεχίζουν να βελτιώνονται τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των 8 ετών θεραπευτικής αγωγής με Cerdelga.

Στη μελέτη 02607, οι βαθμολογίες T και Z της BMD της οσφυϊκής μοίρας και του μηριαίου οστού διατηρήθηκαν εντός του φυσιολογικού εύρους σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cerdelga για έως 4 έτη.

Ηλεκτροκαρδιογραφική αξιολόγηση

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ελιγλουστάτης που να επιμηκύνει το διάστημα QTc για τις εφάπαξ δόσεις έως τα 675 mg.

Το διάστημα QT με διόρθωση καρδιακού ρυθμού χρησιμοποιώντας τη μέθοδο διόρθωσης κατά Fridericia (QTcF) αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο (μοξιφλοξασίνη 400 mg), διασταυρούμενη μελέτη εφάπαξ δόσης σε 47 υγιείς συμμετέχοντες. Σε αυτήν τη δοκιμή που έδειξε ότι μπορεί να ανιχνεύσει μικρές επιδράσεις, το ανώτατο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% μίας πλευράς για το μεγαλύτερο, ρυθμιζόμενο με εικονικό φάρμακο διάστημα QTcF που διορθώθηκε κατά την αρχική μέτρηση ήταν κάτω από τα 10 msec, τον ουδό για ανησυχία από κανονιστικής άποψης. Ενώ δεν υπήρχε προφανής επίδραση στον καρδιακό ρυθμό, παρατηρήθηκαν αυξήσεις που σχετίζονταν με τη συγκέντρωση για την αλλαγή από την αρχική μέτρηση με διόρθωση εικονικού φαρμάκου στα διαστήματα PR, QRS και QTc. Με βάση τη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση, συγκεντρώσεις της ελιγλουστάτης στο πλάσμα 11 φορές την προβλεπόμενη ανθρώπινη τιμή C_{max} αναμένεται να προκαλέσουν μέσες (ανώτατο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95%) αυξήσεις στα διαστήματα PR, QRS και QTcF της τάξης των 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) και 12,3 (14,2) msec, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Cerdelga σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη νόσο Gaucher Τύπου 2 (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Cerdelga στις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού από 24 μηνών έως κάτω των 18 ετών στη νόσο Gaucher Τύπου 1 και Τύπου 3 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα κυμαίνεται από 1,5 έως 3 ώρες μετά τη δόση, με χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος (< 5%) εξαιτίας εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η ελιγλουστάτη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκκρήξης P-gr. Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ελιγλουστάτης. Μετά την επαναλαμβανόμενη δόση ελιγλουστάτης 84 mg δις ημερησίως, επιτεύχθηκε η σταθερή κατάσταση στις 4 ημέρες, με μια τριπλάσια ή μικρότερη αναλογία συσσώρευσης. Από του στόματος δόση 84 mg ελιγλουστάτης εφάπαξ ημερησίως δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) του CYP2D6.

Κατανομή

Η ελιγλουστάτη δεσμεύεται σε μέτριο βαθμό στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (76 έως 83%) και κατανέμεται κυρίως στο πλάσμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής ήταν 816 l, υποδηλώνοντας ευρεία κατανομή στους ιστούς στους ανθρώπους. Μη κλινικές μελέτες κατέδειξαν ευρεία κατανομή της ελιγλουστάτης στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του μυελού των οστών.

Βιομετασχηματισμός

Η ελιγλουστάτη μεταβολίζεται εκτενώς με υψηλή κάθαρση, κυρίως από το CYP2D6 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Οι κύριες οδοί μεταβολισμού της ελιγλουστάτης περιλαμβάνουν διαδοχική οξείδωση του τμήματος οκτανοϋλίου ακολουθούμενη από οξείδωση του τμήματος 2,3-διυδρο-1,4-βενζοδιοξανίου ή έναν συνδυασμό των δύο οδών, με αποτέλεσμα πολλαπλούς οξειδωτικούς μεταβολίτες.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση, το μεγαλύτερο μέρος της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα (41,8%) και τα κόπρανα (51,4%), κυρίως ως μεταβολίτες. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η ολική κάθαρση της ελιγλουστάτης από το σώμα ήταν 86 l/h. Μετά από επαναλαμβανόμενες από του στόματος δόσεις 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως, ο χρόνος ημιζωής αποβολής της ελιγλουστάτης είναι περίπου 4-7 ώρες σε μη PMs και 9 ώρες σε PMs.

Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες

Φαινότυπος του CYP2D6

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού δείχνει ότι ο προβλεπόμενος φαινότυπος του CYP2D6 που βασίζεται στο γονότυπο είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα. Τα άτομα με προβλεπόμενο φαινότυπο CYP2D6 με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (περίπου 5 έως 10% του πληθυσμού) παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις ελιγλουστάτης από τα άτομα με ενδιάμεση ή εκτενή μεταβολική ικανότητα του CYP2D6.

Φύλο, σωματικό βάρος, ηλικία και φυλή

Σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, το φύλο, το σωματικό βάρος, η ηλικία και η φυλή έχουν περιορισμένη ή μηδενική επίπτωση στη φαρμακοκινητική της ελιγλουστάτης.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Οι επιδράσεις της ήπιας και μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας αξιολογήθηκαν σε μία εφάπαξ δόση μελέτης φάσης 1. Μετά από εφάπαξ δόση 84 mg, οι C_{max} και AUC της ελιγλουστάτης ήταν κατά 1,2 και 1,2 φορές υψηλότερες σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και ήπια ηπατική δυσλειτουργία και κατά 2,8 και 5,2 φορές υψηλότερες σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6.

Μετά από επαναλαμβανόμενες δις ημερησίως χορηγούμενες δόσεις Cerdelga των 84 mg, οι C_{max} και AUC_{0-12} αναμένεται να είναι κατά 2,4 και 2,9 φορές υψηλότερες σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και ήπια ηπατική δυσλειτουργία και κατά 6,4 και 8,9 φορές υψηλότερες σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6.

Μετά από επαναλαμβανόμενες μία φορά ημερησίως χορηγούμενες δόσεις Cerdelga των 84 mg, οι C_{max} και AUC_{0-24} αναμένεται να είναι κατά 3,1 και 3,2 φορές υψηλότερες σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα υγιή άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 που λαμβάνουν Cerdelga 84 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Η PK έκθεση σε σταθερή κατάσταση δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί σε άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) και περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) του CYP2D6 με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, λόγω περιορισμένων δεδομένων ή έλλειψης δεδομένων σχετικά με την εφάπαξ δόση. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας δεν μελετήθηκε σε άτομα με οποιοδήποτε φαινότυπο CYP2D6 (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία:

Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσης 1 εφάπαξ δόσης. Μετά από εφάπαξ χορήγηση δόσης 84 mg, οι C_{max} και AUC της ελιγλουστάτης ήταν παρόμοιες στα άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και στα υγιή άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6.

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ESRD και σε άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) ή περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) του CYP2D6 και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα κύρια όργανα-στόχοι για την ελιγλουστάτη στις τοξικολογικές μελέτες είναι η γαστρεντερική οδός, τα λεμφοειδή όργανα, το ήπαρ μόνο στον αρουραίο και το σύστημα αναπαραγωγής μόνο στον αρσενικό αρουραίο. Οι επιδράσεις της ελιγλουστάτης σε τοξικολογικές μελέτες ήταν αναστρέψιμες και δεν παρουσίασαν ενδείξεις καθυστερημένης ή επαναλαμβανόμενης τοξικότητας. Τα περιθώρια ασφαλείας για τις χρόνιες μελέτες σε αρουραίους και σκύλους κυμαίνονται από το οκταπλάσιο και το δεκαπενταπλάσιο χρησιμοποιώντας έκθεση σε ολικό πλάσμα και μία έως δύο φορές χρησιμοποιώντας εκθέσεις στο μη δεσμευμένο φάρμακο (ελεύθερο κλάσμα) στο πλάσμα.

Η ελιγλουστάτη δεν είχε επιδράσεις στο ΚΝΣ ή στις αναπνευστικές λειτουργίες. Παρατηρήθηκαν καρδιακές επιδράσεις ανάλογα με τη συγκέντρωση σε μη κλινικές μελέτες: αναστολή των ανθρώπινων καρδιακών ιοντικών διαύλων, συμπεριλαμβανομένων των διαύλων καλίου, νατρίου και ασβεστίου, σε συγκεντρώσεις ≥ 7 φορές την προβλεπόμενη ανθρώπινη τιμή C_{max} · επιδράσεις μεσολάβησης διαύλου ιόντων νατρίου σε μια *ex-vivo* μελέτη ηλεκτροφυσιολογίας σε ίνες Purkinje σκύλου (2 φορές την προβλεπόμενη ανθρώπινη τιμή C_{max} χωρίς δέσμευση στο πλάσμα)· και αυξήσεις στα διαστήματα QRS και PR σε μελέτες τηλεμετρίας σε σκύλους και σε μελέτες καρδιακής αγωγιμότητας σε αναισθητοποιημένους σκύλους, με επιδράσεις να παρατηρούνται σε συγκεντρώσεις 14 φορές την προβλεπόμενη ανθρώπινη τιμή C_{max} σε ολικό πλάσμα ή 2 φορές την προβλεπόμενη ανθρώπινη τιμή C_{max} χωρίς δέσμευση στο πλάσμα.

Η ελιγλουστάτη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε μια βασική συστοιχία δοκιμασιών γονιδιοτοξικότητας και δεν επέδειξε καρκινογενετικό δυναμικό σε βασικές βιοδοκιμές για τη διάρκεια ζωής σε ποντίκια και αρουραίους. Οι εκθέσεις στις μελέτες καρκινογένεσης ήταν περίπου 4 φορές και 3 φορές μεγαλύτερες σε ποντίκια και αρουραίους αντίστοιχα από τη μέση προβλεπόμενη ολική έκθεση ελιγλουστάτης στο ανθρώπινο πλάσμα ή μικρότερη από 1 φορά χρησιμοποιώντας την έκθεση του μη δεσμευμένου, στο πλάσμα.

Στους ώριμους αρσενικούς αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο σπέρμα με συστηματικά μη τοξικές δόσεις. Παρατηρήθηκε αναστρέψιμη αναστολή της σπερματογένεσης στον αρουραίο με τη δεκαπλάσια της προβλεπόμενης έκθεσης στον άνθρωπο με βάση την AUC, μια συστηματικά τοξική δόση. Στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους, παρατηρήθηκε εκφύλιση του επιθηλίου των σπερματοφόρων σωληναρίων και τμηματική υποπλασία των όρχεων στη δεκαπλάσια της προβλεπόμενης ανθρώπινης έκθεσης με βάση την AUC.

Παρατηρήθηκε μεταφορά της ελιγλουστάτης και των μεταβολιτών της μέσω του πλακούντα στους αρουραίους. Στις 2 και στις 24 ώρες μετά τη δόση, το 0,034 % και το 0,013 % της επισημασμένης δόσης ανιχνεύτηκε στον εμβρυϊκό ιστό, αντίστοιχα.

Σε μητρικές τοξικές δόσεις σε αρουραίους, τα έμβρυα έδειξαν υψηλότερη επίπτωση διεσταλμένων εγκεφαλικών κοιλιών, μη φυσιολογικό αριθμό πλευρών ή οσφυϊκών σπονδύλων και πολλά οστά παρουσίασαν ανεπαρκή οστεοποίηση. Η ανάπτυξη του κυήματος/εμβρύου στους αρουραίους και τα κουνέλια δεν επηρεάστηκε έως την κλινικά σχετική έκθεση (με βάση την AUC).

Μια μελέτη γαλουχίας σε αρουραίους έδειξε ότι 0,23% της επισημασμένης δόσης του φαρμάκου μεταφέρθηκε στα νεογνά σε διάρκεια 24 ωρών μετά τη δόση, υποδεικνύοντας απέκκριση της ελιγλουστάτης και/ή των σχετικών υλικών της στο γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη
Διβεχενικός εστέρας της γλυκερίνης

Περίβλημα καψακίου:

Ζελατίνη
Αργίλιο κάλιο πυριτικό (E555)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Τυπογραφικό μελάνι:

Κόμμεα λάκκας στιλβωτική
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)
Προπυλενογλυκόλη
Αμμωνίου υδροξείδιο 28%

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από PETG/COC.PETG/PCTFE-αλουμίνιο

Κάθε κυψέλη στις καρτέλες περιέχει 14 σκληρά καψάκια.

Κάθε συσκευασία περιέχει 14, 56 ή 196 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/974/001 56 καψάκια

EU/1/14/974/002 196 καψάκια

EU/1/14/974/003 14 καψάκια

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Ιανουαρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την έναρξη της κυκλοφορίας του Cerdelga σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, τρόπους διανομής, καθώς και οποιεσδήποτε άλλες πτυχές του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί Cerdelga, όλοι οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που αναμένεται να συνταγογραφήσουν Cerdelga έχουν προμηθευτεί έναν οδηγό συνταγογράφου.

Ο οδηγός συνταγογράφου περιέχει τα παρακάτω βασικά στοιχεία:

- Το Cerdelga ενδείκνυται για τη μακροχρόνια θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τη νόσο Gaucher τύπου 1 (GD1). *Δεν ενδείκνυται για χρήση* σε ασθενείς με τη νόσο Gaucher τύπου 2 ή τύπου 3 (GD2 ή GD3).
- Πριν την έναρξη της θεραπείας με Cerdelga οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε γονοτυπική ανάλυση για το CYP2D6 ώστε να προσδιοριστεί η μεταβολική κατάσταση του CYP2D6. Το Cerdelga ενδείκνυται σε ασθενείς με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs), ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) ή εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6.
- Η συνιστώμενη δόση είναι 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως στα άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) και εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6. Η συνιστώμενη δόση είναι 84 mg ελιγλουστάτης εφάπαξ ημερησίως στα άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) του CYP2D6.
- Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν ότι η κατανάλωση γκρέιπφρουτ ή του χυμού του πρέπει να αποφεύγεται.
- Η ελιγλουστάτη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) ή εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 που λαμβάνουν έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6 ταυτόχρονα με έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A. Η ελιγλουστάτη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) του CYP2D6 που λαμβάνουν έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A. Η χρήση της ελιγλουστάτης υπό αυτές τις συνθήκες έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ελιγλουστάτης. Αυτό μπορεί να προκαλέσει ήπιες αυξήσεις στα διαστήματα PR, QRS, και QTc.
- Η χρήση της ελιγλουστάτης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A ελαττώνει ουσιαστικά την έκθεση στην ελιγλουστάτη το οποίο μπορεί να ελαττώσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Επομένως δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση. Στα άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) δεν συνιστάται η χρήση μέτριου αναστολέα του CYP3A με ελιγλουστάτη.
- Κατά την ταυτόχρονη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6 σε άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) και εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) θα πρέπει να εξετάζεται η άπαξ ημερησίως χορήγηση δόσης ελιγλουστάτης 84 mg.
- Απαιτείται προσοχή με τους μέτριους αναστολείς του CYP2D6 σε άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) και εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs). Απαιτείται προσοχή με τους ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A σε άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) και εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs). Απαιτείται προσοχή με τους ασθενείς αναστολείς του CYP3A στα άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs).
- Το Cerdelga αντενδείκνυται σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το Cerdelga αντενδείκνυται σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6.
- Στα άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και ήπια ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν έναν ασθενή αναστολέα του CYP2D6 ή έναν ισχυρό, μέτριο ή ασθενή αναστολέα του CYP3A, θα πρέπει να εξετάζεται η άπαξ ημερησίως χορήγηση δόσης ελιγλουστάτης των 84 mg.
- Το Cerdelga δεν συνιστάται σε άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (IMs) ή περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (PMs) του CYP2D6 και οποιοδήποτε βαθμό ηπατικής δυσλειτουργίας.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος-μέλος που κυκλοφορεί το Cerdelga, όλοι οι ασθενείς στους οποίους συνταγογραφείται το Cerdelga θα λαμβάνουν και μία κάρτα ειδοποίησης ασθενούς. Η κάρτα ειδοποίησης ασθενούς θα περιέχει τα παρακάτω βασικά στοιχεία:

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας:

- Ο παρών ασθενής χρησιμοποιεί ελιγλουστάτη (Cerdelga) για τη θεραπεία της νόσου Gaucher τύπου 1.
- Η ελιγλουστάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φάρμακα που μπορεί να επηρεάζουν τα ηπατικά ένζυμα που παίζουν ρόλο στο μεταβολισμό της ελιγλουστάτης. Επιπλέον, η ηπατική ή νεφρική κατάσταση του ασθενούς μπορεί να επηρεάζει το μεταβολισμό της ελιγλουστάτης.
- Η ταυτόχρονη χρήση της ελιγλουστάτης με τέτοιου είδους προϊόντα ή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία είτε ενδέχεται να καταστήσει την ελιγλουστάτη λιγότερο αποτελεσματική, είτε ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα ελιγλουστάτης στο αίμα του ασθενούς.

Πληροφορίες για τον ασθενή:

- Πάντα να συμβουλευέστε τον ιατρό που σας συνταγογράφησε την ελιγλουστάτη πριν ξεκινήσετε τη χρήση άλλων φαρμάκων.
 - Μην καταναλώνετε προϊόντα που περιέχουν γκρέιπφρουτ.
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να διερευνηθεί μακροπρόθεσμα η ασφάλεια της ελιγλουστάτης σε ασθενείς που τους έχει συνταγογραφηθεί η ελιγλουστάτη, ο ΚΑΚ θα δημιουργήσει ένα υπό-μητρώο στο Μητρώο Καταγραφής International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry για τη συλλογή δεδομένων ασφαλείας σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο.	Οι αναφορές από το υπο-μητρώο πρέπει να υποβάλλονται με κάθε ΕΠΠΑ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cerdelga 84 mg σκληρά καψάκια
ελιγλουστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε καψάκιο περιέχει 84 mg ελιγλουστάτης (ως τρυγική)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 σκληρά καψάκια
56 σκληρά καψάκια
196 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Cerdelga

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΚΥΨΕΛΗ: ΠΕΡΙΒΛΗΜΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cerdelga 84 mg σκληρά καψάκια
ελιγλουστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 84 mg ελιγλουστάτης (ως τρυγικό οξύ)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

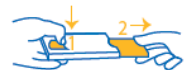
4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση.

Πιέστε στο 1 και τραβήξτε ταυτόχρονα από το 2



**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Cerdelga

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ / ΚΑΡΤΕΛΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cerdelga 84 mg σκληρά καψάκια
ελιγλουστάτη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Cerdelga 84 mg καψάκια, σκληρά ελιγλουστάτη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Cerdelga και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Cerdelga
3. Πώς να πάρετε το Cerdelga
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Cerdelga
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Cerdelga και ποια είναι η χρήση του

Το Cerdelga είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή ενηλίκων ασθενών με τη νόσο Gaucher τύπου 1.

Η νόσος Gaucher τύπου 1 είναι μια σπάνια, κληρονομική πάθηση στην οποία μια ουσία που λέγεται γλυκοσυλκεραμίδιο δεν διασπάται αποτελεσματικά από τον οργανισμό σας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το γλυκοσυλκεραμίδιο να συσσωρεύεται στον σπλήνα, το συκώτι και τα κόκκαλά σας. Η συσσώρευση εμποδίζει τα όργανα αυτά να λειτουργούν σωστά. Το Cerdelga περιέχει τη δραστική ουσία ελιγλουστάτη, η οποία μειώνει την παραγωγή γλυκοσυλκεραμιδίου και συνεπώς αποτρέπει τη συσσώρευσή του. Αυτό με τη σειρά του βοηθά τα επηρεαζόμενα όργανά σας να λειτουργούν καλύτερα.

Οι άνθρωποι διαφέρουν στην ταχύτητα με την οποία ο οργανισμός τους διασπά το φάρμακο αυτό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η ποσότητα του συγκεκριμένου φαρμάκου στο αίμα να μπορεί να διαφέρει μεταξύ των ασθενών, το οποίο θα μπορούσε να επηρεάσει το πώς ένας ασθενής θα ανταποκρινόταν. Το Cerdelga προορίζεται για χρήση σε ασθενείς των οποίων ο οργανισμός διασπά το φάρμακο αυτό σε φυσιολογική ταχύτητα (γνωστοί ως άτομα με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα και εκτενή μεταβολική ικανότητα) ή με αργή ταχύτητα (γνωστοί ως άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα). Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει αν το Cerdelga είναι κατάλληλο για σας πριν αρχίσετε να το παίρνετε, χρησιμοποιώντας μια απλή εργαστηριακή εξέταση.

Η νόσος Gaucher τύπου 1 είναι μια εφ' όρου ζωής πάθηση και πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο όπως σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας για να επωφεληθείτε το μέγιστο από αυτό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Cerdelga

Μην πάρετε το Cerdelga

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ελιγλουστάτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ενδιάμεση ή εκτενή μεταβολική ικανότητα και χρησιμοποιείτε φάρμακα γνωστά ως ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP2D6 (παραδείγματα είναι η κινιδίνη και η τερμπιναφίνη) σε συνδυασμό με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A (παραδείγματα είναι η ερυθρομυκίνη και η ιτρακοναζόλη). Ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων θα αλληλεπιδράσει με την ικανότητα του οργανισμού σας να διασπά το Cerdelga και αυτό μπορεί να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα της δραστικής ουσίας στο αίμα σας (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Cerdelga» για έναν διευρυμένο κατάλογο φαρμάκων).
- Εάν έχετε περιορισμένη μεταβολική ικανότητα και χρησιμοποιείτε φάρμακα γνωστά ως ισχυροί αναστολείς του CYP3A (για παράδειγμα ιτρακοναζόλη). Φάρμακα αυτού του τύπου θα εμποδίσουν την ικανότητα του οργανισμού σας να διασπά το Cerdelga και αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα της δραστικής ουσίας στο αίμα σας (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Cerdelga» για έναν εκτεταμένο κατάλογο φαρμάκων).
- Εάν έχετε εκτενή μεταβολική ικανότητα και σοβαρή μείωση της ηπατικής λειτουργίας.
- Εάν έχετε εκτενή μεταβολική ικανότητα και ήπια ή μέτρια μείωση της ηπατικής λειτουργίας ενόσω λαμβάνετε έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Cerdelga, εάν:

- αντιμετωπίζετε θεραπευτικά επί του παρόντος ή πρόκειται να αντιμετωπιστείτε θεραπευτικά με κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Cerdelga»,
- είχατε καρδιακή προσβολή ή καρδιακή ανεπάρκεια.
- έχετε αργό καρδιακό ρυθμό.
- έχετε ακανόνιστο ή μη φυσιολογικό καρδιακό παλμό, συμπεριλαμβανομένης μιας καρδιακής πάθησης που λέγεται σύνδρομο μακρού QT.
- έχετε άλλα καρδιακά προβλήματα
- λαμβάνετε αντιαρρυθμικό φάρμακο (χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ακανόνιστου καρδιακού παλμού) όπως κινιδίνη, αμιοδαρόνη ή σοτατόλη.
- εάν έχετε εκτενή μεταβολική ικανότητα και μέτρια μείωση της ηπατικής λειτουργίας.
- εάν έχετε ενδιάμεση ή περιορισμένη μεταβολική ικανότητα και οποιονδήποτε βαθμό μείωσης της ηπατικής λειτουργίας.
- έχετε ενδιάμεση ή περιορισμένη μεταβολική ικανότητα και μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- είστε ασθενής με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD).

Παιδιά και έφηβοι

Το Cerdelga δεν έχει δοκιμαστεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Cerdelga

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε ή έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Φάρμακα που δεν πρέπει να λαμβάνονται σε συνδυασμό μεταξύ τους και με το Cerdelga

Το Cerdelga δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με ορισμένους τύπους φαρμάκων. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με την ικανότητα του οργανισμού σας να διασπά το Cerdelga και αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα του Cerdelga στο αίμα σας. Αυτά τα φάρμακα είναι γνωστά ως ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP2D6 και ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP3A. Υπάρχουν πολλά φάρμακα σε αυτές τις κατηγορίες και ανάλογα το πώς ο οργανισμός σας διασπά το Cerdelga οι επιδράσεις ενδέχεται να διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Παρακαλείσθε να μιλήσετε με το γιατρό σας σχετικά με αυτά τα φάρμακα προτού αρχίσετε να παίρνετε το Cerdelga. Ο γιατρός σας θα καθορίσει ποια φάρμακα μπορείτε να χρησιμοποιείτε βάσει του πόσο γρήγορα ο οργανισμός σας διασπά την ελιγλουστάτη.

Φάρμακα που ενδέχεται να αυξήσουν το επίπεδο του Cerdelga στο αίμα όπως:

- παροξετίνη, φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, δουλοξετίνη, βουπροπιόνη, μοκλοβεμίδη – **αντικαταθλιπτικά** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης)
- δρονεδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη – **αντιαρρυθμικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ακανόνιστου καρδιακού παλμού)
- σιπροφλοξασίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη – **αντιβιοτικά** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση λοιμώξεων)
- τερμπιναφίνη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη – **αντιμυκητιασικά** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση μυκητιασικών μολύνσεων)
- μιραπεγκρόνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση υπερδραστήριων ουροδόχων κύστεων
- κινκαλσέτη – **ασβεστομιμητικό** (χρησιμοποιείται σε ορισμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και σε ασθενείς με ειδικούς καρκίνους)
- αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, φοσαμπρεναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη, τιπραναβίρη – **αντιρετροϊκά** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του HIV)
- κομπισιστάτη – χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των αντιρετροϊκών (χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του HIV)
- απρεπιτάντη – **αντιεμετικό** (χρησιμοποιείται για τη μείωση του εμέτου)
- διλτιαζέμη – **αντιϋπερτασικό** (χρησιμοποιείται για αύξηση της ροής του αίματος και μείωση του καρδιακού ρυθμού)
- κονιβαπτάνη – **διουρητικό** (χρησιμοποιείται για αύξηση των χαμηλών επιπέδων νατρίου στο αίμα)
- βοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη – **αντιϊκό** (χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της Ηπατίτιδας C)
- ιματινίμη – **αντικαρκινικό** (χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου)
- αμλοδιπίνη, ρανολαζίνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της στηθάγχης
- σιλοσταζόλη - χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του πόνου στα πόδια σας που μοιάζει με κράμπα όταν περπατάτε, ο οποίος προκαλείται από την ανεπαρκή αιμάτωση των ποδιών σας
- ισονιαζίδη - χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της φυματίωσης.
- σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη – **αντιόξινα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της δυσπεψίας)
- goldenseal – (επίσης γνωστό ως *Hydrastis canadensis*) ένα σκεύασμα φυτικής προέλευσης που μπορεί να αποκτηθεί χωρίς συνταγή, χρησιμοποιείται ως βοηθητικό της πέψης.

Φάρμακα που ενδέχεται να μειώσουν το επίπεδο του Cerdelga στο αίμα:

- ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη – **αντιβιοτικά** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση λοιμώξεων)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη – **αντιεπιληπτικά** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της επιληψίας και των κρίσεων)
- βαλασαμόχορτο – (γνωστό και ως *Υπερικόν το Διάτρητον*) ένα φυτικό παρασκεύασμα που λαμβάνεται χωρίς ιατρική συνταγή και χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της **κατάθλιψης** και άλλων παθήσεων

Το Cerdelga ενδέχεται να αυξήσει το επίπεδο των παρακάτω τύπων φαρμάκων στο αίμα:

- δαμπιγκατράνη – **αντιπηκτικό** (χρησιμοποιείται για την αραιώση του αίματος)
- φαινοτοΐνη – **αντιεπιληπτικό** (χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της επιληψίας και των κρίσεων)
- νορτριπτυλίνη, αμιτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη, δεσιπραμίνη – **αντικαταθλιπτικά** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης)
- φαινοθειαζίνες – **αντιψυχωσικά** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας και της ψύχωσης)
- διγοξίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της **καρδιακής ανεπάρκειας και της κολπικής μαρμαρυγής**
- κολχικίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της **ουρικής αρθρίτιδας**
- μετοπρολόλη – χρησιμοποιείται για τη **μείωση της αρτηριακής πίεσης και/ή του καρδιακού ρυθμού**
- δεξτρομεθορφάνη – **αντιβηχικό**
- ατομοξετίνη – χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **διαταραχής ελαττωματικής προσοχής / υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)**
- πραβαστατίνη – χρησιμοποιείται για τη **μείωση της χοληστερόλης και την πρόληψη καρδιακής νόσου**

Το Cerdelga με τροφές και ποτά

Αποφεύγετε την κατανάλωση γκρέιπφρουτ ή του χυμού του, καθώς ενδέχεται να αυξήσει το επίπεδο του Cerdelga στο αίμα σας.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε τον γιατρό σας, ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας εάν μπορείτε να λάβετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας.

Η δραστική ουσία σε αυτό το φάρμακο έχει δείξει ότι περνά σε ποσότητες ίχνους στο μητρικό γάλα στα ζώα. Δεν συνιστάται θηλασμός στη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με αυτό το φάρμακο. Ενημερώστε το γιατρό σας αν θηλάζετε.

Δεν υπάρχουν γνωστές επιδράσεις για τη γονιμότητα στις φυσιολογικές δόσεις.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Cerdelga δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Το Cerdelga περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Cerdelga

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν είστε άτομο με ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα ή με εκτενή μεταβολική ικανότητα:

Καταπίνετε ένα καψάκιο των 84 mg ολόκληρο με νερό δύο φορές την ημέρα. Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Πάρτε ένα καψάκιο το πρωί και ένα το βράδυ.

Εάν είστε άτομο με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα:

Καταπίνετε ένα καψάκιο των 84 mg ολόκληρο με νερό μία φορά την ημέρα. Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Πάρτε ένα καψάκιο την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Μην ανοίγετε, συνθλίβετε, διαλύετε ή μασάτε το καψάκιο προτού το καταπιείτε. Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε ολόκληρο το καψάκιο, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Συνεχίστε τη λήψη του Cerdelga καθημερινά για όσο διάστημα σας έχει πει ο γιατρός σας.

Πώς να τραβήξετε την κυψέλη/καρτέλα από το περίβλημα

Πιέζοντας με τον αντίχειρα και το δάκτυλό σας μαζί το ένα άκρο του περιβλήματος (1) τραβήξτε προσεκτικά την κυψέλη/καρτέλα για να ανοίξει το περίβλημα (2).



Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Cerdelga από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα καψάκια από αυτά που σας είπε ο γιατρός σας, συμβουλευτείτε τον αμέσως. Ενδέχεται να νιώσετε ζάλη συνοδευόμενη από έλλειψη ισορροπίας, αργό καρδιακό ρυθμό, ναυτία, έμετο και αδιαθεσία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Cerdelga

Πάρτε το επόμενο καψάκιο τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Cerdelga

Μη σταματήσετε να παίρνετε Cerdelga χωρίς να μιλήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και γενικά εξαφανίζονται με την πάροδο του χρόνου.

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Αίσθημα παλμών
- Αίσθημα καψίματος του στομάχου (δυσπεψία)
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Διάρροια
- Δυσκοιλιότητα
- Κοιλιακός πόνος
- Στομαχικός πόνος (άνω κοιλιακός πόνος)
- Παλινδρόμηση οξέως (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση)
- Φούσκωμα (διάταση της κοιλίας)
- Φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα)
- Πόνος των αρθρώσεων
- Κούραση (κόπωση)

Σε κλινικές μελέτες, ένας μικρός αριθμός ασθενών είχε λιποθυμήσει. Όλοι αυτοί οι ασθενείς αντιμετώπιζαν παράγοντες κινδύνου για λιποθυμία. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν αισθάνεστε ότι θα λιποθυμήσετε ή έχετε λιποθυμήσει.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Cerdelga

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο χάρτινο κουτί, στο περιβλήμα και στην κυψέλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cerdelga

- Η δραστική ουσία είναι η ελιγλουστάτη (ως τρυγική). Κάθε καψάκιο περιέχει 84 mg ελιγλουστάτης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Στο καψάκιο: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, λακτόζη μονοϋδρική (βλ. παράγραφο 2 στην ενότητα «Το Cerdelga περιέχει λακτόζη»), υπρομελλόζη και διβεχενικό εστέρα της γλυκερίνης.
 - Στο περίβλημα του καψακίου: ζελατίνη, αργίλιο κάλιο πυριτικό (E555), τιτανίου διοξείδιο (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και ινδικοκαρμίνιο (E132).
 - Στο τυπογραφικό μελάνι: κόμμεα λάκκας στυλβωτική, μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη και αμμωνίου υδροξείδιο .

Εμφάνιση του Cerdelga και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα καψάκια Cerdelga έχουν ένα αδιαφανές μπλε πράσινο περλέ πώμα και ένα αδιαφανές λευκό περλέ σώμα με εκτυπωμένο το «GZ02» με μαύρο μελάνι πάνω στο σώμα του καψακίου.

Μεγέθη συσκευασίας των 14 σκληρών καψακίων σε 1 καρτέλα με κυψέλη με 14 καψάκια, 56 σκληρών καψακίων σε 4 καρτέλες με κυψέλες με 14 καψάκια η καθεμία ή 196 σκληρών καψακίων σε 14 καρτέλες με κυψέλες με 14 καψάκια έκαστη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

Παραγωγός

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

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

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

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

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

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

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.p.A.

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

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
Sanofi AB

Tel: +39 059 349 811

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

sanofi

Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.