

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cerdelga 84 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 84,4 mg eliglustat (som tartrat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver kapsel inneholder 106 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Kapsel med perleblågrønn opak topp og perlehvit opak bunn med «GZ02» trykt i svart på bunnen. Størrelsen på kapselen er «størrelse 2» (mål 18,0 x 6,4 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cerdelga er indisert for langvarig behandling av voksne pasienter med Gaucher sykdom type 1 (GD1), som er langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er), intermediære CYP2D6-omsettere (IM-er) eller raske CYP2D6-omsettere (EM-er).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Cerdelga skal startes og overvåkes av en lege som har erfaring med håndtering av Gaucher sykdom.

Dosering

Den anbefalte dosen er 84 mg eliglustat to ganger daglig for intermediære CYP2D6-omsettere (IM-er) og raske CYP2D6-omsettere (EM-er). Den anbefalte dosen er 84 mg eliglustat én gang daglig for langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er).

Glemt dose

Hvis en dose glemmes, skal den neste forskrevne dosen tas som vanlig; neste dose skal ikke doubles.

Spesielle populasjoner

Ultrarask CYP2D6-omsettere (URM-er) og ubestemte CYP2D6-omsettere

Eliglustat skal ikke brukes hos pasienter som er ultrarask CYP2D6-omsettere (URM-er) eller ubestemte CYP2D6-omsettere (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), er eliglustat kontraindisert (se pkt. 4.3 og 5.2).

Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), er eliglustat ikke anbefalt (se pkt. 4.4. og 5.2).

Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) er ingen dosejustering nødvendig og den anbefalte dosen er 84 mg eliglustat to ganger daglig.

Hos intermediære (IM-er) eller langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er) med enhver grad av nedsatt leverfunksjon, er eliglustat ikke anbefalt (se pkt. 4.4. og 5.2).

Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon som tar sterke eller moderate CYP2D6-hemmere, er eliglustat kontraindisert (se pkt. 4.3 og 5.2).

Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med lett nedsatt leverfunksjon, som tar svake CYP2D6-hemmere, eller sterke, moderate eller svake CYP3A-hemmere, bør det vurderes en dose på 84 mg eliglustat én gang daglig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ingen dosejustering nødvendig og den anbefalte dosen er 84 mg eliglustat to ganger daglig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med terminal nyresykdom (End stage renal disease/ESRD), er eliglustat ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos intermediære (IM-er) eller langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er) med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller ESRD, er eliglustat ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre

Det er begrenset erfaring med behandling av eldre med eliglustat. Data indikerer at dosejustering ikke er nødvendig (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Cerdelga hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Cerdelga skal tas oralt. Kapslene skal svelges hele, helst med vann, og skal ikke knuses, oppløses eller åpnes.

Kapslene kan tas med eller uten mat. Inntak av grapefrukt eller grapefruktjuice skal unngås (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som er intermediære CYP2D6-omsettere (IM-er) eller raske CYP2D6-omsettere (EM-er) som tar en sterk eller moderat CYP2D6-hemmer samtidig med en sterk eller moderat CYP3A-hemmer, og pasienter som er langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er) som tar en sterk CYP3A-hemmer. Bruk av Cerdelga under disse forholdene resulterer i betydelig forhøyede

plasmakonsentrasjoner av eliglustat (se pkt. 4.4 og 4.5).

På grunn av en signifikant økning av eliglustatkonsentrasjoner i plasma er Cerdelga kontraindisert hos pasienter som er raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og hos pasienter som er raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon som tar en sterk eller moderat CYP2D6-hemmer (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oppstart av behandling: CYP2D6-genotyping

Før oppstart av behandling med Cerdelga skal pasienter genotypes for CYP2D6 for å bestemme CYP2D6-omsetterstatus (se pkt. 4.2, Spesielle populasjoner).

Legemiddelinteraksjoner

Cerdelga er kontraindisert hos pasienter som er intermediære CYP2D6-omsettere (IM-er) eller raske CYP2D6-omsettere (EM-er) som tar en sterk eller moderat CYP2D6-hemmer samtidig med en sterk eller moderat CYP3A-hemmer, og hos pasienter som er langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er) som tar en sterk CYP3A-hemmer (se pkt. 4.3).

For bruk av eliglustat med en sterk eller moderat hemmer av CYP2D6 eller CYP3A, se pkt. 4.5.

Bruk av eliglustat med sterke CYP3A-indusere reduserer eksponeringen for eliglustat betydelig, hvilket kan redusere den terapeutiske effekten til eliglustat. Samtidig administrering anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Pasienter med allerede eksisterende hjerteproblemer

Bruk av eliglustat hos pasienter med allerede eksisterende hjerteproblemer har ikke blitt undersøkt i kliniske studier. Da eliglustat forventes å forårsake små økninger i EKG-intervallene ved betydelig forhøyede plasmakonsentrasjoner, skal bruken av eliglustat unngås hos pasienter med hjertesykdom (kongestiv hjertesvikt, nylig akutt hjerteinfarkt, bradykardi, hjerteblokkering, ventrikkelarytmi), langt QT-syndrom og i kombinasjon med antiarytmiske legemidler i klasse IA (f.eks. kinidin) og klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelige for raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med moderat nedsatt leverfunksjon. Bruk av eliglustat hos disse pasientene er ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Begrensede eller ingen data er tilgjengelige for intermediære (IM-er) eller langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er) med enhver grad av nedsatt leverfunksjon. Bruk av eliglustat hos disse pasientene er ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig bruk av eliglustat sammen med CYP2D6- eller CYP3A4-hemmere hos pasienter som er raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med lett nedsatt leverfunksjon kan føre til en ytterligere økning av eliglustatkonsentrasjoner i plasma, hvor effektnivået avhenger av enzymet som blir hemmet og hvor potent hemmeren er. Hos pasienter som er raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med lett nedsatt leverfunksjon som tar svake CYP2D6-hemmere eller sterke, moderate og svake CYP3A-hemmere, kan det vurderes en dose på 84 mg eliglustat én gang daglig (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Begrensede eller ingen data er tilgjengelige for raske (EM-er), intermediære (IM-er) og langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er) med ESRD, og hos intermediære (IM-er) eller langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er) med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Bruk av eliglustat hos disse

pasientene er ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Overvåkning av klinisk respons

Enkelte tidligere ubehandlede pasienter fikk under 20 % reduksjon av miltvolum (suboptimale resultater) etter 9 måneder med behandling (se pkt. 5.1). For disse pasienter bør overvåking av ytterligere forbedring eller en annen behandlingsform vurderes.

Hos pasienter med stabil sykdom som bytter fra enzymerstatningsterapi til eliglustat skal sykdomsprogresjonen overvåkes (for eksempel regelmessig fra 6 måneder og utover) for alle sykdomsområder, for å evaluere sykdommens stabilitet. Bytte tilbake til enzymerstatningsterapi eller til en annen behandlingsform bør vurderes hos individuelle pasienter med suboptimal respons.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eliglustat metaboliseres primært av CYP2D6 og i mindre grad av CYP3A4. Samtidig administrering av stoffer som påvirker CYP2D6- eller CYP3A4-aktiviteten kan endre plasmakonsentrasjonene av eliglustat. Eliglustat er en hemmer av P-gp og CYP2D6 *in vitro*. Samtidig administrering av eliglustat med substanser som er substrat for P-gp eller CYP2D6 kan øke plasmakonsentrasjonen av disse substansene.

Substanslisten i pkt. 4.5 er ikke en fullstendig liste og forskriveren rådes til å undersøke preparatomtalen til alle andre forskrevne legemidler for mulige legemiddelinteraksjoner med eliglustat.

Midler som kan øke eliglustat-eksponeringen

Cerdelga er kontraindisert hos pasienter som er intermediære CYP2D6-omsettere (IM-er) eller raske CYP2D6-omsettere (EM-er) som tar en sterk eller moderat CYP2D6-hemmer samtidig med en sterk eller moderat CYP3A-hemmer, og hos pasienter som er langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er) som tar en sterk CYP3A-hemmer (se pkt. 4.3). Bruk av Cerdelga under disse forholdene resulterer i betydelig forhøyede plasmakonsentrasjoner av eliglustat.

CYP2D6-hemmere

Hos intermediære CYP2D6-omsettere (IM-er) eller raske CYP2D6-omsettere, EM-er)

Etter gjentatte doser av eliglustat på 84 mg to ganger daglig hos pasienter som ikke er PM-er, og samtidig, gjentatt behandling med paroksetin (en sterk hemmer av CYP2D6) på 30 mg én gang daglig førte til en 7,3 ganger og en 8,9 ganger økning av henholdsvis C_{max} og AUC_{0-12} for eliglustat. Ved samtidig bruk av eliglustat og en sterk CYP2D6-hemmer (f.eks. paroksetin, fluoksetin, kinidin, bupropion) hos IM-er og EM-er, bør en dose på 84 mg eliglustat én gang daglig vurderes.

Ved en dosering på 84 mg eliglustat to ganger daglig hos pasienter som ikke er PM-er, er det forventet at samtidig bruk av moderate CYP2D6-hemmere (f.eks. duloksetin, terbinafin, moklobemid, mirabegron, cinacalcet, dronedaron) vil øke eliglustateksponeringen opptil omtrent 4 ganger. Det må utvises forsiktighet ved bruk av moderate CYP2D6-hemmere hos IM-er og EM-er.

Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon: se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4.

Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med alvorlig nedsatt leverfunksjon: se pkt. 4.2 og 4.3.
CYP3A-hemmere

Hos intermediære CYP2D6-omsettere (IM-er) og raske CYP2D6-omsettere (EM-er)

Etter gjentatte doser av eliglustat på 84 mg to ganger daglig hos pasienter som ikke er PM-er, førte samtidig gjentatt behandling med 400 mg ketokonazol én gang daglig (en sterk hemmer av CYP3A) til en 3,8 ganger og en 4,3 ganger økning av henholdsvis $C_{\max}$ og AUC_{0-12} for eliglustat. Lignende virkninger vil være å forvente for andre sterke hemmere av CYP3A (f.eks. klaritromycin, ketokonazol, itraconazol, kobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakinavir, telaprevir, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, konivaptan, boceprevir). Det må utvises forsiktighet ved bruk av sterke CYP3A-hemmere hos IM-er og EM-er.

Ved en dosering på 84 mg eliglustat to ganger daglig hos pasienter som ikke er PM-er, forventes det at samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (f.eks. erytromycin, ciprofloksacin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) vil øke eliglustateksponeringen omtrent opptil 3 ganger. Det må utvises forsiktighet ved bruk av moderate CYP3A-hemmere hos IM-er og EM-er.

Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med lett nedsatt leverfunksjon: se pkt. 4.2 og 4.4.

Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon: se pkt. 4.2 og 4.3.

Hos langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er)

Ved en dosering på 84 mg eliglustat én gang daglig hos pasienter som er PM-er, forventes det at samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere (f.eks. klaritromycin, ketokonazol, itraconazol, kobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, sakinavir, telaprevir, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, konivaptan, boceprevir) vil øke eliglustat $C_{\max}$ og AUC_{0-24} henholdsvis 4,3 og 6,2 ganger. Bruk av sterke CYP3A-hemmere er kontraindisert hos PM-er.

Ved en dosering på 84 mg eliglustat én gang daglig hos pasienter som er PM-er, forventes det at samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (f.eks. erytromycin, ciprofloksacin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) vil øke eliglustat $C_{\max}$ og AUC_{0-24} henholdsvis 2,4 og 3,0 ganger. Bruk av moderate CYP3A-hemmere samtidig med eliglustat er ikke anbefalt hos PM-er.

Forsiktighet bør utvises med svake CYP3A-hemmere (for eksempel amlodipin, cilostazol, fluvoksamin, goldenseal/hydrastisrot (*Hydrastis canadensis*), isoniazid, ranitidin, ranolazin) hos PM-er.

Samtidig bruk av CYP2D6-hemmere og CYP3A-hemmere

Hos intermediære CYP2D6-omsettere (IM-er) eller raske CYP2D6-omsettere, EM-er)

Ved en dosering på 84 mg eliglustat to ganger daglig hos pasienter som ikke er PM-er, forventes det at samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2D6-hemmere og sterke eller moderate CYP3A-hemmere vil øke eliglustat $C_{\max}$ og AUC_{0-12} henholdsvis 17 og 25 ganger. Samtidig bruk av sterke eller moderate CYP2D6-hemmere og sterke eller moderate CYP3A-hemmere er kontraindisert hos IM-er og EM-er.

Grapefruktprodukter inneholder én eller flere komponenter som hemmer CYP3A og kan øke plasmakonsentrasjonene av eliglustat. Inntak av grapefrukt eller grapefruktjuice skal unngås.

Midler som kan redusere eliglustateksponeringen

Sterke CYP3A-indusere

Etter gjentatte doser av 127 mg eliglustat to ganger daglig hos pasienter som ikke er PM-er, førte samtidig administrering av gjentatte doser på 600 mg rifampicin (en sterk induser av CYP3A, samt efflukstransportøren P-gp) én gang daglig, til en omtrentlig reduksjon på 85 % i eliglustateksponeringen. Etter gjentatte doser av eliglustat på 84 mg to ganger daglig hos PM-er, resulterte samtidig administrasjon av gjentatte doser av rifampicin 600 mg én gang daglig i gjennomsnittlig reduksjon på 95 % i eliglustateksponering. Bruk av en sterk CYP3A-induser (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin og johannesurt) med eliglustat anbefales ikke hos IM-er, EM-er og PM-er.

Midler med eksponering som kan økes av eliglustat

P-gp-substrater

Etter en enkeltdose på 0,25 mg digoksin, et P-gp-substrat, førte samtidig administrering av doser på 127 mg eliglustat to ganger daglig, til 1,7 ganger og 1,5 ganger økning av henholdsvis $C_{\max}$ og AUC_{last} for digoksin. Lavere dosering av stoffer som er P-gp-substrater (f.eks. digoksin, kolkisin, dabigatran, fenytoin, pravastatin), kan være nødvendig.

CYP2D6-substrater

Etter en enkeltdose på 50 mg metoprolol, et CYP2D6-substrat, førte samtidig administrering av gjentatte doser på 127 mg eliglustat to ganger daglig til 1,5 ganger og 2,1 ganger økning av henholdsvis $C_{\max}$ og AUC for metoprolol. Det kan være nødvendig med lavere dosering av legemidler som er CYP2D6-substrater. Disse omfatter visse antidepressive midler (trisykliske antidepressiva, f.eks. nortriptylin, amitriptylin, imipramin og desipramin), fentiaziner, dekstrometorfan og atomoksetin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av eliglustat hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av Cerdelga under graviditet.

Amming

Det er ukjent om eliglustat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av eliglustat i melk (se punkt 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Cerdelga skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det ble observert virkninger på testikler og reversibel hemming av spermatogenese hos rotter (se pkt. 5.3). Relevansen av disse funnene for mennesker er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cerdelga har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den generelle bivirkningsprofilen til Cerdelga er basert på 1400 pasientår med behandlingseksponering og samlede resultater fra primære analyseperioder og forlengelsesperioder i to viktige fase 3-studier (ENGAGE og ENCORE), en 8-års, langsiktig fase 2-studie (Study 304) og en støttende fase 3b-studie (EDGE). I disse fire studiene mottok totalt 393 pasienter mellom 16-75 år eliglustat i gjennomsnittlig 3,5 år (opp til 9,3 år).

Den hyppigst rapporterte bivirkningen av Cerdelga er dyspepsi, rapportert hos omtrent 6 % av pasientene i kliniske studier.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er rangert etter organklasser og hyppighet ([svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$)). Bivirkningsdata fra langsiktige kliniske studier som ble rapportert hos minst 4 pasienter presenteres i tabell 1. Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkningstabell

Organklasser	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*, svimmelhet*, dysgeusi
Hjertesykdommer	Palpitasjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Irritasjon i hals, hoste
Gastrointestinale sykdommer	Dyspepsi, abdominalsmerter i øvre del*, diaré*, kvalme, forstoppelse, abdominalsmerter*, gastroøsofageal refluks sykdom, abdominal distensjon*, gastritt, dysfagi, oppkast*, munntørhet, flatulens
Hud- og underhudssykdommer	Tørr hud, urtikaria*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, smerter i ekstremitetene*, ryggsmarter*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue

* Forekomsten av bivirkningen var den samme eller høyere med placebo enn med Cerdelga i den placebokontrollerte pivotale studien.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Den høyeste plasmakonsentrasjonen av eliglustat som er observert til dags dato, forekom i en fase 1-enkeltdose-opptitreringsstudie hos friske forsøkspersoner, hos en forsøksperson som tok en dose som tilsvarte ca. 21 ganger anbefalt dose for GD1-pasienter. På tidspunktet for den høyeste plasmakonsentrasjonen (59 ganger høyere enn normal terapeutisk nivå) opplevde forsøkspersonen svimmelhet med ustabilitet, hypotensjon, bradykardi, kvalme og oppkast.

Ved akutt overdose skal pasienten overvåkes nøye og gis symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX10.

Virkningsmekanisme

Eliglustat er en potent og spesifikk hemmer av glukosylceramidsyntase, og virker som en substratreduksjonsbehandling (SRT) for GD1. SRT har som mål å redusere syntesehastigheten til det hovedsubstratet glukosylceramid (GL-1) for å utligne den nedsatte hastigheten på katabolisme hos pasienter med GD1 og dermed forhindre glukosylceramidakkumulering og lindre kliniske manifestasjoner.

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier av tidligere ubehandlede GD1-pasienter, var GL-1-plasmanivåer økt hos de fleste av disse pasientene, og avtok ved Cerdelga-behandling. I en klinisk studie av GD1-pasienter stabilisert på enzymerstatningsterapi (enzyme replacement therapy, ERT) (dvs. hadde allerede oppnådd terapeutiske mål for ERT før oppstart av Cerdelga-behandling) var GL-1-plasmanivåene normale hos de fleste pasienter, og avtok ved Cerdelga-behandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

De anbefalte doseringsregimer (se pkt. 4.2) er basert på modellering, enten av PK-/PD-dataene fra dosetitreringsregimene som ble brukt i de kliniske studiene for IM-er eller EM-er, eller fysiologisk-baserte PK data for PM-er.

Pivotal klinisk studie av Cerdelga hos behandlingsnaive GD1-pasienter – studie 02507 (ENGAGE)
Studie 02507 var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter klinisk studie med 40 pasienter med GD1. I Cerdelga-gruppen fikk 3 pasienter (15 %) en startdose på 42 mg eliglustat to ganger daglig i løpet av den 9-måneders lange primære analyseperioden, og 17 av pasientene (85 %) fikk en doseøkning til 84 mg to ganger daglig basert på plasma-bunnkonsentrasjon.

Tabell 2: Endring fra baseline til måned 9 (primær analyseperiode) hos behandlingsnaive pasienter med GD1 som fikk behandling med Cerdelga i studie 02507

	Placebo* (n=20) ^a	Cerdelga (n=20) ^a	Forskjell (Cerdelga – Placebo) [95 % KI]	p-verdi ^b
Prosentandel endring i miltvolum MN (%) (primærendepunkt)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	<0,0001
Absolutt endring i hemoglobinnivå (g/dl) (sekundærendepunkt)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
Prosentandel endring i levervolum MN (%) (sekundærendepunkt)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Prosentandel endring i blodplatetall (%) (sekundærendepunkt)	-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	<0,0001

MN = Multipler av normal, KI = konfidensintervall

^a Ved baseline var gjennomsnittlige miltvolum henholdsvis 12,5 og 13,9 MN i placebo- og Cerdelga-gruppene, og gjennomsnittlige levervolum var 1,4 MN i begge gruppene. Gjennomsnittlige hemoglobinnivåer var henholdsvis 12,8 og 12,1 g/dl, og blodplatetallene var henholdsvis 78,5 og 75,1 x 10⁹/l.

^b Beregninger og p-verdier er basert på en ANCOVA-modell

*Alle pasienter overført til behandling med Cerdelga etter 9 måneder.

I løpet av den åpne langtids behandlingsperioden med Cerdelga (forlengelsesfasen) viste alle pasienter med fullstendige data som fortsatte å ta Cerdelga, ytterligere forbedringer gjennom forlengelsesfasen. Resultatene (endring fra baseline) etter 18 måneder, 30 måneder og 4,5 år med eksponering av Cerdelga på følgende endepunkter var: absolutt endring i hemoglobinnivå (g/dl) 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35], og 1,4 (1,31) [n=12]; gjennomsnittlig økning i, blodplatetall (mm³) 58, 5 % (40,57 %) [n=39], 74,6 % (49,57 %) [n=35], og 86,8 % (54,20 %) [n=12]; gjennomsnittlig reduksjon i (mm³) miltvolum (MN) 46,5 % (9,75 %) [n=38], 54,2 % (9,51 %) [n=32], og 65,6 % (7,43 %) [n=13] og gjennomsnittlig reduksjon i levervolum (MN) 13,7 % (10,65 %) [n=38], 18,5 % (11,22 %) [n=32], og 23,4 % (10,59 %) [n=13].

Langtids kliniske resultater hos tidligere ubehandlede GD1-pasienter – studie 304

Studie 304 var en enarmet, åpen multisenterstudie av Cerdelga med 26 pasienter. Nitten pasienter fullførte 4 år med behandling. Femten (79 %) av disse pasientene fikk en doseøkning til 84 mg eliglustat to ganger daglig; 4 (21 %) pasienter fortsatte å ta 42 mg to ganger daglig.

Atten pasienter fullførte 8 års behandling. Én pasient (6 %) fikk en ytterligere doseøkning til 127 mg to ganger daglig. Fjorten pasienter (78 %) fortsatte med 84 mg Cerdelga to ganger daglig. Tre pasienter (17 %) fortsatte med 42 mg to ganger daglig. Seksten pasienter hadde en vurdering av effektendepunkt ved år 8.

Cerdelga viste vedvarende forbedringer i organvolum og hematologiske parametere i løpet av den 8 år lange behandlingsperioden (se tabell 3).

Tabell 3: Endring fra baseline til år 8 i studie 304

	n	Baseline-verdi (gjennomsnittlig)	Endring fra baseline (gjennomsnittlig)	Standardavvik
Miltvolum (MN)	15	17,34	-67,9 %	17,11
Hemoglobinnivå (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Levervolum (MN)	15	1,60	-31,0 %	13,51
Platetall (x 10 ⁹ /l)	16	67,53	109,8 %	114,73

MN = Multipler av normal

Pivotal klinisk studie av Cerdelga hos GD1-pasienter som byttet fra ERT – studie 02607 (ENCORE)

Studie 02607 var en randomisert, åpen, aktiv-kontrollert, non-inferiority multisenter klinisk studie med 159 pasienter som tidligere var stabilisert med ERT. I Cerdelga-gruppen fikk 34 pasienter (32 %) en doseøkning til 84 mg eliglustat to ganger daglig og 51 (48 %) en doseøkning til 127 mg to ganger daglig, i løpet av den 12-måneders lange primæranalyseperioden. 21 pasienter (20 %) fortsatte med 42 mg to ganger daglig.

Basert på samlede data fra alle doser som ble testet i denne studien, oppfylte Cerdelga non-inferior kriteriene i forhold til Cerezyme (imiglukerase) når det gjaldt å holde pasientenes sykdom stabil. Etter 12 måneders behandling var prosentandelen av pasienter som oppfylte det primære kombinerte endepunktet (sammensatt av alle de fire komponentene nevnt i tabell 4), 84,8 % [95 % konfidensintervall 76,2 % - 91,3 %] for Cerdelga-gruppen, sammenlignet med 93,6 % [95 % konfidensintervall 82,5 % - 98,7 %] for Cerezyme-gruppen. Av pasientene som ikke oppfylte stabilitetskriteriene for de enkelte komponentene, holdt 12 av 15 Cerdelga-pasienter og 3 av 3 Cerezyme-pasienter seg innenfor de terapeutiske målene for GD1.

Det var ingen klinisk betydningsfulle forskjeller mellom gruppene for noen av de fire individuelle sykdomsparametrene (se tabell 4).

Tabell 4: Endringer fra baseline til måned 12 (primær analyseperiode) hos pasienter med GD1 som byttet til Cerdelga i studie 02607

	Cerezyme (n=47)** Gjennomsnitt [95 % KI]	Cerdelga (n=99) Gjennomsnitt [95 % KI]
Miltvolum		
Prosentandel av pasienter med stabilt miltvolum ^a	100 %	95,8 %
Prosent endring i miltvolum MN (%) [*]	-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
Hemoglobinnivå		
Prosentandel av pasienter med stabilt hemoglobinnivå ^a	100 %	94,9 %
Absolutt endring i hemoglobinnivå (g/dl)	0,038 [-0,16, 0,23]	-0,21 [-0,35, -0,07]
Levervolum		
Prosentandel av pasienter med stabilt levervolum ^a	93,6 %	96,0 %
Prosent endring i levervolum MN (%)	3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
Platetall		
Prosentandel av pasienter med stabilt blodplatetall ^a	100 %	92,9 %
Prosentandel endring i blodplatetall (%)	2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

MN = Multipler av normal, KI = konfidensintervall

* Ekskluderer pasienter med total splenektomi.

** Alle pasienter overført til behandling med Cerdelga etter 52 uker

^a Stabilitetskriteriene basert på endringer mellom baseline og 12 måneder: hemoglobinnivå ≤ 1,5 g/dl reduksjon, platetall ≤ 25 % reduksjon, levervolum ≤ 20 % økning og miltvolum ≤ 25 % økning.

Samlet antall pasienter (N) = per-protokoll populasjon

I løpet av den åpne, langtids behandlingsperioden med Cerdelga (forlengelsesfasen) ble prosentandelen av pasientene med fullstendige data som oppfylte det samlede stabilitetsendepunktet opprettholdt på 84,6 % (n = 136) etter 2 år, 84,4 % (n = 109) etter 3 år og 91,1 % (n = 45) etter 4 år. Fra 3 år og utover skyldtes de fleste avbrytelsene av behandlingen i forlengelsesfasen overgang til markedsførte legemidler. Individuelle sykdomsparametere for miltvolum, levervolum, hemoglobinnivåer og platetall holdt seg stabile gjennom 4 år (se tabell 5).

Tabell 5: Endringer fra måned 12 (primær analyseperiode) til måned 48 hos pasienter med GD1 i den langvarige behandlingsperioden med Cerdelga i studie 02607

	År 2		År 3		År 4	
	Cerezyme /Cerdelga ^a Gjennomsnitt [95% KI]	Cerdelga ^b Gjennomsnitt [95% KI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Gjennomsnitt [95% KI]	Cerdelga ^b Gjennomsnitt [95% KI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Gjennomsnitt [95% KI]	Cerdelga ^b Gjennomsnitt [95% KI]

Pasienter ved starten av året (N)	51	101	46	98	42	96
Pasienter ved slutten av året (N)	46	98	42	96	21	44
Pasienter med tilgjengelig data (N)	39	97	16	93	3	42
Miltvolum						
Pasienter med stabilt miltvolum (%)*	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]
Endring i miltvolum 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]
Hemoglobinnivå						
Pasienter med stabilt hemoglobinnivå (%)	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]
Endring fra baseline i hemoglobinnivå (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]
Levervolum						
Pasienter med stabilt levervolum (%)	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]
Endring fra baseline i levervolum 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]
Blodplatetall						
Pasienter med stabilt blodplatetall (%)	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]
Endring i blodplatetall (%)	-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]
Samlet stabilitetsendepunkt						
Pasienter som er stabile på Cerdelga (%)	30/39 (76,9) [0,607, 0,889]	85/97 (87,6) [0,794, 0,934]	12/16 (75,0) [0,476, 0,927]	80/93 (86,0) [0,773, 0,923]	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	38/42 (90,5) [0,774, 0,973]

MN = Multipler av normal, KI = konfidensintervall

* Ekskluderer pasienter med total splenektomi.

a Cerezyme/Cerdelga - Opprinnelig randomisert til Cerezyme

b Cerdelga – Opprinnelig randomisert til Cerdelga

Klinisk erfaring hos langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er) og ultrasnake CYP2D6-omsettere (URM-er)

Det er begrenset erfaring med Cerdelgabehandling av pasienter som er PM-er eller URM-er. I de primære analyseperiodene i de tre kliniske studiene ble totalt 5 PM-er og 5 URM-er behandlet med Cerdelga. Alle PM-ene fikk 42 mg eliglustat to ganger daglig og 4 av disse (80 %) hadde en adekvat klinisk respons. Hoveddelen av URM-ene (80 %) fikk opptrappet dose til 127 mg eliglustat to ganger daglig. Alle disse hadde adekvat klinisk respons. Den ene URM som fikk 84 mg daglig hadde ikke adekvat respons.

Forventet eksponering med 84 mg eliglustat én gang daglig hos pasienter som er PM-er er tilsvarende eksponeringen med 84 mg eliglustat to ganger daglig hos intermediære CYP2D6-omsettere (IM-er). Pasienter som er URM-er oppnår muligens ikke adekvate konsentrasjoner til å få terapeutisk effekt. Det kan ikke gis noen doseringsanbefaling for URM-er.

Virkninger på skjelettpatologi

Etter 9 måneder med behandling i studie 02507, minket beinmargsinfiltrasjon av Gaucher celler. Dette ble fastslått ved total beinmargsbelastningsscoring (Bone Marrow Burden, BMB) (vurdert ved MR på lumbale ryggstøyle og femur) med gjennomsnittlig 1,1 poeng hos pasienter behandlet med Cerdelga (n=19) sammenlignet med ingen endring hos pasienter som mottok placebo (n=20). Fem pasienter behandlet med Cerdelga (26 %) oppnådde en reduksjon på minst 2 poeng i BMB-scoringen.

Etter 18 og 30 måneder med behandling, var BMB score gjennomsnittlig redusert med henholdsvis 2,2 poeng (n=18) og 2,7 (n=15) for pasientene som opprinnelig var randomisert til Cerdelga, sammenlignet med en gjennomsnittlig reduksjon på 1 poeng (n=20) og 0,8 (n=16) hos de som opprinnelig ble randomisert til placebo.

Etter 18 måneder med Cerdelga behandling i den åpne forlengelsesfasen, økte den gjennomsnittlige beinmineraltetthets T-score for lumbale ryggstøylen fra -1,14 (1,0118) ved baseline (n=34) til -0,918 (1,1601) (n=33) innenfor normalområdet. Etter 30 måneder og 4,5 år med behandling, økte T-score ytterligere til henholdsvis -0,722 (1,1250) (n=27) og -0,533 (0,8031) (n=9).

Resultatene fra studie 304 indikerer at forbedringer i skjelettet vedlikeholdes eller forbedres ytterligere i minst 8 år med Cerdelgabehandling.

I studie 02607 forble T- og Z-score av BMD i lumbal søyle og femur innenfor det normale området hos pasienter behandlet med Cerdelga i opptil 4 år.

Elektrokardiografisk evaluering

Det ble ikke observert noen klinisk signifikant QTc-forlengelse av eliglustat for enkeltdoser på opptil 675 mg.

Hjertefrekvenskorrigert QT-intervall ved bruk av Fridericias korrigering (QTcF) ble evaluert i en randomisert, placebokontrollert og aktivkontrollert (moksifloksacin 400 mg) krysstudie med enkeltdose hos 47 friske forsøkspersoner. I denne studien med demonstrert evne til å påvise små effekter, var den øvre delen av det ensidige 95 % konfidensintervallet for den største placebojusterte, baseline-korrigerte QTcF under 10 msek, som er den regulatoriske terskelen. Mens det ikke var noen synlig virkning på hjertefrekvens, ble konsentrasjonsrelaterte økninger observert for placebokorrigert endring fra baseline i PR-, QRS- og QTc-intervaller. Basert på PK/PD-modellering, forventes plasmakonsentrasjoner av eliglustat på 11 ganger forventet human C_{max} å forårsake gjennomsnittlige (øvre område av 95 % konfidensintervall) økninger i PR-, QRS- og QTcF-intervaller på henholdsvis 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) og 12,3 (14,2) msek.

Eldre

Et begrenset antall pasienter i alderen 65 år (n=10) og over ble registrert i kliniske studier. Det ble ikke observert noen signifikante forskjeller i effekt- og sikkerhet mellom eldre og yngre pasienter.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Cerdelga i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved Gaucher sykdom type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Cerdelga i undergruppene av den pediatrike populasjonen fra 24 måneders alder til under 18 år med Gaucher sykdom type 1 og type 3 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Gjennomsnittlig tid til å nå maksimale plasmakonsentrasjoner er fra 1,5 til 6 timer etter dosering, med lav oral biologisk tilgjengelighet (< 5 %) på grunn av betydelig førstepassasjemetabolisme. Eliglustat er et substrat av efflukstransportøren P-gp. Mat har ingen klinisk signifikant effekt på eliglustat-farmakokinetikk. Etter gjentatt dosering av eliglustat 84 mg to ganger daglig hos pasienter som ikke er PM-er og én gang daglig hos PM-er, ble likevektsskonsentrasjonen («steady state») nådd etter 4 dager, med et akkumuleringsforhold på 3 ganger eller lavere.

Distribusjon

Eliglustat bindes moderat til humane plasmaproteiner (76 til 83 %), og er hovedsakelig fordelt i plasma. Etter intravenøs administrering var distribusjonsvolumet 816 liter, hvilket antyder utstrakt distribusjon til vev hos mennesker. Ikke-kliniske studier demonstrerte en utstrakt distribusjon av eliglustat til vev, inkludert beinmarg.

Biotransformasjon

Eliglustat metaboliseres i stor grad med høy clearance, hovedsakelig av CYP2D6 og i mindre grad av CYP3A4. Eliglustat metaboliseres hovedsakelig ved sekvensiell oksidering av oktanoyl-delen samt oksidering av 2,3-dihydro-1,4-benzodioksan-delen, eller en kombinasjon av de to, som fører til flere oksidative metabolitter.

Eliminasjon

Etter oral administrasjon utskilles mesteparten av den administrerte dosen i urin (41,8 %) og avføring (51,4 %), hovedsakelig som metabolitter. Etter intravenøs administrering var total eliglustat-clearance 86 liter/t. Etter gjentatte orale doser på 84 mg eliglustat to ganger daglig, er halveringstiden for eliglustat ca. 4–7 timer for pasienter som ikke er PM-er og 9 timer for PM-er.

Egenskaper hos spesifikke grupper

CYP2D6-fenotype

Populasjonsfarmakokinetisk analyse viser at CYP2D6-predikert fenotype basert på genotype er den viktigste faktoren som påvirker farmakokinetisk variabilitet. Personer med langsom CYP2D6-omsetter-predikert fenotype (ca. 5–10 % av populasjonen) utviser høyere eliglustat-konsentrasjoner enn intermediære CYP2D6-omsettere eller raske CYP2D6-omsettere.

Kjønn, kroppsvekt, alder og etnisitet

Basert på farmakokinetisk analyse av populasjonen, har kjønn, kroppsvekt, alder og etnisitet begrenset eller ingen påvirkning på farmakokinetikken til eliglustat.

Nedsatt leverfunksjon:

Effekten ved lett og moderat nedsatt leverfunksjon ble evaluert i en enkeltdose fase 1-studie. Etter én enkelt dose på 84 mg var $C_{\max}$ og AUC av eliglustat 1,2 og 1,2 ganger høyere hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med lett nedsatt leverfunksjon, og 2,8 og 5,2 ganger høyere hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med moderat nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske, raske CYP2D6-omsettere (EM-er).

Etter gjentatte doser med Cerdelga 84 mg to ganger daglig er $C_{\max}$ og AUC₀₋₁₂ forventet å være 2,4 og 2,9 ganger høyere hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med lett nedsatt leverfunksjon, og 6,4 og 8,9 ganger høyere hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med moderat nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske, raske CYP2D6-omsettere (EM-er).

Etter gjentatte doser med Cerdelga 84 mg én gang daglig er $C_{\max}$ og AUC₀₋₂₄ forventet å være 3,1 og

3,2 ganger høyere hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med moderat nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske, raske CYP2D6-omsettere (EM-er) som fikk Cerdelga 84 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Farmakokinetisk eksponering ved steady state kunne ikke forutsies hos intermediære (IM-er) og langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er) med lett til moderat nedsatt leverfunksjon på grunn av begrensede eller ingen data ved enkeltdosering. Effekten ved alvorlig nedsatt leverfunksjon ble ikke undersøkt hos noen CYP2D6-fenotyper (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble evaluert i en enkeltdose fase 1-studie. Etter én enkelt dose på 84 mg var $C_{\max}$ og AUC av eliglustat tilsvarende hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som hos friske, raske CYP2D6-omsettere (EM-er).

Begrensede eller ingen data var tilgjengelige fra pasienter med ESRD og hos intermediære (IM-er) eller langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er) med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De primære målorganene for eliglustat i toksikologistudier er mage-tarmkanalen, lymfoide organer, leveren (kun rotte) og det reproduktive systemet (kun hannrotter). Effekter av eliglustat var reversible i toksikologistudier, og ingen tegn på forsinket eller tilbakevendende toksisitet ble påvist. Sikkerhetsmarginer for kroniske rotte- og hundestudier var i området mellom 8 ganger og 15 ganger ved bruk av total plasmaeksposering, og 1 til 2 ganger ved bruk av ubundet (fri fraksjon) plasmaeksposering.

Eliglustat hadde ingen effekter på CNS eller respiratoriske funksjoner. Konsentrasjonsavhengige effekter på hjertet ble observert i ikke-kliniske studier: hemming av humane ionekanaler i hjertet, inkludert kalium, natrium og kalsium, ved konsentrasjoner på ≥ 7 ganger forventet $C_{\max}$ hos mennesket; natriumionekanalmedierte virkninger i en ex-vivo elektrofysiologistudie i hunde-Purkinje-fibre (2 ganger forventet humant ubundet plasma $C_{\max}$); samt økninger i QRS- og PR-intervaller i hundeteleometri og hjerteledningsstudier på bedøvede hunder, med virkninger sett ved konsentrasjoner på 14 gangers forventet humant totalt plasma $C_{\max}$, eller 2 ganger forventet humant ubundet plasma $C_{\max}$.

Eliglustat var ikke mutagent i et standardbatteri av genotoksisitetstester, og viste ikke karsinogent potensiale i standard biologiske levetidsanalyser på mus og rotter. Eksponeringer i karsinogenisitetstudiene var ca. 4 ganger og 3 ganger høyere hos henholdsvis mus og rotter enn gjennomsnittlig forventet total human eliglustat-plasmaeksposering, eller mindre enn 1 gang ved bruk av ubundet plasmaeksposering.

Hos voksne hannrotter ble det ikke observert noen virkninger på spermiestruktur ved systemiske ikke-toksiske doser. Reversibel hemming av spermatogenese ble observert hos rotte ved 10 gangers forventet human eksponering, basert på AUC, en systemisk toksisk dose. I toksisitetstudier med gjentatt dosering hos rotter ble det sett seminiferøs epiteldegenerering og segmental hypoplasi i testis ved 10 ganger forventet human eksponering basert på AUC.

Placentaoverføring av eliglustat og metabolitter ble påvist hos rotte. Ved 2 og 24 timer etter dosen ble henholdsvis 0,034 % og 0,013 % av merket dose påvist i føtalt vev.

Ved maternalt toksiske doser hos rotter hadde føtus større forekomst av dilaterte cerebrale ventrikler, unormale antall ribben eller lumbale ryggvirvler, og mange ben hadde dårlig ossifisering. Embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner ble ikke påvirket opp til klinisk relevant eksponering (basert på AUC).

En laktasjonsstudie hos rotte viste at 0,23 % av merket dose ble overført til avkommet i løpet av 24 timer etter dosen, noe som tyder på utskillelse av eliglustat og/eller relaterte stoffer i melk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Laktosemonohydrat

HyPromellose

Glyseroldibehenat

Kapselskall

Gelatin

Kaliumaluminiumsilikat (E 555)

Titandioksid (E171)

Gult jernoksid (E172)

Indigotin (E132)

Blekk

Skjellakk

Svart jernoksid (E 172)

Propylenglykol

Ammoniumløsning, konsentrert

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PETG/COC.PETG/PCTFE-aluminiumblister

Hvert blisterbrett inneholder 14 harde kapsler.

Hver pakning inneholder 14, 56 eller 196 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. januar 2015
Dato for siste fornyelse: 16. desember 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon Blanc cedex
Frankrike

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Cerdelga i hver enkelt medlemsstat skal innehaver av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) avtale med den nasjonale kompetente myndigheten om innholdet og formatet til opplæringsmaterialet, inkludert hvordan det skal distribueres og andre aspekter av materialet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at helsepersonalet i hver medlemsstat, som forventes å forskrive CERDELGA, forsynes med en forskrerverveiledning.

Veiledningen for forskriveren skal inneholde følgende viktige elementer:

- Cerdelga er indisert for langvarig behandling av voksne pasienter med Gaucher sykdom type 1 (GD1).
- Før oppstart av behandling med Cerdelga skal pasienter genotypes for CYP2D6 for å bestemme CYP2D6-omsetterstatus. Cerdelga er indisert hos pasienter som er langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er), intermediære CYP2D6-omsettere (IM-er) eller raske CYP2D6-omsettere (EM-er)
- Den anbefalte dosen er 84 mg eliglustat to ganger daglig for intermediære CYP2D6-omsettere (IM-er) og raske CYP2D6-omsettere (EM-er). Den anbefalte dosen er 84 mg eliglustat én gang daglig for langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er).
- Pasienter skal informeres om at inntak av grapefrukt eller grapefruktjuice skal unngås.
- Eliglustat er kontraindisert hos pasienter som er intermediære CYP2D6-omsettere (IM-er) eller raske CYP2D6-omsettere (EM-er) som tar en sterk eller moderat CYP2D6-hemmer samtidig med en sterk eller moderat CYP3A-hemmer, og pasienter som er langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er) som tar en sterk CYP3A-hemmer. Bruk av eliglustat under disse forholdene resulterer i betydelig forhøyede plasmakonsentrasjoner av eliglustat. Dette kan forsake små økninger i PR, QRS og QTc intervallene.
- Bruk av eliglustat med sterke CYP3A-indusere reduserer eksponeringen for eliglustat betydelig, hvilket kan redusere den terapeutiske effekten til eliglustat. Samtidig administrering anbefales derfor ikke. Bruk av moderate CYP3A-hemmere sammen med eliglustat er ikke anbefalt hos langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er).
- En dose eliglustat på 84 mg én gang daglig bør vurderes ved samtidig bruk av sterke CYP2D6-hemmere hos intermediære (IM-er) og raske CYP2D6-omsettere (EM-er).
- Forsiktighet bør utvises ved bruk av moderate CYP2D6-hemmere hos intermediære (IM-er) og raske CYP2D6-omsettere (EM-er). Forsiktighet bør utvises ved bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere hos intermediære (IM-er) og raske CYP2D6-omsettere (EM-er). Forsiktighet bør utvises ved bruk av svake CYP3A-hemmere hos langsomme CYP2D6-hemmere (PM-er).
- Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med alvorlig nedsatt leverfunksjon, er Cerdelga kontraindisert. Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon som tar sterke eller moderate CYP2D6-hemmere, er Cerdelga kontraindisert.
- Hos raske CYP2D6-omsettere (EM-er) med lett nedsatt leverfunksjon, som tar en svak CYP2D6-hemmer eller en sterk, moderat eller svak CYP3A-hemmer, bør det vurderes en dose eliglustat på 84 mg én gang daglig.
- Hos intermediære (IM-er) eller langsomme CYP2D6-omsettere (PM-er) med enhver grad av nedsatt leverfunksjon, er Cerdelga ikke anbefalt.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at i hver medlemsstat hvor Cerdelga er markedsført, skal alle pasienter som får Cerdelga bli utstyrt med et pasientkort. Pasientkortet skal inneholde følgende viktige elementer:

Informasjon til helsepersonell:

- Denne pasienten bruker eliglustat (Cerdelga) for behandling av Gaucher sykdom type 1.
- Eliglustat skal ikke brukes samtidig med legemidler som påvirker leverenzymene som er involvert i eliglustats metabolisme. Pasientens lever- eller nyrestatus kan også påvirke metabolismen av eliglustat.
- Bruk av eliglustat sammen med slike legemidler eller hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon kan enten gjøre eliglustat mindre effektivt, eller det kan øke nivåene av eliglustat i pasientens blod.

Informasjon til pasienten

- Rådfør deg alltid med lege før du starter å bruke andre legemidler
- Ikke innta grapefruktprodukter

• **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å undersøke langtidssikkerheten av eliglustat hos pasienter som har fått forskrevet eliglustat, skal MT-innehaveren opprette et register under International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry, for å samle sikkerhetsdata i henhold til avtalt protokoll.	Rapporter fra dette registeret sendes inn sammen med hver PSUR.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cerdelga 84 mg harde kapsler
eliglustat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver kapsel inneholder 84 mg eliglustat (som tartrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 harde kapsler
56 harde kapsler
196 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cerdelga

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**MELLOMPAKNING FOR ENKELT BLISTERBRETT HYLSE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cerdelga 84 mg harde kapsler
eliglustat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 84 mg eliglustat (som tartrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Trykke ned ved 1, samtidig som du drar ved 2 som vist på bilde

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Cerdelga

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER / BRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cerdelga 84 mg harde kapsler
eliglustat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Cerdelga 84 mg harde kapsler eliglustat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cerdelga er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cerdelga
3. Hvordan du bruker Cerdelga
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cerdelga
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cerdelga er og hva det brukes mot

Cerdelga inneholder virkestoffet eliglustat og brukes til langvarig behandling av voksne pasienter med Gaucher sykdom type 1.

Gaucher sykdom type 1 er en sjelden, arvet tilstand hvor kroppen ikke effektivt bryter ned en substans som kalles glukosylceramid. Som følge av dette, hoper glukosylceramid seg opp i milt, lever og bein. Opphopningen forhindrer at disse organene fungerer på riktig måte. Cerdelga inneholder det aktive stoffet eliglustat, som reduserer produksjonen av glukosylceramid, slik at opphopningen hindres. Dette hjelper i sin tur til at de berørte organene fungerer bedre.

Personer er forskjellige når det gjelder hvor hurtig kroppen bryter ned denne medisinen. Som følge av dette, kan mengden medisin i blodet være forskjellig fra pasient til pasient, noe som kan påvirke pasientens respons. Cerdelga er beregnet for bruk av pasienter der kroppen bryter ned denne medisinen ved normal hastighet (kalles intermediære omsettere og raske omsettere) eller langsom hastighet (kalles langsomme omsettere). Legen vil bestemme om Cerdelga passer for deg før du begynner å ta dette, gjennom en enkel laboratorietest.

Gaucher sykdom type 1 er en livslang tilstand, og du må fortsette å ta denne medisinen som forskrevet av legen for å få maksimalt utbytte av medisinen.

2. Hva du må vite før du bruker Cerdelga

Bruk ikke Cerdelga

- dersom du er allergisk overfor eliglustat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du bryter ned Cerdelga med middels eller rask hastighet og bruker legemidler som er kjent som sterke eller moderate CYP2D6-hemmere (eksempler er kinidin og terbinafin) i

- kombinasjon med sterke eller moderate CYP3A-hemmere (eksempler er erytromycin og itraconazol). Kombinasjonen av disse legemidlene vil forstyrre kroppens evne til å bryte ned Cerdelga, og dette kan føre til høyere nivåer av virkestoffet i blodet (se avsnittet «Andre legemidler og Cerdelga» for en utvidet liste over legemidler).
- Hvis du bryter ned Cerdelga med langsom hastighet og bruker legemidler som kalles sterke CYP3A-hemmere (for eksempel itraconazol). Slike legemidler vil endre kroppens evne til å bryte ned Cerdelga og dette kan føre til høyere nivåer av virkestoffet i blodet ditt (se pkt. «Andre legemidler og Cerdelga» for en utvidet liste over legemidler).
 - Hvis du bryter ned Cerdelga med rask hastighet og har alvorlig nedsatt leverfunksjon.
 - Hvis du bryter ned Cerdelga med rask hastighet og har lett eller moderat nedsatt leverfunksjon samtidig som du tar en sterk eller moderat CYP2D6-hemmer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Cerdelga hvis du:

- er under behandling med eller er i ferd med å begynne en behandling med noen av medisinene som er oppgitt i avsnittet «Andre legemidler og Cerdelga».
- har hatt hjerteinfarkt eller hjertesvikt.
- har langsom puls.
- har uregelmessig eller unormal puls, inkludert en hjertesykdom som kalles langt QT-syndrom.
- har andre hjerteproblemer.
- tar en anti-arytmimedisin (som brukes til å behandle uregelmessig puls), som kinidin, amiodaron eller sotalol.
- bryter ned legemidlet med rask hastighet og har moderat nedsatt leverfunksjon.
- bryter ned legemidlet med middels eller langsom hastighet og har enhver grad av nedsatt leverfunksjon.
- bryter ned legemidlet med middels eller langsom hastighet og har nedsatt nyrefunksjon.
- er en pasient med terminal nyresvikt (ESDR).

Barn og ungdom

Cerdelga har ikke blitt testet hos barn og ungdom under 18 år. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom.

Andre legemidler og Cerdelga

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legemidler som ikke må tas i kombinasjon med hverandre og Cerdelga

Cerdelga må ikke brukes med visse typer legemidler. Disse legemidlene kan forstyrre kroppens evne til å bryte ned Cerdelga, og dette kan føre til høyere nivåer av Cerdelga i blodet. Disse legemidlene er kjent som sterke eller moderate CYP2D6-hemmere og sterke eller moderate CYP3A-hemmere. Det er mange av disse legemidlene og avhengig av hvordan kroppen din bryter ned Cerdelga kan effektene variere fra person til person. Snakk med legen din om disse legemidlene før du begynner å bruke Cerdelga. Legen din vil bestemme hvilke legemidler du kan bruke, avhengig av hvor raskt kroppen din bryter ned eliglustat.

Legemidler som kan øke nivået av Cerdelga i blodet, slik som:

- paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin, duloksetin, bupropion, moklobemid – **antidepressiva** (brukes til behandling av depresjon)
- dronedaron, kinidin, verapamil – **antiarytmika** (brukes til å behandle uregelmessig hjerterefrekvens)
- ciprofloksacin, klaritromycin, erytromycin, telitromycin – **antibiotika** (brukes til å behandle infeksjoner)
- terbinafin, itraconazol, flukonazol, posakonazol, vorikonazol – **soppmidler** (brukes til å behandle soppsinfeksjoner)
- mirabegron – brukes til å behandle overaktiv blære
- cinacalcet – **kalsimimetika** (brukes hos noen dialysepasienter og ved spesifikke krefttyper)

- atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – **antiretrovirale midler** (brukes til å behandle hiv)
- kobicistat – brukes til å forbedre effekten av antiretrovirale midler (brukes til å behandle hiv)
- aprepitant – **antiemetika** (brukes til å redusere oppkast)
- diltiazem – **antihypertensiva** (brukes til å øke blodstrømmen og redusere pulsen)
- conivaptan – **diuretika** (brukes til å øke lave nivå av natrium i blod)
- boceprevir, telaprevir – **antivirale midler** (brukes til å behandle Hepatitt C)
- imatinib – brukes til å behandle kreft
- amlopidin, ranolazin – brukes til å behandle angina pectoris
- cilostazol – brukes til å behandle krampe lignende smerte i benene når du går, forårsaket av utilstrekkelig blodtilførsel i benene
- isoniazid – brukes til å behandle tuberkulose
- cimetidin, ranitidin – **antacida** (brukes til å behandle mageproblemer)
- goldenseal/hydrastisrot (også kalt *Hydrastis canadensis*) en urt, brukt for fordøyelsen (klassifisert som legemiddel i Norge).

Legemidler som kan redusere nivået av Cerdelga i blodet:

- rifampicin, rifabutin – **antibiotika** (brukes til å behandle infeksjoner)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – **antiepileptika** (brukes til å behandle epilepsi og anfall)
- johannesurt – (også kjent som *Hypericum perforatum*) et urtepreparat som fås uten resept, brukes til å behandle **depresjon** og andre tilstander

Cerdelga kan øke nivået av de følgende medisintypene i blodet:

- dabigatran – **antikoagulantia** (brukes til å fortynne blodet)
- fenytoin – **antiepileptika** (brukes til å behandle epilepsi og anfall)
- nortriptylin, amitriptylin, imipramin, desipramin – **antidepressiva** (brukes til behandling av depresjon)
- fentiaziner – **antipsykotika** (brukes til å behandle schizofreni og psykose)
- digoksin – brukes til å behandle **hjertesvikt og atrieflimmer**
- kolkisin – brukes til å behandle **urinsyregikt**
- metoprolol – brukes til å **senke blodtrykket og/eller redusere puls**
- dekstrometorfan – **hostemedisin**
- atomoksetin – brukes til å behandle **ADHD (attention deficit hyperactivity disorder)**
- pravastatin – brukes til å **senke kolesterol og forhindre hjertesykdom**

Inntak av Cerdelga sammen med mat og drikke

Unngå inntak av grapefrukt eller grapefruktjuice, da dette kan øke nivået av Cerdelga i blodet.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege dersom før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil diskutere med deg om du kan ta legemidlet i løpet av svangerskapet eller ikke.

Virkestoffet i denne medisinen er påvist å gå over i sporbare mengder til brystmelk hos dyr. Amming anbefales ikke ved behandling med dette legemidlet. Fortell legen din hvis du ammer.

Det er ingen kjente virkninger på fertiliteten ved normale doser.

Kjøring og bruk av maskiner

Cerdelga har ubetydelig eller ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Cerdelga inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Cerdelga

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dersom du er en intermediær omsetter eller en rask omsetter:

Svelg en 84 mg kapsel hel to ganger daglig med vann. Kan tas med eller uten mat. Ta én kapsel om morgenen og én kapsel om kvelden.

Dersom du er en langsom omsetter:

Svelg en 84 mg kapsel hel én gang daglig med vann. Kan tas med eller uten mat. Ta én kapsel til samme tid hver dag.

Ikke åpne, knus, løs opp eller tygg kapselen før svelging. Hvis du ikke greier å svelge kapselen hel, gi beskjed til legen.

Fortsett å ta Cerdelga hver dag så lenge som du får beskjed av legen.

Slik tar du blisterbrettet/platen ut av hylsen

Trykk tommelen og fingeren sammen på én ende av hylsen (1), og trekk blisterbrettet/platen ut for å åpne hylsen (2).



Dersom du tar for mye av Cerdelga

Hvis du tar flere kapsler enn du ble anvist, ta straks kontakt med legen. Du kan oppleve svimmelhet med balansetap, langsom puls, kvalme, oppkast og ørhet.

Dersom du har glemt å ta Cerdelga

Ta neste kapsel som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Cerdelga

Ikke avslutt bruken av Cerdelga uten å rådføre deg med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler, kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- Hodepine
- Svimmelhet
- Forandring i smak (dysgeusi)
- Hjertebank
- Irritasjon i hals
- Hoste
- Halsbrann (dyspepsi)
- Kvalme
- Diaré
- Forstoppelse
- Smerter i buken
- Magesmerter (øvre del av buken)
- Sure oppstøt (gastro-øsofageal reflukssykdom)
- Oppblåsthet (hevelse i buken)
- Magekatarr (gastritt)
- Vanskeligheter med å svelge (dysfagi)

- Oppkast
- Munntørhet
- Oppblåsthet (flatulens)
- Tørr hud
- Elveblest (urtikaria)
- Leddsmerter (artralgi)
- Smerter i armer, bein eller rygg
- Tretthet (fatigue)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Cerdelga

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hylsen etter «Utl.dato» og blisteret etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cerdelga

- Virkestoffet er eliglustat (som tartrat). Hver kapsel inneholder 84 mg eliglustat.
- Andre innholdsstoffer er:
 - I kapselen: mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat (se pkt. 2 under «Cerdelga inneholder laktose»), hypromellose og glyseroldibehenat.
 - I kapselskallet: gelatin, natriumaluminiumsilikat (E 555), titandioksid (E171), gult jernoksid (E172) og indigotin (E132).
 - I blekket: skjellakk, svart jernoksid (E172), propylenglykol og ammoniumløsning, konsentrert.

Hvordan Cerdelga ser ut og innholdet i pakningen

Cerdelga-kapsler har en perleblågrønn opak topp og en perlehvit opak bunn med «GZ02» trykt i svart på kapselen.

Pakningsstørrelser på 14 harde kapsler i 1 blisterbrett 56 harde kapsler i 4 blisterbrett med 14 kapsler hver eller 196 harde kapsler i 14 blisterbrett på 14 kapsler hver.

Ikke alle pakninger markedsføres nødvendigvis i alle land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

Tilvirker

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Frankrike

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon Blanc cedex
Frankrike

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

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

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

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

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

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

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> , og på nettstedet [til www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no). Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.