

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Cerdelga[®], kapsula, tvrda, 84 mg
Pakovanje: blister, 4x14 kapsula, tvrdih

Proizvođač: **GENZYME IRELAND LIMITED**

Adresa: **Ida Industrial Park-Old Kilmeaden Road, Waterford, Irska**

Podnosilac zahteva: **SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Španskih boraca 3/VI, Beograd-Novi Beograd**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Cerdelga[®], 84 mg, kapsule, tvrde

INN: eliglustat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 84,4 mg eliglustata (u obliku tartarata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 106 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za potpuni spisak pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Sadržaj kapsule: prašak bele do skoro bele boje

Kapsula: kapsula sa biserno plavo-zelenom, neprozirnom kapičicom i biserno belim, neprozirnim telom sa odštampanom oznakom "GZ02" crne boje na telu kapsule

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Cerdelga je indikovano za dugotrajno lečenje odraslih pacijenata sa Gošeovom bolešću tipa 1 (engl. *Gaucher disease type 1*, skraćeno *GDI*) koji su spori metabolizatori (SM), intermedijarni metabolizatori (IM) ili ekstenzivni metabolizatori (EM) CYP2D6.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Cerdelga treba da započne i nadzire lekar sa odgovarajućim iskustvom u lečenju Gošeove bolesti.

Doziranje

Preporučena doza je 84 mg eliglustata dva puta dnevno kod intermedijarnih metabolizatora (IM) i ekstenzivnih metabolizatora (EM) CYP2D6. Preporučena doza je 84 mg eliglustata jednom dnevno kod sporih metabolizatora (SM) CYP2D6. Ako se doza propusti, propisanu dozu treba uzeti u za to predviđeno vreme prema rasporedu; sledeću dozu ne treba udvostručiti.

Kapsule se mogu uzimati sa hranom ili bez nje. Treba izbegavati konzumiranje grejpfruta ili njegovog soka (videti odeljak 4.5).

Posebne populacije

Ultrabrzi metabolizatori (UBM) i neodređeni metabolizatori CYP2D6

Lek Cerdelga se ne sme primenjivati kod pacijenata koji su ultrabrzi metabolizatori (UBM) ili neodređeni metabolizatori CYP2D6 (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Lek Cerdelga nije ispitan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Iz tog razloga nije moguće dati preporuku doze.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Lek Cerdelga nije ispitan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Iz tog razloga nije moguće dati preporuku doze.

Pacijenti starije životne dobi (> 65 godina)

U klinička ispitivanja bio je uključen ograničen broj pacijenata starosti od 65 godina i stariji. Nisu pronađene značajne razlike u profilima efikasnosti i bezbednost primene kod pacijenata starije životne dobi i mladih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene i efikasnost leka Cerdelga kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Cerdelga se uzima peroralno. Kapsule treba progutati cele, najbolje sa vodom i ne smeju se drobiti, otapati niti otvarati.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Pacijenti koji su intermedijarni metabolizatori (IM) ili ekstenzivni metabolizatori (EM) CYP2D6 i uzimaju jak ili umeren inhibitor CYP2D6 istovremeno sa jakim ili umerenim inhibitorom CYP3A, kao i pacijenti koji su spori metabolizatori (SM) CYP2D6 i uzimaju jak inhibitor CYP3A. Primena leka Cerdelga pod tim okolnostima uzrokuje značajno povišenje koncentracija eliglustata u plazmi (videti odeljak 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Početak terapije: genotipizacija CYP2D6

Pre početka lečenja lekom Cerdelga pacijentima je potrebno uraditi genotipizaciju za CYP2D6 kako bi se odredio status metabolizatora CYP2D6 (videti odeljak 4.2, Posebne populacije).

Interakcije između lekova

Lek Cerdelga je kontraindikovan kod pacijenata koji su intermedijarni metabolizatori (IM) ili ekstenzivni metabolizatori (EM) CYP2D6, a uzimaju jak (npr. paroksetin, fluoksetin, kinidin) ili umereni (npr. duloksetin, terbinafin) inhibitor CYP2D6 istovremeno sa jakim (npr. klaritromicin, itraconazol) ili umerenim (npr. eritromicin, flukonazol) inhibitorom CYP3A, i kod pacijenata koji su spori metabolizatori (SM) CYP2D6 a uzimaju jak inhibitor CYP3A. Pod tim okolnostima oštećena su oba glavna puta metabolizma eliglustata, sa predviđenim znatnim povišenjem koncentracija eliglustata u plazmi (videti odeljak 4.5). Iako nisu uočena značajna produženja QTc-a tokom temeljnog ispitivanja QT-a među zdravim dobrovoljcima, na osnovu PK/PD modela, predviđa se da će koncentracije eliglustata u plazmi koje su 11 puta više od predviđenog C_{max} za ljude uzrokovati blago povećanje PR, QRS i QTc intervala (videti odeljak 5.1, Elektrokardiografska procena).

Za primenu leka Cerdelga sa jednim jakim ili umerenim inhibitorom CYP2D6 ili CYP3A, videti odeljak 4.5.

Primena leka Cerdelga sa jakim induktorima CYP3A značajno smanjuje izloženost eliglустatu, što može smanjiti terapijski efekat eliglустata, pa se iz tog razloga ne preporučuje njihova istovremena primena (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa već postojećim kardiološkim poremećajima

Primena leka Cerdelga kod pacijenata sa već postojećim kardiološkim poremećajima nije razmatrana tokom kliničkih ispitivanja. S obzirom na to da se predviđa da će eliglустat kod značajno povišenih koncentracija u plazmi uzrokovati blago produženje EKG intervala, treba izbegavati primenu leka Cerdelga kod pacijenata sa kardiološkim oboljenjima (kongestivna srčana insuficijencija, nedavni akutni infarkt miokarda, bradikardija, srčani blok, ventrikularna aritmija), sindromom dugog QT intervala i u kombinaciji sa antiaritmicima klase IA (npr. kinidin) i klase III (npr. amjodaron, sotalol).

Praćenje kliničkog odgovora

Neki pacijenti koji ranije nisu bili lečeni pokazali su nakon 9 meseci lečenja (videti odeljak 5.1) smanjenje volumena slezine za manje od 20% (rezultati ispod optimalnih vrednosti). Za te pacijente je potrebno razmotriti praćenje daljeg poboljšanja ili drugi način lečenja .

Za pacijente sa stabilnim oboljenjem koji su prebačeni sa enzimske supstitucione terapije na eliglустat potrebno je sprovoditi praćenje progresije bolesti (npr. nakon 6 meseci uz redovno praćenje nakon toga), za sve aspekte bolesti, da bi se mogla oceniti stabilnost oboljenja. Kod pojedinih pacijenata kod kojih je odgovor ispod optimalnih vrednosti potrebno je razmotriti ponovno uvođenje enzimske supstitucione terapije ili nekog drugog načina lečenja.

Laktoza

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno - galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da koriste ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Eliglустat se primarno metaboliše pomoću CYP2D6 i u manjoj meri pomoću CYP3A4. Istovremena primena supstanci koje utiču na aktivnost CYP2D6 ili CYP3A4 može promeniti koncentracije eliglустata u plazmi. Eliglустat je *in vitro* inhibitor P-gp i CYP2D6; istovremena primena eliglустata i supstanci supstrata P-gp ili CYP2D6 može povećati koncentraciju tih supstanci u plazmi.

Spisak supstanci u odeljku 4.5 nije konačan i savetuje se lekaru koji propisuje lek da pogleda Sažetak karakteristika leka za sve ostale propisane lekove zbog mogućih interakcija tih lekova sa eliglустatom.

Supstance koje mogu povećati izloženost eliglустatu

Lek Cerdelga je kontraindikovano kod pacijenata koji su intermedijarni metabolizatori (IM) ili ekstenzivni metabolizatori (EM) CYP2D6, a uzimaju jak ili umereni inhibitor CYP2D6 istovremeno sa jakim ili umerenim inhibitorom CYP3A i kod pacijenata koji su spori metabolizatori (SM) CYP2D6, a uzimaju jak inhibitor CYP3A (videti odeljak 4.3). Primena leka

Cerdelga u tim uslovima rezultira značajnim povišenjem koncentracija eliglustata u plazmi.

Inhibitori CYP2D6

Kod intermedijarnih (IM) i ekstenzivnih metabolizatora (EM)

Nakon ponovljenih doza eliglustata od 84 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji nisu SM-i, istovremena primena ponovljenih doza paroksetina, jakog inhibitora CYP2D6, u dozi od 30 mg jednom dnevno, rezultirala je povećanjem C_{max} i PIK_{0-12} eliglustata od 7,3 odnosno 8,9 puta. Kada se kod IM-a i EM-a istovremeno primenjuje jak inhibitor CYP2D6 (npr. paroksetin, fluoksetin, kinidin, bupropion) potrebno je razmotriti dozu od 84 mg eliglustata jednom dnevno.

Predviđa se da bi istovremena primena umerenih inhibitora CYP2D6 (npr. duloksetin, terbinafin, moklobemid, mirabegron, cinakalcet, dronedaron) povećala izloženost eliglustatu približno do 4 puta pri dozi od 84 mg eliglustata dva puta dnevno kod pacijenata koji nisu SM-i. Kod primene sa umerenim inhibitorima CYP2D6 potreban je oprez kod IM-a i EM-a.

Inhibitori CYP3A

Kod intermedijarnih (IM) i ekstenzivnih metabolizatora (EM)

Nakon ponovljenih doza eliglustata od 84 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji nisu SM-i, istovremena primena ponovljenih doza ketokonazola od 400 mg jednom dnevno, jakog inhibitora CYP3A, rezultirala je porastom C_{max} i PIK_{0-12} eliglustata od 3,8 odnosno 4,3 puta; slični efekti očekuju se i za ostale jake inhibitore CYP3A (npr. klaritromicin, ketokonazol, itraconazol, kobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, telitromicin, konivaptan, boceprevir). Kod primene sa jakim inhibitorima CYP3A potreban je oprez kod IM-a i EM-a.

Pri dozi eliglustata od 84 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji nisu SM-I, predviđa se da bi istovremena primena umerenih inhibitora CYP3A (npr. eritromicin, ciprofloksacin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) povećala izloženost eliglustatu približno do 3 puta. Kod primene sa umerenim inhibitorima CYP3A potreban je oprez kod IM-a i EM-a.

Kod sporih metabolizatora (SM):

Pri dozi eliglustata od 84 mg jednom dnevno kod SM-a, predviđa se da bi istovremena primena jakih inhibitora CYP3A (npr. ketokonazol, klaritromicin, itraconazol, kobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, telitromicin, konivaptan, boceprevir) povećati C_{max} i PIK_{0-24} eliglustata 4,3 i 6,2 puta. Primena jakih inhibitora CYP3A kontraindikovana je kod SM-a.

Pri dozi eliglustata od 84 mg jednom dnevno kod SM-a, predviđa se da bi istovremena primena umerenih inhibitora CYP3A (npr. eritromicin, ciprofloksacin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) povećati C_{max} i PIK_{0-24} eliglustata 2,4 odnosno 3,0 puta. Ne preporučuje se primena umerenih inhibitora CYP3A sa eliglustatom kod SM-a.

Oprez je potreban sa slabim inhibitorima CYP3A (npr. amlodipin, cilostazol, fluvoksamin, kanadski ljutić, izoniazid, ranitidin, ranolazin) kod SM-a.

Inhibitori CYP2D6 u istovremenoj primeni sa inhibitorima CYP3A

Kod intermedijarnih (IM) i ekstenzivnih metabolizatora (EM):

Pri dozi eliglustata od 84 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji nisu SM-i, predviđa se da bi istovremena primena jakih ili umerenih inhibitora CYP2D6 i jakih ili umerenih inhibitora CYP3A povećati C_{max} i PIK_{0-12} do 17 odnosno 25 puta. Istovremena primena jakih ili umerenih inhibitora CYP2D6 sa jakim ili umerenim inhibitorima CYP3A kontraindikovana je kod IM-a i EM-a.

Proizvodi od grejpfruta sadrže jednu ili više supstanci koje inhibiraju CYP3A i mogu povisiti koncentracije eliglustata u plazmi. Treba izbegavati konzumiranje grejpa ili njegovog soka.

Supstance koje mogu smanjiti izloženost eliglustatu

Jaki induktori CYP3A

Nakon ponovljenih doza eliglustata od 127 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji nisu SM-i, istovremena primena ponovljenih doza rifampicina od 600 mg jednom dnevno (jak induktor CYP3A kao i efluksni transporter P-gp) rezultirala je smanjenjem izloženosti eliglustatu od približno 85%. Nakon ponovljenih doza eliglustata od 84 mg dva puta dnevno kod SM-a, istovremena primena ponovljenih doza rifampicina od 600 mg jednom dnevno rezultirala je smanjenjem izloženosti eliglustatu od približno 95%. Primena jakog induktora CYP3A (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin i kantaron) sa eliglustatom se ne preporučuje kod IM-a, EM-a i SM-a.

Supstance kojima eliglustat može povećati izloženost

Supstrati P-gp

Nakon jedne doze digoksina od 0,25 mg, supstrata P-gp-a, istovremena primena doze eliglustata od 127 mg dva puta dnevno rezultirala je povećanjem C_{max} i PIK_{last} digoksina od 1,7 odnosno 1,5 puta. Mogu biti potrebne niže doze supstanci koje su supstrati P-gp (npr. digoksin, kolhicin, dabigatran, fenitoin, pravastatin).

Supstrati CYP2D6

Nakon jedne doze metoprolola od 50 mg, supstrata CYP2D6, istovremena primena ponovljene doze eliglustata od 127 mg dva puta dnevno rezultirala je povećanjem C_{max} i PIK metoprolola od 1,5 odnosno 2,1 puta. Mogu biti potrebne niže doze lekova koji su supstrati CYP2D6. Tu spadaju određeni antidepresivi (triciklični antidepresivi, npr. nortriptilin, amitriptilin, imipramin i dezipramin), fenotiazini, dekstrometorfan i atomoksetin.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni eliglustata kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktno ili indirektno štetno dejstvo u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se izbegavanje primene leka Cerdelga tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se eliglustat ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci kod životinja pokazuju da se eliglustat izlučuje u mleko (videti odeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/odojče. Mora se doneti odluka da li prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje/suzdržati se od lečenja lekom Cerdelga uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist lečenja za ženu.

Plodnost

Efekti na testise i reverzibilna inhibicija spermatogeneze zabeleženi su kod pacova (videti odeljak 5.3). Nije poznat značaj tih nalaza za ljude.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Lek Cerdelga ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rad na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Većina neželjenih reakcija su blage i prolazne. Najčešće prijavljivana neželjena reakcija na lek Cerdelga je dijareja, kod približno 6% pacijenata. Manje od 2% pacijenata, koji primaju lek Cerdelga, trajno je prekinulo lečenje zbog neke od neželjenih reakcija.

Najčešće prijavljivana ozbiljna neželjena reakcija u kliničkim ispitivanjima bila je sinkopa (0,76%). Svi događaji bili su povezani sa predisponirajućim faktorima rizika i ukazuju da su vazovagalne prirode. Nijedan od tih događaja nije uzrokovao prekid učešća u ispitivanju.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sveobuhvatni profil neželjenih reakcija leka Cerdelga temelji se na prikupljenim rezultatima iz perioda primarne analize dve pivotalne studije i jednog 4-godišnjeg, dugoročnog ispitivanja sa ukupno 152 pacijenta koji su primali eliglustat sa medianom trajanja od 51,9 nedelja (raspon od 0,1 do 210,9 nedelja) i koji su bili starosti od 16 - 69 godina.

Neželjene reakcije su rangirane prema klasi organskih sistema i učestalosti ([veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$); retko ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$); veoma retko ($< 1/10.000$)]. Sve neželjene reakcije prijavljene kod $> 2\%$ pacijenata prikazane su u Tabeli 1. Unutar svake grupe učestalosti prikazane su neželjene reakcije u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Poremećaji nervnog sistema	
Cesto	Glavobolja*
Gastrointestinalni poremećaji	
Cesto	Mučnina, dijareja*, bol u abdomenu*, flatulencija
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	
Cesto	Artralgija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Cesto	Umor

Primenjena je granica od $> 2\%$

* Incidenca neželjene reakcije bila je ista ili viša sa placebom nego sa lekom Cerdelga u pivotalnoj placebom kontrolisanoj studiji.

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje neželjenih reakcija posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Najveća koncentracija eliglustata u plazmi uočena do danas pojavila se u Fazi 1 ispitivanja povećanja jednokratne doze kod zdravih ispitanika, kod jednog ispitanika koji je uzimao dozu koja je približno 21 puta veća od preporučene doze za pacijente sa GD1. U vreme najviše koncentracije u plazmi (59 puta više od normalnih terapijskih uslova), ispitanik je imao vrtoglavicu karakterisanu poremećajem ravnoteže, hipotenzijom, bradikardijom, mučninom i povraćanjem.

U slučaju akutnog predoziranja, pacijenta treba pažljivo pratiti i dati mu simptomatsku terapiju i suportivnu negu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Različiti proizvodi koji deluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma

ATC kod: A16AX10

Mehanizam delovanja

Eliglustat je potentan i specifičan inhibitor glukozilceramid sintaze i deluje kao terapija redukcijom supstrata (engl. *substrate reduction therapy*, SRT) kod GD1. SRT ima za cilj da smanji brzinu sinteze glavnog supstrata glukozilceramida (GL-1) kako bi se uskladila sa njegovom smanjenom brzinom kataboliziranja kod pacijenta sa GD1, i time sprečava nakupljanje glukozilceramida i ublažava kliničke manifestacije.

Farmakodinamički efekti

U kliničkim ispitivanjima sa prethodno nelečenim pacijentima sa GD1, nivoi GL-1 u plazmi bili su povišeni kod većine tih pacijenata i snizili su se nakon lečenja lekom Cerdelga. Osim toga, u kliničkom ispitivanju na pacijentima sa GD1 stabilizovanim na enzimskoj supstitucionoj terapiji (engl. *enzyme replacement therapy*, ERT) (tj. koji su već postigli terapijske ciljeve na ERT-u pre početka lečenja lekom Cerdelga), nivoi GL-1 u plazmi bili su normalni kod većine pacijenata i smanjili su se nakon lečenja lekom Cerdelga.

Klinička efikasnost i bezbednost primene

Preporučeni režimi doziranja (videti odeljak 4.2) zasnivaju se na modeliranju bilo PK/PD podataka iz režima titracije doza primenjenih u kliničkim studijama za IM-e i EM-e, ili fiziološki utemeljenim PK podacima za SM-e.

Pivotalna studija leka Cerdelga kod prethodno nelečenih pacijenata sa GD1 - studija 02507 (ENGAGE)

Studija 02507 bila je randomizovana, dvostruko slepa, placebom kontrolisana, multicentrična klinička studija na 40 pacijenata sa GD1. U grupi lečenoj lekom Cerdelga 3 (15%) pacijenata primala su početnu dozu od 42 mg eliglustata dva puta dnevno tokom 9-mesečnog perioda primarne analize, a 17 (85%) pacijenata primalo je dozu koja se povećavala do 84 mg dva puta dnevno na osnovu najniže koncentracije u plazmi.

Tabela 2: Promena od početka do 9. meseca (razdoblje primarne analize) kod prethodno nelečenih pacijenata sa GD1 koji su u ispitivanju 02507 lečeni lekom Cerdelga

	Placebo (n=20) ^a	Cerdelg a (n=20) ^a	Razlika (Cerdelga - Placebo) [95% CI]	p- vrednost ^b
Procenat promene u volumenu slezine MN (%) (primarni ishod)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	<0,0001
Apsolutna promena u nivou hemoglobina (g/dl) (sekundarni ishod)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
Procenat promene u volumenu jetre MN (%) (sekundarni ishod)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Procenat promene broja trombocita (%) (sekundarni ishod)	-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	<0,0001

MN = multiplikovane normalne vrednosti (engl. Multiples of Normal), CI = interval pouzdanosti (engl. confidence interval)

^a Na početku ispitivanja, srednji volumeni slezine bili su 12,5 MN u grupi sa placebom a 13,9 MN u grupi sa lekom Cerdelga, a srednji volumeni jetre bili su 1,4 MN za obe grupe. Srednji nivou hemoglobina bili su 12,8 i 12,1 g/dl, dok je broj trombocita bio 78,5 odnosno 75,1 x 10⁹/l.

^b Procene i p-vrednosti zasnivaju se na modelu ANCOVA

Tokom otvorenog produžetka ispitivanja, pacijenti koji su nastavili da primaju lek Cerdelga (n=18) pokazali su dalja poboljšanja (promenu u odnosu na početne vrednosti) nivoa hemoglobina (1,02 g/dl), broja trombocita (58,16%) i volumena slezine i jetre (-44,61% odnosno -11,18%) nakon 18 meseci lečenja. Svi pacijenti imali su ≥ 20% smanjenje volumena slezine nakon 18 meseci, a velika većina (16/18) pacijenata postigla je >30% smanjenje volumena slezine.

Dugoročni klinički ishodi kod prethodno nelečenih pacijenata sa GD1 - studija 304

Studija 304 bilo je otvoreno, jednostruko, multicentrično ispitivanje sa lekom Cerdelga, na 26 pacijenata. Devetnaest pacijenata završilo je 4 godine lečenja. Petnaest (79%) od tih pacijenata primalo je dozu koja se povećavala do 84 mg eliglustata dva puta dnevno; 4 (21%) pacijenta nastavilo je da prima 42 mg dva puta dnevno.

Lek Cerdelga je pokazala kontinuirano poboljšanje u volumenu organa i hematološkim parametrima tokom četvorogodišnjeg razdoblja lečenja (videti Tabelu 3).

Tabela 3: Promena od početka do 4. godine u studiji 304

	N	Početna vrednost (srednja vrednost)	Promena od početne vrednosti (srednja)	95% interval pouzdanosti	p-vrednost ^a
Volumen	18	17,32	-62,5%	(-68,3; -56,7)	<0,0001
Nivo	19	11,30	2,27	(1,57; 2,97)	<0,0001
Volumen	18	1,70	-28,0%	(-34,9; -21,2)	<0,0001
Broj	19	68,68	95,0%	(50,7; 139,4)	0,0003

MN = multiplikovane normalne vrednosti

^a Upareni t-test

Pivotalna studija leka Cerdelga kod pacijenata sa GD1 koji su prešli s ERT-a -studija 02607 (ENCORE)

Studija 02607 je bila randomizovana, otvorena, multicentrična klinička studija neinferiornosti sa aktivnom kontrolom kod 159 pacijenata prethodno stabilizovanih ERT-om. U grupi lečenoj lekom Cerdelga, 34 (32%) pacijenta primalo je dozu koja se povećavala do 84 mg eliglustata dva puta dnevno, a 51 (48%) pacijent dozu koja se povećavala do 127 mg dva puta dnevno tokom 12-mesečnog razdoblja primarne analize, a 21 (20%) pacijent je nastavio da prima 42 mg dva puta dnevno.

Na osnovu ukupnih podataka o svim dozama testiranim u ovoj studiji, lek Cerdelga je zadovoljio kriterijume neinferiornosti postavljene u ovoj studiji u odnosu na Cerezyme (imigluceraza) u održavanju stabilnosti pacijenta. Nakon 12 meseci lečenja, procenat pacijenata koji su postigli primarni kompozitni ishod (koji se sastoji od sve četiri komponente navedene u Tabeli 4) iznosio je 84,8% [95% interval pouzdanosti 76,2% - 91,3%] za grupu lečenu lekom Cerdelga u poređenju sa 93,6% [95% interval pouzdanosti 82,5% - 98,7%] za grupu lečenu lekom Cerezyme. Od pacijenata koji nisu zadovoljili kriterijume stabilnosti za pojedine komponente, 12 od 15 pacijenata lečenih lekom Cerdelga i 3 od 3 pacijenta lečenih lekom Cerezyme ostalo je unutar terapijskih ciljeva za GD1.

Nije bilo klinički značajnih razlika između grupa za bilo koji od četiri pojedinačna parametra bolesti (videti Tabelu 4).

Tabela 4: Promene od početne vrednosti do 12. meseca (razdoblje primarne analize) kod pacijenata sa GD1 koji su prešli na lek Cerdelga u studiji 02607

	Cerezyme (N=47) Srednja vrednost [95% CI]	Cerdelga (N=99) Srednja vrednost [95% CI]
Volumen slezine		
Procenat pacijenata sa stabilnim volumenom slezine* ^a	100%	95,8%
Procenat promene u volumenu slezine MN (%) [*]	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Nivo hemoglobina		
Procenat pacijenata sa stabilnim nivoom hemoglobina ⁸	100%	94,9%
Apsolutna promena u nivou hemoglobina (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
Volumen jetre		
Procenat pacijenata sa stabilnim volumenom	93,6%	96,0%
Procenat promene u volumenu jetre MN (%)	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Broj trombocita		
Procenat pacijenata sa stabilnim brojem trombocita ^a	100%	92,9%
Procenat promene broja trombocita (%)	2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = multiplikovane normalne vrednosti, CI = interval pouzdanosti

* Isključuje pacijente sa potpunom splenektomijom.

^a Kriterijumi stabilnosti bazirani na promenama između početne vrednosti i vrednosti u 12. mesecu: sniženje nivoa hemoglobina $\leq 1,5$ g/dl, smanjenje broja trombocita $\leq 25\%$, povećanje volumena jetre $\leq 20\%$ i povećanje volumena slezine $\leq 25\%$.

Tokom otvorenog produžetka ispitivanja procenat pacijenata koji su postigli kompozitni ishod stabilnosti održan je na 87,4% nakon 24 meseca lečenja lekom Cerdelga. Pojedinačni parametri bolesti: volumen slezine, volumen jetre, nivo hemoglobina i broj trombocita ostali su stabilni tokom 24 meseca.

Kliničko iskustvo kod sporih metabolizatora (SM) i ultrabrzih metabolizatora (UBM) CYP2D6

Iskustvo sa lečenjem lekom Cerdelga pacijenata koji su SM-i ili UBM-i je ograničeno. U periodima primarne analize tri kliničke studije ukupno je 5 SM-a i 5 UBM-a lečeno lekom Cerdelga. Svi SM-i primili su 42 mg eliglustata dva puta dnevno, a četvero od njih (80%) je imalo adekvatan klinički odgovor. Većina UBM-a (80%) primila je dozu koja se povećavala do 127 mg eliglustata dva puta dnevno i svi su imali adekvatan klinički odgovor. Jedan UBM koji je primio 84 mg dva puta dnevno nije imao adekvatan odgovor.

Očekuje se da će predviđena izloženost dozi od 84 mg eliglustata jednom dnevno kod pacijenata koji su SM-i biti slična izloženosti opaženoj sa dozom od 84 mg dva puta dnevno kod intermedijarnih metabolizatora (IM) CYP2D6. Pacijenti koji su UBM-i možda neće postići

adekvatne koncentracije za postizanje terapijskog efekta. Ne može se dati preporuka doze za UBM-e.

Efekti na patologiju kostiju

U studiji 02507, ukupni rezultat opterećenja koštane srži (engl. *Bone Marrow Burden*, BMB) procenjen MR-om lumbalne kičme i butne kosti kod pacijenata lečenih lekom Cerdelga smanjio se za prosečno 1,1 bod nakon 9 meseci (n=20) i 2,15 bodova nakon 18 meseci (n=18). Procenat pacijenata lečenih lekom Cerdelga sa značajnim smanjenjem od najmanje 2 boda u ukupnom rezultatu BMB-a povećao se od 26% (n=5) nakon 9 meseci do 44% (n=8) nakon 18 meseci. Nakon 18 meseci lečenja lekom Cerdelga, srednja vrednost (SD) T-rezultata mineralne gustine kosti (engl. *bone mineral density*, BMD) lumbalnog dela kičme povećala se od -1,06 (0,82) (n=17), do -0,91 (0,88) (n=15).

Rezultati studije 304 ukazuju da se poboljšanje kostiju održalo ili se nastavilo sa poboljšanjem tokom najmanje 4 godine lečenja lekom Cerdelga.

Elektrokardiografska procena

Nije zabeležen klinički značajan efekat produžetka QTc intervala za jednokratne doze eliglustata do 675 mg.

QT interval korigovan prema srčanoj frekvenciji primenom Fridericijeve metode korekcije (QTcF) bio je ocenjen u randomizovanoj, placebom i aktivno (moksifloksacinom od 400 mg) kontrolisanoj ukrštenoj studiji sa jednokratnom dozom na 47 zdravih ispitanika. U ovom ispitivanju sa dokazanom sposobnošću za otkrivanje malih efekata, gornja granica jednostranog 95% intervala pouzdanosti za najveći QTcF, prilagođen za placebo i korigovan za početnu vrednost, bila je ispod 10 ms, praga za regulatornu zabrinutost. Iako nije bilo očiglednog efekta na srčanu frekvenciju, povećanja koja su povezana sa koncentracijom uočena su za placebo korigovanu promenu u odnosu na početnu vrednost u intervalima PR, QRS i QTc. Na osnovu PK/PD modela, očekuje se da će koncentracije eliglustata u plazmi 11 puta više od predviđenog C_{max} za ljude uzrokovati srednja (gornja granica 95% intervala pouzdanosti) povećanja intervala PR, QRS i QTcF od 18,8 (20,4); 6,2 (7,1), odnosno 12,3 (14,2) ms.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata studija leka Cerdelga u svim podgrupama pedijatrijske populacije u Gošeovoj bolesti Tipa 2 (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata studija leka Cerdelga u podgrupama pedijatrijske populacije od 24 meseca do manje od 18 godina u Gošeovoj bolesti Tipa 1 i Tipa 3 (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Medijana vremena za postizanje maksimalnih koncentracija u plazmi je 1,5 do 3 sata nakon doziranja sa niskom oralnom bioraspodivošću (<5%) zbog značajnog metabolizma prvog prolaza. Eliglustat je supstrat efluksnog transportera P-gp-a. Hrana nema klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku eliglustata. Nakon ponovljenog doziranja eliglustata od 84 mg dva puta dnevno, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je za 4 dana, sa odnosom nakupljanja od 3 puta ili manje. Peroralna primena eliglustata u dozi od 84 mg jednom dnevno nije bila ispitivana

kod sporih metabolizatora (SM) CYP2D6.

Distribucija

Eliglustat se umereno veže za ljudske proteine plazme (76% do 83%) i uglavnom se distribuira u plazmi. Nakon intravenske primene, volumen distribucije bio je 816 L, što upućuje na široku distribuciju u tkiva kod ljudi. Pretkliničke studije su pokazale široku distribuciju eliglustata u tkiva, uključujući koštanu srž.

Biotransformacija

Eliglustat se znatno metaboliše uz visoki klirens, uglavnom putem CYP2D6, a u manjoj meri CYP3A4. Primarni metabolički putevi eliglustata uključuju sekvencijalnu oksidaciju oktanoilne grupe nakon čega sledi oksidacija 2,3-dihidro-1,4-benzodioxanske grupe ili kombinacija ta dva puta što rezultira višestrukim oksidativnim metabolitima.

Eliminacija

Nakon peroralne primene, većina primenjene doze izlučuje se mokraćom (41,8%) i stolicom (51,4%), uglavnom u obliku metabolita. Nakon intravenske primene, ukupni telesni klirens eliglustata bio je 86 L/h. Nakon ponovljenih peroralnih doza eliglustata od 84 mg dva puta dnevno poluvreme eliminacije eliglustata približno je 4-7 sati kod pacijenata koji nisu SM-i i 9 sati kod SM-a.

Karakteristike u posebnim grupama

Fenotip CYP2D6

Populaciona farmakokinetička analiza pokazuje da je predviđen fenotip CYP2D6 zasnovan na genotipu najvažniji faktor koji utiče na farmakokinetičku varijabilnost. Osobe sa predviđenim fenotipom slabog metabolizatora CYP2D6 (približno 5 do 10% populacije) pokazuju više koncentracije eliglustata od intermedijarnih ili ekstenzivnih metabolizatora CYP2D6.

Pol, telesna masa, starost i rasa

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, pol, telesna masa, starost i rasa imali su ograničen ili nikakav uticaj na farmakokinetiku eliglustata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Glavni ciljani organi za eliglustat u toksikološkim ispitivanjima su GI trakt, limfni organi, jetra samo kod pacova i reproduktivni sistem samo kod mužjaka pacova. Efekti eliglustata u toksikološkim studijama bili su reverzibilni i nisu ukazali na odloženu ili ponavljajuću toksičnost. Sigurnosne granice za hronične studije na pacovima i psima bile su u rasponu od 8 do 15 puta za ukupnu izloženost leku u plazmi i 1 do 2 puta za izloženost nevezanom leku (slobodnoj frakciji) u plazmi.

Eliglustat nije imao efekte na CNS, ni na funkcije respiratornog sistema. U pretkliničkim studijama uočeni su kardiološki efekti zavisni od koncentracije: inhibicija srčanih jonskih kanala ljudi, uključujući kalijumov, natrijumov i kalcijumov u koncentracijama ≥ 7 puta od predviđenog C_{max} kod ljudi; efekti posredovani natrijumovim jonskim kanalom u ex-vivo elektrofiziološkoj studiji Purkinjeovih vlakana pasa (2 puta više od predviđene C_{max} nevezane frakcije u plazmi kod ljudi); i produženje QRS i PR intervala u ispitivanjima telemetrije kod pasa i srčane provodljivosti kod anestetiziranih pasa, sa efektima vidljivim u koncentracijama 14 puta višim od predviđenog C_{max} ukupnog leka u plazmi kod ljudi ili 2 puta višim od predviđene C_{max} nevezane frakcije u plazmi kod ljudi.

Eliglustat nije bio mutagen u standardnoj bateriji testova genotoksičnosti i nije pokazivao kancerogeni potencijal u standardnim celoživotnim bio-testovima na miševima i pacovima. Izloženosti u ispitivanjima kancerogenosti bile su približno 4 puta više kod miševa, odnosno 3 puta više kod pacova od srednje predviđene izloženosti ukupnom eliglustatu u plazmi kod ljudi ili manje od 1 puta više za izloženost nevezanoj frakciji u plazmi.

Kod odraslih mužjaka pacova nisu zabeleženi efekti na parametre sperme u sistemski netoksičnim dozama. Zabeležena je reverzibilna inhibicija spermatogeneze kod pacova kod izloženosti 10 puta više od predviđene izloženosti kod ljudi na osnovu PIK-e, sistemski toksične doze. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na pacovima, epitelna degeneracija semenih kanala i segmentna hipoplazija testisa zabeležena je kod 10 puta veće izloženosti od predviđene izloženosti kod ljudi na osnovu PIK-e.

Placentalni prenos eliglustata i njegovih metabolita zabeležen je kod pacova. U periodu 2 i 24 sata nakon doziranja, 0,034% odnosno 0,013% obeležene doze otkriveno je u fetalnom tkivu.

Kod pacova pri toksičnim dozama za majku, fetusu su pokazali veću incidenciju dilatiranih cerebralnih ventrikula, abnormalnog broja rebara ili lumbalnih pršljenova, dok su mnoge kosti pokazale slabo okoštavanje. Embriofetalni razvoj pacova i kunića nije bio pogođen do klinički značajne izloženosti (na osnovu PIK).

Ispitivanje laktacije kod pacova pokazalo je da se 0,23% obeležene doze prenelo na mladunčad tokom 24 sata nakon doziranja, upućujući na izlučivanje eliglustata i/ili sa njim povezanih supstanci u mleko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

celuloza, mikrokristalna;
laktoza, monohidrat;
hipromeloza;
gliceril behenat/ glicerol dibehenat.

Kapsula:

želatin;
kalijum-aluminijum-silikat (E555);
titan-dioksid (E171);
gvožđe-oksidi, žuti (E172);
indigotin FD&C Blue2 (E132).

Mastilo za obeležavanje:

šelak;
gvožđe-oksidi, crni (E172);
propilenglikol;
amonijum-hidroksid 28%.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je blister (PETG/COC.PETG/PCTFE-aluminijumski blister). koji sadrži 14 kapsula, tvrdih.

Blister je u kartonskom omotu, oblika novčanika. Kartonski omot nije u kontaktu sa lekom i predstavlja intermedijarno pakovanje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa četiri blistera (ukupno 56 kapsula, tvrdih), svaki u kartonskom omotu i uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD

Španskih boraca 3/VI, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj dozvole: 515-01-03336-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum dozvole: 18.07.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart 2016.