

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cerdelga 84 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 84,4 mg eliglustata (*Eliglustatum*) (tartrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra kapsula satur 106 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsula ar pārļu zili-zaļas krāsas necaurspīdīgu vāciņu un pārļu baltu necaurspīdīgu korpusu ar uzdruku melnā krāsā uz kapsulas korpusa „GZ02”. Kapsulas izmērs ir „2” (izmēri 18,0 mm x 6,4 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Cerdelga ir paredzēta ilgtermiņa ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar Gošē slimības 1. tipu (*Gaucher disease type 1- GDI*), kas ir CYP2D6 vāji metabolizētāji (*poor metabolisers, PMs*), vidēji spēcīgi metabolizētāji (*intermediate metabolisers, IMs*) vai ekstensīvi metabolizētāji (*extensive metabolisers, EMs*).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar Cerdelga jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar zināšanām Gošē slimības ārstēšanā.

Devas

Ieteiktā deva ir 84 mg eliglustata divreiz dienā CYP2D6 vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (*IMs*) un ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*). Ieteiktā deva ir 84 mg eliglustata vienreiz dienā CYP2D6 vājiem metabolizētājiem (*PMs*).

Izlaista deva

Ja deva izlaista, parakstītā deva jālieto nākamajā paredzētajā laikā; nākamo devu nedrīkst dubultot.

Īpašas populācijas

CYP2D6 izcili ātri metabolizētāji (ultra-rapid metabolisers, URMs) un vidēji spēcīgi metabolizētāji Eliglustatu nedrīkst lietot pacientiem, kas ir CYP2D6 izcili ātri metabolizētāji (*URMs*) vai vidēji spēcīgi metabolizētāji (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Eliglustats ir kontrindicēts CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar smagiem (*Child-Pugh* C klase) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Eliglustats nav ieteicams CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar vidēji smagiem (*Child-Pugh* B klase) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A klase) nav nepieciešama devas pielāgošana, un ieteicamā deva ir 84 mg eliglustata divas reizes dienā.

Eliglustats nav ieteicams CYP2D6 vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (*IMs*) vai vājiem metabolizētājiem (*PMs*) ar jebkādas pakāpes aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Cerdelga ir kontrindicēta CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, lietojot spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar viegliem aknu darbības traucējumiem, lietojot vāju CYP2D6 inhibitoru vai spēcīgu, vidēji spēcīgu vai vāju CYP3A inhibitoru, jāapsver 84 mg eliglustata devas lietošana vienu reizi dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo, un ieteicamā eliglustata deva ir 84 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

CYP2D6 *EMs* ar nieru slimību beigu stadijā (*end stage renal disease, ESRD*) eliglustats nav ieteicams (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Eliglustats nav ieteicams CYP2D6 vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (*IMs*) vai vājiem metabolizētājiem (*PMs*) ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, vai *ESRD* (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Pieredze par gados vecāku cilvēku ārstēšanu ar eliglustatu ir ierobežota. Dati norāda, ka nav nepieciešams apsvērt devas pielāgošanu (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Cerdelga drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav noteikta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Cerdelga jālieto iekšķīgi. Kapsulas jānorij veselas, vēlams, uzdzerot ūdeni, un tās nedrīkst sasmalcināt, šķīdināt vai atvērt.

Kapsulas var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Jāizvairās no greipfrūtu vai to sulas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti, kas ir CYP2D6 vidēji spēcīgi metabolizētāji (*IMs*) vai ekstensīvi metabolizētāji (*EMs*), kuri lieto spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru vienlaicīgi ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A

inhibitoru, un pacienti, kas ir CYP2D6 vāji metabolizētāji (*poor metabolisers, PMs*), kuri lieto spēcīgu CYP3A inhibitoru. Cerdelga lietošana šādos apstākļos izraisa ievērojami paaugstinātas eliglustata koncentrācijas plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Nozīmīgi paaugstinātas eliglustata koncentrācijas plazmā dēļ Cerdelga ir kontrindicēta CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar smagiem aknu darbības traucējumiem un CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, lietojot spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Terapijas uzsākšana: CYP2D6 genotipa pārbaude

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Cerdelga pacientiem jāpārbauda CYP2D6 genotips, lai noteiktu CYP2D6 metabolizētāja statusu (skatīt 4.2. apakšpunktu, Īpašas populācijas).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Cerdelga ir kontrindicēta pacientiem, kas ir CYP2D6 vidēji spēcīgi metabolizētāji (*IMs*) vai ekstensīvi metabolizētāji (*EMs*), kuri lieto spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP2D6 inhibitorus vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, un pacientiem, kas ir CYP2D6 vāji metabolizētāji (*poor metabolisers, PMs*), kuri lieto spēcīgu CYP3A inhibitoru (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Par eliglustata lietošanu ar vienu spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 vai CYP3A inhibitoru skatīt 4.5. apakšpunktā.

Eliglustata lietošana ar spēcīgiem CYP3A inducētājiem ievērojami samazina eliglustata iedarbību, kas var samazināt eliglustata terapeitisko efektivitāti; tādēļ vienlaicīga lietošana netiek ieteikta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar iepriekš esošiem sirds stāvokļiem

Eliglustata lietošana pacientiem ar iepriekš esošiem sirds stāvokļiem klīniskajos pētījumos nav pētīta. Tā kā paredzams, ka eliglustats izraisīs nelielu EKG intervālu pagarinājumu pie ievērojami paaugstinātām koncentrācijām plazmā, jāizvairās no eliglustata lietošanas pacientiem ar sirds slimību (sastrēguma sirds mazspēja, nesens akūts miokarda infarkts, bradikardija, sirds blokāde, kambaru aritmija), pagarināto QT sindromu un kombinācijā ar IA klases (piemēram, hinidīnu) un III klases (piemēram, amiodaronu, sotalolu) antiaritmiskiem līdzekļiem.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Dati par CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti. Eliglustata lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Dati par CYP2D6 vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (*IMs*) vai vājiem metabolizētājiem (*PMs*) ar jebkādas pakāpes aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti vai nav pieejami. Eliglustata lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga eliglustata lietošana kopā ar CYP2D6 vai CYP3A4 inhibitoriem CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar viegliem aknu darbības traucējumiem var izraisīt turpmāku eliglustata koncentrācijas palielināšanos plazmā, ar efekta stiprumu atkarībā no inhibētā enzīma un inhibitora stipruma. CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar viegliem aknu darbības traucējumiem, lietojot vāju CYP2D6 inhibitoru vai spēcīgu, vidēji spēcīgu vai vāju CYP3A inhibitoru, jāapsver 84 mg eliglustata deva vienu reizi dienā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Dati par CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*), vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (*IMs*) vai vājiem metabolizētājiem (*PMs*) ar *ESRD* un CYP2D6 vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (*IMs*) vai vājiem metabolizētājiem (*PMs*) ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti vai nav pieejami; eliglustata lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Klīniskās atbildes reakcijas monitorēšana

Dažiem iepriekš neārstētiem pacientiem pēc 9 mēnešu ārstēšanas konstatēja par mazāk nekā 20% liesas tilpuma samazinājumu (nepietiekami optimāls rezultāts) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šiem pacientiem jāapsver turpmāka uzlabojuma monitorēšana vai alternatīva ārstēšanas modalitāte.

Pacientiem ar stabilu slimību, kas pāriet no enzīmu aizstājterapijas uz eliglustatu, lai novērtētu slimības stabilitāti, jāmonitorē slimības progresēšana visos slimības aspektos (piemēram, pēc 6 mēnešiem, ar tam sekojošu regulāru kontroli). Atsevišķiem pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju jāapsver enzīmu aizstājterapijas atsākšana vai alternatīva ārstēšanas modalitāte.

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Eliglustats tiek metabolizēts galvenokārt ar CYP2D6 un mazākā pakāpē ar CYP3A4. Vienlaicīga CYP2D6 vai CYP3A4 aktivitāti ietekmējošu vielu ievadīšana var izmainīt eliglustata koncentrācijas plazmā. Eliglustats ir P-gp un CYP2D6 inhibitors *in vitro*; vienlaicīga eliglustata ievadīšana ar P-gp vai CYP2D6 substrāta vielām var palielināt šo vielu koncentrāciju plazmā.

Vielu saraksts 4.5. apakšpunktā nav visaptverošs, un zāļu parakstītājam ieteicams iepazīties ar visu pārējo parakstīto zāļu aprakstiem attiecībā uz iespējamu citu zāļu mijiedarbību ar eliglustatu.

Līdzekļi, kas var palielināt eliglustata iedarbību

Cerdelga ir kontrindicēta pacientiem, kas ir CYP2D6 vidēji spēcīgi metabolizētāji (*IMs*) vai ekstensīvi metabolizētāji (*EMs*), kuri lieto spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru vienlaicīgi ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru, un pacientiem, kas ir CYP2D6 vāji metabolizētāji (*poor metabolisers, PMs*), kuri lieto spēcīgu CYP3A inhibitoru (skatīt 4.3. apakšpunktu). Cerdelga lietošana šādos apstākļos izraisa ievērojami palielinātas eliglustata koncentrācijas plazmā.

CYP2D6 inhibitori

Vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (IMs) un ekstensīviem metabolizētājiem (EMs)

Pēc atkārtotām 84 mg eliglustata divreiz dienā devām ne-*PMs* vienlaicīga lietošana ar atkārtotām 30 mg vienreiz dienā paroksetīna, spēcīga CYP2D6 inhibitora, devām izraisīja eliglustata C_{max} un AUC_{0-12} pieaugumu attiecīgi 7,3 un 8,9 reizes. Jāapsver 84 mg eliglustata vienreiz dienā deva, ja spēcīgs CYP2D6 inhibitors (piemēram, paroksetīns, fluoksetīns, hinidīns, bupropions) tiek lietots vienlaicīgi *IMs* un *EMs*.

Lietojot eliglustata devu 84 mg divreiz dienā ne-*PMs*, paredzams, ka vienlaicīga vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru (piemēram, duloksetīns, terbinafīns, moklobemīds, mirabegrons, cinakalcets, dronedarons) lietošana palielinās eliglustata iedarbību aptuveni līdz 4 reizēm. Lietojot vidēji spēcīgus CYP2D6 inhibitorus *IMs* un *EMs*, jāievēro piesardzība.

Ekstensīviem metabolizētājiem (EMs) ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem: skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu.

Ekstensīviem metabolizētājiem (EMs) ar smagiem aknu darbības traucējumiem: skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu.

CYP3A inhibitori

Vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (IMs) un ekstensīviem metabolizētājiem (EMs)

Pēc atkārtotām 84 mg eliglustata divreiz dienā devām ne-PMs vienlaicīga lietošana ar atkārtotām 400 mg ketokonazola, spēcīga CYP3A inhibitora, devām vienreiz dienā izraisīja eliglustata C_{max} un AUC_{0-12} pieaugumu attiecīgi 3,8 un 4,3 reizes; līdzīga iedarbība paredzama citiem spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, klaritromicīnam, ketokonazolam, itrakonazolam, kobicistatam, indinavīram, lopinavīram, ritonavīram, sahinavīram, telaprevīram, tipranavīram, posakonazolam, vorikonazolam, telitromicīnam, konivaptānam, boceprevīram). Lietojot spēcīgus CYP3A inhibitorus *IMs un EMs*, jāievēro piesardzība.

Lietojot eliglustata devu 84 mg divreiz dienā ne-PMs, paredzams, ka vienlaicīga vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru (piemēram, eritromicīna, ciprofloksacīna, flukonazola, diltiazema, verapamila, aprepitanta, atazanavīra, darunavīra, fosamprenavīra, imatiniba, cimetidīna) lietošana palielinās eliglustata iedarbību apmēram līdz 3 reizēm. Lietojot vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, *IMs un EMs* jāievēro piesardzība.

Ekstensīviem metabolizētājiem (EMs) ar viegliem aknu darbības traucējumiem: skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu.

Ekstensīviem metabolizētājiem (EMs) ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem: skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu.

Vājiem metabolizētājiem (PMs)

Lietojot eliglustata devu 84 mg vienreiz dienā *PMs*, paredzams, ka vienlaicīga spēcīgu CYP3A inhibitoru (piemēram, ketokonazola, klaritromicīna, itrakonazola, kobicistata, indinavīra, lopinavīra, ritonavīra, sahinavīra, telaprevīra, tipranavīra, posakonazola, vorikonazola, telitromicīna, konivaptāna, boceprevīra) lietošana palielinās eliglustata C_{max} un AUC_{0-24} attiecīgi 4,3 un 6,2 reizes. Spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošana *PMs* ir kontrindicēta.

Lietojot eliglustata devu 84 mg vienreiz dienā *PMs*, paredzams, ka vienlaicīga vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru (piemēram, eritromicīna, ciprofloksacīna, flukonazola, diltiazēma, verapamila, aprepitanta, atazanavīra, darunavīra, fosamprenavīra, imatiniba, cimetidīna) lietošana palielinās eliglustata C_{max} un AUC_{0-24} attiecīgi 2,4 un 3,0 reizes. Vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošana kopā ar eliglustatu *PMs* nav ieteicama.

PMs piesardzīgi jālieto vāji CYP3A inhibitori (piemēram, amlodipīns, cilostazols, fluvoksamīns, zeltsakne (*Hydrastis canadensis*; *Goldenseal*), izoniazīds, ranitidīns, ranolazīns).

CYP2D6 inhibitori, ko izmanto vienlaicīgi ar CYP3A inhibitoriem

Vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (IMs) un ekstensīviem metabolizētājiem (EMs)

Lietojot eliglustata devu 84 mg divreiz dienā ne-PMs, paredzams, ka vienlaicīga spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru un spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošana palielinās C_{max} un AUC_{0-24} attiecīgi līdz 17 un 25 reizēm. Spēcīga vai vidēji spēcīga CYP2D6 inhibitora lietošana vienlaicīgi ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru *IMs un EMs* ir kontrindicēta.

Greipfrūta produkti satur vienu vai vairākas sastāvdaļas, kas nomāc CYP3A un var palielināt eliglustata koncentrācijas plazmā. Jāizvairās no greipfrūtu vai to sulas lietošanas.

Līdzekļi, kas var samazināt eliglustata iedarbību

Spēcīgi CYP3A inducētāji

Pēc atkārtotām 127 mg eliglustata divreiz dienā devām ne-PMs vienlaicīga atkārtotu 600 mg rifampicīna (spēcīgs CYP3A inducētājs, kā arī noplūdes transportētājs P-gp) vienreiz dienā devu lietošana izraisīja aptuveni 85% eliglustata iedarbības samazinājumu. Pēc atkārtotām 84 mg eliglustata devām divreiz dienā PMs vienlaicīga atkārtotu 600 mg rifampicīna devu vienreiz dienā lietošana izraisīja aptuveni 95% eliglustata iedarbības samazinājumu. Spēcīga CYP3A inducētāja (piemēram, rifampicīna, karbamazepīna, fenobarbitāla, fenitoīna, rifabutīna un asinszāles) lietošana kopā ar eliglustatu IMs, EMs un PMs nav ieteicama.

Līdzekļi, kuru iedarbību eliglustats var palielināt

P-gp substrāti

Pēc vienas 0,25 mg digoksīna, P-gp substrāta, devas vienlaicīga 127 mg eliglustata divreiz dienā devas lietošana izraisīja digoksīna C_{max} un AUC_{last} palielinājumu attiecīgi 1,7 un 1,5 reizes. Var būt nepieciešamas mazākas vielu, kas ir P-gp substrāti (piemēram, digoksīns, kolhicīns, dabigatrans, fenitoīns, pravastatīns), devas.

CYP2D6 substrāti

Pēc vienas 50 mg metoprolola, CYP2D6 substrāta, devas vienlaicīga atkārtotu 127 mg eliglustata divreiz dienā devu lietošana izraisīja metoprolola C_{max} un AUC palielinājumu attiecīgi 1,5 un 2,1 reizes. Var būt nepieciešamas mazākas zāļu, kas ir CYP2D6 substrāti, devas. Tās ietver noteiktus antidepresantus (tricikliski antidepresanti, piemēram, nortriptilīns, amitriptilīns, imipramīns un dezipramīns), fenotiazīnus, dekstrometorfānu un atomoksetīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par eliglustata lietošanu grūtniecēm nav vai tie ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi, saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā ieteicams izvairīties no Cerdelga lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eliglustats vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par eliglustata izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Cerdelga, jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Žurkām tika novērota ietekme uz sēkliniekiem un atgriezenisks spermatogēnēzes nomākums (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo atražu nozīmīgums cilvēkiem nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cerdelga neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Cerdelga vispārējais nevēlamo blakusparādību profils pamatojas uz 1 400 pacientgadu ārstēšanas iedarbību un apkopotajiem rezultātiem no primārās analīzes periodiem un pagarinājuma periodiem

divos galvenajos 3. fāzes pētījumos (ENGAGE un ENCORE), viena 8 gadu ilga ilgtermiņa 2. fāzes pētījuma (pētījums 304) un viena atbalstoša 3.b fāzes pētījuma (EDGE). Šajos četros pētījumos kopumā 393 pacienti 16-75 gadu vecumā saņēma eliglustatu mediāni 3,5 gadus ilgi (līdz 9,3 gadiem).

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība, lietojot Cerdelga, aptuveni 6% klīniskā pētījuma pacientu ir dispepsija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības iedalītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma ([ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$)). Nevēlamās blakusparādības, par kurām ilgtermiņa klīniskā pētījuma datus ziņots vismaz 4 pacientiem, norādītas 1. tabulā. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēmu klase	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes*, reibonis*, disgeizija
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Rīkles kairinājums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Dispepsija, sāpes vēdera augšējā daļā*, caureja*, slikta dūša, aizcietējums, sāpes vēderā*, gastroezofageālā refluksa slimība, vēdera uzpūšanās*, gastrīts, disfāģija, vemšana*, sausa mute, vēdera uzpūšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi	Sausa āda, nātrene*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija, sāpes ekstremitātēs*, muguras sāpes*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Nogurums

* Nevēlamo blakusparādību sastopamība placebo kontrolētajā pivotālajā pētījumā, lietojot placebo, bija tāda pati vai lielāka nekā lietojot Cerdelga.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vislielākā līdz šim novērotā eliglustata koncentrācija plazmā bija 1. fāzes vienas devas palielināšanas pētījumā veseliem cilvēkiem, kur brīvprātīgais lietoja devu, kas līdzvērtīga aptuveni 21 reizi lielākai devai nekā ieteiktā GD1 pacientiem. Vislielākās koncentrācijas (59 reizes lielāka nekā parastos terapeitiskos apstākļos) plazmā laikā brīvprātīgajam bija reibonis, ko raksturoja nestabilitāte, hipotensija, bradikardija, slikta dūša un vemšana.

Akūtas pārdozēšanas gadījumā pacients rūpīgi jānovēro un jāveic simptomātiska ārstēšana un atbalstoša aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16AX10.

Darbības mehānisms

Eliglustats ir spēcīgs un specifisks glikozilkeramīdsintāzes inhibitors un darbojas kā substrāta samazināšanas terapija (*substrate reduction therapy, SRT*) GD1. *SRT* mērķis ir samazināt galvenā substrāta glikozilkeramīda (GL-1) sintēzes ātrumu, lai tas atbilstu samazinātā katabolisma ātrumam pacientiem ar GD1, tādējādi novēršot glikozilkeramīda akumulāciju un mazinot klīniskās izpausmes.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajos pētījumos iepriekš neārstētiem GD1 pacientiem plazmas GL-1 līmeņi lielākajā daļā šo pacientu bija paaugstināti un samazinājās pēc ārstēšanas ar Cerdelga. Turklāt klīniskajā pētījumā GD1 pacientiem, kas tika stabilizēti ar enzīmu aizvietošanas terapiju (*enzyme replacement therapy, ERT*) (t.i., kas jau bija sasnieguši terapeitiskos mērķus ar *ERT* pirms ārstēšanas ar Cerdelga uzsākšanas), plazmas GL-1 līmeņi bija normāli vairumam pacientu un samazinājās pēc ārstēšanas ar Cerdelga.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ieteiktās devu shēmas (skatīt 4.2. apakšpunktu) pamatojas uz vai nu FK/FD klīniskajos pētījumos lietoto devu titrēšanas shēmu datu modelēšanu *IMs* un *EMs*, vai fizioloģiski pamatotiem FK datiem *PMs*.

Cerdelga pivotālais pētījums iepriekš neārstētiem GD1 pacientiem – 02507(ENGAGE) pētījums
02507 pētījums bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts daudzcentru klīniskais pētījums 40 pacientiem ar GD1. Cerdelga grupā 3 (15%) pacienti saņēma 42 mg eliglustata sākuma devu divreiz dienā 9 mēnešu primārās analīzes periodā un 17 (85%) pacienti saņēma palielinātu devu līdz 84 mg divreiz dienā, pamatojoties uz zemāko koncentrāciju plazmā.

2. tabula. Izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 9. mēnesim (primārās analīzes periods) iepriekš neārstētiem pacientiem ar GD1, kas tika ārstēti ar Cerdelga 02507 pētījumā

	Placebo (n=20) ^a	Cerdelga (n=20) ^a	Atšķirība (Cerdelga – Placebo) [95% TI]	p vērtība ^b
Procentuālās izmaiņas liesas tilpumā <i>MN</i> (%) (primārais mērķa kritērijs)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	< 0,0001
Absolūtās izmaiņas hemoglobīna līmenī (g/dl) (sekundārais mērķa kritērijs)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
Procentuālās izmaiņas aknu tilpumā <i>MN</i> (%) (sekundārais mērķa kritērijs)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Procentuālās izmaiņas trombocītu skaitā (%) (sekundārais mērķa kritērijs)	-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	< 0,0001

MN = vairākkārt augstāks par normālo (*Multiples of Normal*), *TI* = ticamības intervāls.

^a Sākuma stāvoklī vidējie liesu tilpumi bija attiecīgi 12,5 un 13,9 *MN* placebo un Cerdelga grupās, un vidējais aknu tilpums bija 1,4 *MN* abās grupās. Vidējie hemoglobīna līmeņi bija attiecīgi 12,8 un 12,1 g/dl, un trombocītu skaits bija 78,5 un 75,1 x 10⁹/l.

^b Novērtējumi un p-vērtības pamatojas uz ANCOVA modeli.

* Visi pacienti pēc 9. mēneša pārgāja uz ārstēšanu ar Cerdelga.

Atklātā ilgtermiņa ārstēšanas periodā ar Cerdelga (paplašinājuma fāzē) visi pacienti ar aizpildītiem datiem, kas turpināja saņemt Cerdelga, visā paplašinājuma fāzes laikā uzrādīja turpmāku uzlabošanos. Pēc 18 mēnešu, 30 mēnešu un 4,5 gadu Cerdelga lietošanas galveno mērķa kritēriju rezultāti (izmaiņas no sākuma stāvokļa) bija šādi: absolūtās izmaiņas hemoglobīna līmenī (g/dl) 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35] un 1,4 (1,31) [n=12]; trombocītu skaita vidējais palielinājums (mm^3) 58,5% (40,57%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35] un 86,8% (54,20%) [n=12]; liesas tilpuma vidējais samazinājums (MN) 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32] un 65,6% (7,43%) [n=13]; un aknu tilpuma vidējais samazinājums (MN) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32] un 23,4% (10,59%) [n=13].

Ilgtermiņa klīniskie rezultāti iepriekš neārstētiem GDI pacientiem – 304 pētījums

304 pētījums bija vienas grupas atklāts daudzcentru pētījums par Cerdelga 26 pacientiem. Deviņpadsmit pacienti pabeidza 4 gadu ārstēšanu. Piecpadsmit (79%) no šiem pacientiem saņēma devas palielinājumu līdz 84 mg eliglustata divreiz dienā; 4 (21%) pacienti turpināja saņemt 42 mg divreiz dienā.

Astoņpadsmit pacienti pabeidza 8 gadu ārstēšanu. Viens pacients (6%) saņēma turpmāku devas palielinājumu līdz 127 mg divas reizes dienā. Četrpadsmit (78%) turpināja ar 84 mg Cerdelga divas reizes dienā. Trīs (17%) pacienti turpināja saņemt 42 mg divas reizes dienā. Sešpadsmit pacientiem 8. gadā veica efektivitātes mērķa kritērija novērtējumu.

Cerdelga uzrādīja orgānu tilpuma un hematoloģisko parametru ilgstošus uzlabojumus 8 gadu ārstēšanas periodā (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 8. gadam 304 pētījumā

	N	Sākuma stāvokļa rādītājs (vidējais)	Izmaiņa no sākuma stāvokļa (vidējā)	Standarta novirze
Liesas tilpums (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Hemoglobīna līmenis (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Aknu tilpums (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Trombocītu skaits ($\times 10^9/l$)	16	67,53	109,8%	114,73

MN = vairākkārt augstāks par normālo

Cerdelga pivotālais pētījums GDI pacientiem, kas pārgāja no ERT– 02607 (ENCORE) pētījums 02607 pētījums bija randomizēts, atklāts, aktīvi kontrolēts, līdzvērtības, daudzcentru klīniskais pētījums 159 pacientiem, kas iepriekš bija stabilizēti ar ERT. Cerdelga grupā 34 (32%) pacienti saņēma devas palielinājumu līdz 84 mg eliglustata divreiz dienā un 51 (48%) līdz 127 mg divreiz dienā 12 mēnešu primārās analīzes periodā, un 21 (20%) pacients turpināja saņemt 42 mg divreiz dienā.

Pamatojoties uz apkopotajiem datiem par visām devām, kas tika pārbaudītas šajā pētījumā, Cerdelga bija līdzvērtīga Cerezyme slimības stabilitātes uzturēšanā. Pēc 12 mēnešu ārstēšanas pacientu, kas sasniedza primāro salikto mērķa kritēriju (sastāv no visiem četriem komponentiem, kas minēti 4. tabulā) procentuālā attiecība bija 84,8% [95% ticamības intervāls 76,2% - 91,3%] Cerdelga grupai, salīdzinot ar 93,6% [95% ticamības intervāls 82,5% - 98,7%] Cerezyme grupai. No pacientiem, kas nesaņiedza stabilitātes kritērijus atsevišķos komponentos, 12 no 15 Cerdelga pacientiem un 3 no 3 Cerezyme pacientiem palika GDI terapeitisko mērķu ietvaros.

Starp grupām nebija klīniski nozīmīgu atšķirību nevienā no četriem atsevišķajiem slimības raksturlielumiem (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 12. mēnesim (primārās analīzes periods) pacientiem ar GD1, kas pārgāja uz Cerdelga 02607 pētījumā

	Cerezyme (N=47)** Vidējais [95% TI]	Cerdelga (N=99) Vidējais [95% TI]
Liesas tilpums		
Pacientu ar stabilu liesas tilpumu procentuālā attiecība ^a	100%	95,8%
Procentuālās izmaiņas liesas tilpumā MN (%) [*]	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Hemoglobīna līmenis		
Pacientu ar stabilu hemoglobīna līmeni procentuālā attiecība ^a	100%	94,9%
Absolūtās izmaiņas hemoglobīna līmenī (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
Aknu tilpums		
Pacientu ar stabilu aknu tilpumu procentuālā attiecība ^a	93,6%	96,0%
Procentuālās izmaiņas aknu tilpumā MN (%)	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Trombocītu skaits		
Pacientu ar stabilu trombocītu skaitu procentuālā attiecība ^a	100%	92,9%
Procentuālās izmaiņas trombocītu skaitā (%)	2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = vairākkārt augstāks par normālo, TI = ticamības intervāls.

* Izslēdz pacientus ar pilnīgu splenektomiju.

** Visi pacienti pārgāja uz ārstēšanu ar Cerdelga pēc 52 nedēļām.

^a Stabilitātes kritēriji pamatoti ar izmaiņām starp sākuma stāvokli un 12 mēnešiem: hemoglobīna līmeņa ≤ 1,5 g/dl samazinājums, trombocītu skaita ≤ 25% samazinājums, aknu tilpuma ≤ 20% palielinājums un liesas tilpuma ≤ 25% palielinājums.

Visu pacientu skaits (N)= uz protokola populāciju.

Atklātā ilgtermiņa ārstēšanas periodā ar Cerdelga (pagarinājuma fāzē) pacientu procentuālā attiecība ar pilnīgiem datiem, kas atbilda saliktajam stabilitātes mērķa kritērijam, pēc 2 gadiem tika uzturēta 84,6% (n=136), pēc 3 gadiem 84,4% (n=109) un pēc 4 gadiem 91,1% (n=45). Lielākā daļa pagarinājuma fāzes pārtraukumu bija sākot no 3. gada sakarā ar pāreju uz komerciālām zālēm. Atsevišķie liesas tilpuma, aknu tilpuma, hemoglobīna līmeņa un trombocītu skaita slimības raksturlielumi 4 gadu laikā saglabājās stabili (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Izmaiņas no 12. mēneša (primārās analīzes periods) līdz 48. mēnesim pacientiem ar GD1 ilgtermiņa ārstēšanas periodā ar Cerdelga 02607 pētījumā

	2. gads		3. gads		4. gads	
	Cerezyme /Cerdelga ^a Vidējais [95% TI]	Cerdelga ^b Vidējais [95% TI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Vidējais [95% TI]	Cerdelga ^b Vidējais [95% TI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Vidējais [95% TI]	Cerdelga ^b Vidējais [95% TI]
Pacienti gada sākumā (N)	51	101	46	98	42	96
Pacienti gada beigās (N)	46	98	42	96	21	44
Pacienti ar pieejamiem datiem (N)	39	97	16	93	3	42
Liesas tilpums						
Pacienti ar stabilu liesas tilpumu (%) [*]	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]

	2. gads		3. gads		4. gads	
	Cerezyme /Cerdelga ^a Vidējais [95% TI]	Cerdelga ^b Vidējais [95% TI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Vidējais [95% TI]	Cerdelga ^b Vidējais [95% TI]	Cerezyme /Cerdelga ^a Vidējais [95% TI]	Cerdelga ^b Vidējais [95% TI]
Izmaiņas liesas tilpumā <i>MN</i> (%)*	-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]
Hemoglobīna līmenis						
Pacienti ar stabilu hemoglobīna līmeni (%)	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]
Izmaiņas hemoglobīna līmenī no sākuma stāvokļa (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]
Aknu tilpums						
Pacienti ar stabilu aknu tilpumu (%)	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]
Izmaiņas aknu tilpumā no sākuma stāvokļa <i>MN</i> (%)	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]
Trombocītu skaits						
Pacienti ar stabilu trombocītu skaitu (%)	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]
Izmaiņas trombocītu skaitā (%)	-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]
Saliktais stabilitātes mērķa kritērijs						
Ar Cerdelga ārstētie stabilie pacienti (%)	30/39 (76,9) [0,607; 0,889]	85/97 (87,6) [0,794; 0,934]	12 [0,4	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 = vairākkārt augstāks par normālo, *TI* = ticamības intervāls.

* Izslēdz pacientus ar pilnīgu splenektomiju.

^a Cerezyme/Cerdelga – sākotnēji randomizēti ārstēšanai ar Cerezyme.

^b Cerdelga – sākotnēji randomizēti ārstēšanai ar Cerdelga.

Klīniskā pieredze vājiem CYP2D6 metabolizētājiem (*PMs*) un izcili ātriem metabolizētājiem (*URMs*)

Pieredze Cerdelga ārstēšanā *PMs* un *URMs* pacientiem ir ierobežota. Trīs klīnisko pētījumu primārās analīzes periodā, ar Cerdelga tika ārstēti pavisam 5 *PMs* un 5 *URMs*. Visi *PMs* saņēma 42 mg eliglustata divreiz dienā, un četriem no tiem (80%) bija atbilstoša klīniskā atbildes reakcija. Lielākā daļa *URMs* (80%) saņēma devas palielinājumu līdz 127 mg eliglustata divreiz dienā, no kuriem visiem bija atbilstoša klīniskā atbildes reakcija. Vienam *URM*, kurš saņēma 84 mg divreiz dienā, nebija atbilstošas atbildes reakcijas.

Sagaidāms, ka 84 mg eliglustata vienreiz dienā paredzamā iedarbība pacientiem, kas ir *PMs*, būs līdzīga iedarbībai, kāda novērota 84 mg eliglustata divreiz dienā gadījumā CYP2D6 vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (*IMs*). Pacienti, kas ir *URMs*, var nerasniegt atbilstošu koncentrāciju, lai panāktu terapeitisko efektu. *URMs* nevar dot nekādus dozēšanas ieteikumus.

Ietekme uz skeleta patoloģiju

Pēc 9 mēnešu ilgas ārstēšanas 02507 pētījumā Gošē šūnu infiltrācija kaulu smadzenēs, noteikta ar kopējo kaulu smadzeņu slodzes (*Bone Marrow Burden, BMB*) indeksu (novērtēts ar mugurkaula jostas daļas un augšstilba kaula MRI), samazinājās par vidēji 1,1 punktu ar Cerdelga ārstētiem pacientiem (n=19) salīdzinājumā ar nekādām izmaiņām pacientiem, kuri saņēma placebo (n=20). Pieci ar Cerdelga ārstēti pacienti (26%) sasniedza samazinājumu par vismaz 2 punktiem *BMB* indeksā. Pēc 18 un 30 mēnešu ilgas ārstēšanas pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti ārstēšanai ar

Cerdelga, *BMB* indekss bija samazinājies attiecīgi par vidēji 2,2 punktiem (n=18) un 2,7 punktiem (n=15) salīdzinājumā ar vidējo samazinājumu par 1 punktu (n=20) un 0,8 (n=16) tiem, kas sākotnēji bija randomizēti placebo saņemšanai.

Pēc 18 mēnešu ilgas ārstēšanas ar Cerdelga atklātā paplašinājuma fāzē vidējais (SN - standarta novirze) mugurkaula jostas daļas kaulu minerālā blīvuma (KMB) T-indekss palielinājās no -1,14 (1,0118) sākuma stāvoklī (n=34) līdz -0,918 (1,1601) (n=33) normas robežās. Pēc 30 mēnešu un 4,5 gadu ilgas ārstēšanas T-indekss turpināja pieaugt līdz attiecīgi -0,722 (1,1250) (n=27) un -0,533 (0,8031) (n=9).

304 pētījuma rezultāti liecina, ka skeleta uzlabojumi saglabājas vai turpina uzlaboties vismaz 8 gadus ilgā ārstēšanas laikā ar Cerdelga.

02607 pētījumā ar Cerdelga ārstētiem pacientiem mugurkaula jostas daļas un augšstilba kaula KMB T un Z-indeksi 4 gadus saglabājās normas robežās.

Elektrokardiogrāfiskā izvērtēšana

Netika novērots klīniski nozīmīgs elīglustata QTc pagarinošais efekts atsevišķām devām līdz 675 mg. Sirds ritma koriģētais QT intervāls, izmantojot Fridericija korekciju (QTcF), tika izvērtēts randomizētā, placebo un aktīvi (moksifloksacīns 400 mg) kontrolētā krusteniskā vienas devas pētījumā 47 veseliem cilvēkiem. Šajā pētījumā ar demonstrēto spēju noteikt mazu iedarbību, augšējā robeža vienpusējam 95% ticamības intervāla lielākajam placebo pielāgotajam, sākuma stāvoklī koriģētam QTcF bija zem 10 msek, kas ir sliekšnis reglamentējošām bažām. Lai gan nebija acīmredzamas ietekmes uz sirds darbību, ar koncentrāciju saistītie palielinājumi tika novēroti placebo koriģētām izmaiņām no sākuma stāvokļa PR, QRS un QTc intervālos. Pamatojoties uz FK/FD modelēšanu, paredzams, ka elīglustata koncentrācijas plazmā, kas 11 reizes pārsniedz cilvēka iepriekšnoteikto C_{max} , izraisīs vidējos (augšējā robeža 95% ticamības intervālam) palielinājumus PR, QRS un QTcF intervālos attiecīgi 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) un 12,3 (14,2) msek.

Gados vecāki cilvēki

Klīniskajos pētījumos tika iesaistīts ierobežots skaits pacientu no 65 gadu vecuma (n=10). Efektivitātes un drošuma profilos gados vecākiem un jaunākiem pacientiem nozīmīgas atšķirības netika atrastas.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Cerdelga visās pediātriskās populācijas apakšgrupās Gošē slimības 2. tipam (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Cerdelga pediātriskās populācijas apakšgrupās no 24 mēnešiem līdz mazāk kā 18 gadiem Gošē slimības 1. tipam un 3. tipam (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Mediānais laiks, lai sasniegtu maksimālās koncentrācijas plazmā, ir no 1,5 līdz 6 stundām pēc dozēšanas, ar zemu iekšķīgu biopieejamību (< 5%) ievērojamā pirmā loka metabolisma dēļ. Elīglustats ir noplūdes transportētāja P-gp substrāts. Pārtikai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz elīglustata farmakokinētiku. Pēc atkārtotām elīglustata devām 84 mg divreiz dienā ne-*PMs* un vienreiz dienā *PMs* stabils stāvoklis tika sasniegts pēc 4 dienām ar uzkrāšanās rādītāju 3 reizes vai mazāk.

Izkliede

Eliglustats vidēji saistās ar cilvēka plazmas proteīniem (no 76 līdz 83%) un galvenokārt izkļiedžas plazmā. Pēc intravenozas ievadīšanas izkļiedes tilpums bija 816 l, norādot uz plašu izkļiedi cilvēka audos. Neklīniskie pētījumi uzrādīja plašu eliglustata izkļiedi audos, ieskaitot kaulu smadzenes.

Biotransformācija

Eliglustats tiek plaši metabolizēts ar augstu klīrensu, galvenokārt ar CYP2D6, un mazākā pakāpē ar CYP3A4. Galvenie eliglustata metabolisma ceļi ietver secīgu oktanoila daļas oksidāciju ar turpmāku 2,3-dihidro-1,4-benzodioksāna daļas oksidāciju vai abu ceļu kombināciju, kā rezultātā tiek iegūti vairāki oksidēšanās metabolīti.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas lietošanas lielākā daļa no lietotās devas tiek izvadīta ar urīnu (41,8%) un fēcēm (51,4%), galvenokārt metabolītu veidā. Pēc intravenozas ievadīšanas eliglustata kopējais organisma klīrenss bija 86 l/h. Pēc atkārtotām 84 mg eliglustata iekšķīgi lietotām devām divreiz dienā eliglustata eliminācijas pusperiods *ne-PMs* ir aptuveni 4-7 stundas un *PMs* – 9 stundas.

Raksturojumi specifiskās grupās

CYP2D6 fenotips

Populācijas farmakokinētiskā analīze rāda, ka CYP2D6 iepriekš noteiktais fenotips, pamatojoties uz genotipu, ir vissvarīgākais faktors, kas ietekmē farmakokinētisko mainību. Individīdi ar iepriekš noteiktu CYP2D6 vāja metabolizētāja fenotipu (aptuveni 5 līdz 10% no populācijas) uzrāda lielākas eliglustata koncentrācijas nekā vidēji spēcīgie vai ekstensīvie CYP2D6 metabolizētāji.

Dzimums, ķermeņa masa, vecums un rase

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, dzimumam, ķermeņa masai, vecumam un rasei ir ierobežota ietekme uz eliglustata farmakokinētiku vai tās nav.

Aknu darbības traucējumi

Vieglu un vidēji smagu aknu darbības traucējumu ietekme tika novērtēta vienas devas 1. fāzes pētījumā. Pēc vienas 84 mg devas eliglustata C_{max} un AUC bija 1,2 un 1,2 reizes lielāks CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar viegliem aknu darbības traucējumiem un 2,8 un 5,2 reizes lielāks CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar veselīgiem CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*).

Pēc atkārtotām 84 mg Cerdelga devām divas reizes dienā C_{max} un AUC_{0-12} paredzams 2,4 un 2,9 reizes lielāks CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar viegliem aknu darbības traucējumiem un 6,4 un 8,9 reizes lielāks ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar veselīgiem CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*).

Pēc atkārtotām 84 mg Cerdelga devām vienu reizi dienā C_{max} un AUC_{0-12} paredzams 3,1 un 3,2 reizes lielāks CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar veselīgiem CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*), kuri saņēma 84 mg Cerdelga divas reizes dienā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Līdzsvara stāvokļa FK iedarbību nevar paredzēt CYP2D6 vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (*IMs*) vai vājiem metabolizētājiem (*PMs*) ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, jo dati par vienu devu ir ierobežoti vai to nav. Smagu aknu darbības traucējumu ietekme nav pētīta personām ar jebkādu CYP2D6 fenotipu (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Smagu nieru darbības traucējumu ietekme tika novērtēta vienas devas 1. fāzes pētījumā. Pēc vienas 84 mg devas eliglustata C_{max} un AUC bija līdzīgi CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (EMs) ar smagiem nieru darbības traucējumiem un veselīem CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (EMs).

Dati par pacientiem ar ESRD un CYP2D6 vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (IMs) vai vājiem metabolizētājiem (PMs) ar smagiem nieru darbības traucējumiem bija ierobežoti vai nebija pieejami (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Galvenie mērķa orgāni eliglustata toksikoloģijas pētījumos tikai žurkām ir KZ trakts, limfoidie orgāni, aknas un tikai žurku tēviņiem reproduktīvā sistēma. Eliglustata ietekme toksikoloģijas pētījumos bija atgriezeniska un neuzrādīja pierādījumus par aizkavētu vai atkārtotu toksicitāti. Drošuma robežas ilgstošos žurku un suņu pētījumos svārstījās starp 8 reizēm un 15 reizēm, izmantojot kopējo iedarbību uz plazmu, un 1 līdz 2 reizēm, izmantojot iedarbību uz nesaistītu (brīvas frakcijas) plazmu.

Eliglustatam nebija ietekmes uz CNS vai elpošanas funkciju. Neklīniskajos pētījumos tika novērota no koncentrācijas atkarīga ietekme uz sirdi: cilvēka sirds jonu kanālu nomākums, ieskaitot kāliju, nātriju un kalciju koncentrācijās ≥ 7 reizes no cilvēkiem iepriekšnoteiktā C_{max} ; nātrija jonu kanālu pastarpināta ietekme *ex-vivo* elektrofizioloģijas pētījumā suņu Purkinjē šķiedrās (2 reizes pārsniedza cilvēkiem iepriekšnoteikto nesaistītas plazmas C_{max}); un palielinājumus QRS un PR intervālos suņu telemetrijas un sirds vadības pētījumos suņiem, kas saņēma anestēziju, ar ietekmi, kas novērojama koncentrācijās, kas 14 reizes pārsniedza cilvēkiem iepriekšnoteikto kopējās plazmas C_{max} vai 2 reizes pārsniedza cilvēkiem iepriekšnoteikto nesaistītas plazmas C_{max} .

Eliglustats nebija mutagēns standarta genotoksicitātes testos pelēm un žurkām un neuzrādīja kancerogēnu potenciālu standarta dzīves laika bioloģiskajās pārbaudēs. Iedarbība kancerogenitātes pētījumos bija attiecīgi aptuveni 4 reizes un 3 reizes lielāka pelēm un žurkām nekā vidējā iepriekšnoteiktā kopējā eliglustata koncentrācija plazmā cilvēkiem, vai mazāk kā 1 reizi, izmantojot iedarbību uz nesaistītu plazmu.

Pieaugušiem žurku tēviņiem netika novērota ietekme uz spermas raksturlielumiem sistēmiski netoksiskās devās. Atgriezeniska spermatoģenēzes nomākšana tika novērota žurkām 10 reizes lielākā iedarbībā nekā cilvēkiem iepriekšnoteiktā, pamatojoties uz AUC, sistēmiski toksiskā devā. Žurkām atkārtotas devas toksicitātes pētījumos tika novērota sēklvadu epitēlija deģenerācija un sēklinieku segmentāla hipoplāzija 10 reizes lielākā iedarbībā nekā cilvēkiem iepriekšnoteiktā, pamatojoties uz AUC.

Žurkām tika novērota eliglustata un tā metabolītu placentas šķērsošana. 2 un 24 stundas pēc devas augļa audos tika konstatēti attiecīgi 0,034% un 0,013% no iezīmētās devas.

Žurkām pie maternālās toksiskās devas augļiem konstatēja lielāku palielinātu smadzeņu vēderiņu, anomālu ribu vai jostas daļas skriemeļu skaita sastopamību un daudziem kauliem vāju osifikāciju. Embriju attīstība žurkām un trušiem netika ietekmēta līdz klīniski nozīmīgai iedarbībai (pamatojoties uz AUC).

Laktācijas pētījums žurkām parādīja, ka 0,23% no iezīmētās devas 24 stundu laikā pēc devas lietošanas tika pārnesta uz mazuļiem, norādot uz eliglustata un/vai ar to saistīto materiālu izdalīšanos pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Laktozes monohidrāts
Hipromeloze
Glicerīna dibehenāts

Kapsulas apvalks

Želatīns
Kālija alumīnija silikāts (E555)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Indigotīns (E132)

Apdrukas tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols
Amonjaka šķīdums, koncentrēts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PETG/COK.PETG/PHTFE-alumīnija blisteri

Katrā blisterī 14 cietās kapsulas.
Katrs iepakojums satur 14, 56 vai 196 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/14/974/001 – 56 kapsulas

EU/1/14/974/002 – 196 kapsulas

EU/1/14/974/003 – 14 kapsulas

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 19. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 16. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Cerdelga laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Cerdelga nonāk tirdzniecībā, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuriem paredzēts parakstīt Cerdelga, būtu izsniegtas parakstītāja vadlīnijas.

Parakstītāja vadlīnijām jāsaturs šādi galvenie punkti:

- Cerdelga ir paredzēta ilgtermiņa ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību (GD1).
- Pirms ārstēšanas ar Cerdelga uzsākšanas pacientiem jānosaka CYP2D6 genotips, lai noteiktu CYP2D6 metabolizētāja statusu. Cerdelga ir paredzēta pacientiem, kuri ir vāji (*PMs*), vidēji spēcīgi (*IMs*) vai ekstensīvi (*EMs*) CYP2D6 metabolizētāji.

- Ieteicamā deva ir 84 mg eliglustata divreiz dienā vidēji spēcīgiem un ekstensīviem CYP2D6 metabolizētājiem. Ieteicamā deva ir 84 mg eliglustata vienreiz dienā vājiem CYP2D6 metabolizētājiem.
- Pacienti jāinformē, ka jāizvairās no greipfrūtu vai to sulas lietošanas.
- Eliglustats ir kontrindicēts pacientiem, kuri ir vidēji spēcīgi (*IMs*) vai ekstensīvi (*EMs*) CYP2D6 metabolizētāji, kuri vienlaicīgi ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru lieto spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru. Eliglustats ir arī kontrindicēts pacientiem, kuri ir vāji (*PMs*) CYP2D6 metabolizētāji, kas lieto spēcīgu CYP3A inhibitoru. Eliglustata lietošana šādos apstākļos izraisa būtisku eliglustata koncentrācijas palielināšanos plazmā. Tas var izraisīt nelielu palielināšanos PR, QRS un QTc intervālos.
- Eliglustata lietošana ar spēcīgiem CYP3A inducētājiem ievērojami samazina eliglustata iedarbību, kas var samazināt tā ārstniecisko efektivitāti; tādēļ vienlaicīga lietošana nav ieteicama. *PMs* nav ieteicama vidēji spēcīga CYP3A inhibitora lietošana kopā ar eliglustatu.
- Ja vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (*IMs*) un ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) vienlaicīgi lieto spēcīgu CYP2D6 inhibitoru, jāapsver 84 mg eliglustata deva vienu reizi dienā.
- Jāievēro piesardzība, vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (*IMs*) un ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) lietojot vidēji spēcīgus CYP2D6 inhibitorus. Jāievēro piesardzība, vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (*IMs*) un ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) lietojot spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitorus. Jāievēro piesardzība, vājiem metabolizētājiem (*PMs*) lietojot vājus CYP3A inhibitorus.
- Cerdelga ir kontrindicēta CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Cerdelga ir kontrindicēta CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, lietojot spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru.
- CYP2D6 ekstensīviem metabolizētājiem (*EMs*) ar viegliem aknu darbības traucējumiem, lietojot vāju CYP2D6 inhibitoru vai spēcīgu, vidēji spēcīgu vai vāju CYP3A inhibitoru, jāapsver 84 mg eliglustata deva vienu reizi dienā.
- Cerdelga nav ieteicama CYP2D6 vidēji spēcīgiem metabolizētājiem (*IMs*) vai vājiem metabolizētājiem (*PM*) ar jebkādas pakāpes aknu darbības traucējumiem.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Cerdelga nonāk tirdzniecībā, visiem pacientiem, kuriem paraksta Cerdelga, tiek izsniegta pacienta brīdinājuma karte. Pacienta brīdinājuma kartē jāiekļauj šādi galvenie punkti:

Informācija veselības aprūpes speciālistiem:

- Šis pacients lieto eliglustatu (Cerdelga) 1. tipa Gošē slimības ārstēšanai.
- Eliglustatu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas var ietekmēt aknu enzīmus, kam ir loma eliglustata metabolismā. Turklāt pacienta aknu vai nieru statuss var ietekmēt eliglustata metabolismu.
- Eliglustata lietošana kopā ar šādām zālēm vai pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem var vai nu mazināt eliglustata efektivitāti, vai paaugstināt eliglustata līmeni pacienta asinīs.

Informācija pacientam:

- Pirms uzsākat lietot citas zāles, vienmēr konsultējieties ar ārstu, kurš parakstījis eliglustatu.
- Nelietojiet greipfrūtu produktus.

• **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai izpētītu elīglustata ilgtermiņa drošumu pacientiem, kam parakstīts elīglustats, RAĪ jāizveido Gošē starptautiskās sadarbības grupas (<i>International Collaborative Gaucher Group - ICGG</i>) Gošē reģistra apakšreģistrs, lai savāktu drošuma datus atbilstoši saskaņotam protokolam.	Ziņojumi par apakšreģistru iesniedzami katrā PADZ.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cerdelga 84 mg cietās kapsulas
Eliglustatum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra kapsula satur 84 mg eliglustata (tartrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas
56 cietās kapsulas
196 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/14/974/001 – 56 kapsulas
EU/1/14/974/002 – 196 kapsulas
EU/1/14/974/003 – 14 kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cerdelga

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
STARPIEPAKOJUMS, APVĀKS VIENAM BLISTERIM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cerdelga 84 mg cietās kapsulas
Eliglustatum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra kapsula satur 84 mg eliglustata (tartrāta veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Spiežot uz 1, izvelciet no 2.



6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Genzyme Europe B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/14/974/001 – 56 kapsulas
EU/1/14/974/002 – 196 kapsulas
EU/1/14/974/003 – 14 kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cerdelga

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cerdelga 84 mg cietās kapsulas
Eliglustatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Genzyme Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Cerdelga 84 mg cietās kapsulas

Eliglustatum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Cerdelga un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cerdelga lietošanas
3. Kā lietot Cerdelga
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cerdelga
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cerdelga un kādam nolūkam to lieto

Cerdelga satur aktīvo vielu eliglustatu, un to lieto ilgtermiņa ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar Gošē slimības 1. tipu.

Gošē slimības 1. tips ir reta, iedzimta slimība, kurā Jūsu organisms efektīvi nesašķeļ vielu, ko sauc par glikozilkeramīdu. Rezultātā glikozilkeramīds uzkrājas Jūsu liesā, aknās un kaulos. Uzkrāšanās traucē šiem orgāniem pareizi darboties. Cerdelga satur aktīvo vielu eliglustatu, kas samazina glikozilkeramīda veidošanos, tādējādi novēršot tā uzkrāšanos. Tas, savukārt, palīdz skartajiem orgāniem labāk darboties.

Cilvēki atšķiras ar ātrumu, kādā viņu organisms sadala šīs zāles. Rezultātā šo zāļu daudzums asinīs starp pacientiem var atšķirties, kas var ietekmēt pacienta atbildes reakciju. Cerdelga ir paredzēta lietošanai tikai tiem pacientiem, kuru organisms sadala šīs zāles normālā ātrumā (zināmi kā vidēji spēcīgi metabolizētāji un ekstensīvi metabolizētāji) vai lēni (zināmi kā vāji metabolizētāji). Jūsu ārsts noteiks, vai Cerdelga ir piemērota Jums, pirms uzsāksiet tās lietošanu, veicot vienkāršu laboratorisku testu.

Gošē slimības 1. tips ir slimība mūža garumā, un, lai gūtu maksimālu labumu no zālēm, Jums jāturpina lietot šīs zāles, kā parakstījis ārsts.

2. Kas Jums jāzina pirms Cerdelga lietošanas

Nelietojiet Cerdelga šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret eliglustatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat vidēji spēcīgs vai ekstensīvs metabolizētājs un Jūs lietojat zāles, kas zināmas kā spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP2D6 inhibitori (piemēram, hinidīns un terbinafīns), kas tiek lietotas kombinācijā ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, eritromicīns un itrakonazols). Šo zāļu kombinācija var kavēt Jūsu organisma spēju sadalīt

Cerdelga, un tas var izraisīt augstāku aktīvās vielas līmeni Jūsu asinīs (paplašinātu zāļu sarakstu skatīt apakšpunktā „Citas zāles un Cerdelga”);

- ja Jūs esat vājšs metabolizētājs un Jūs lietojat zāles, kas zināmas kā spēcīgi CYP3A inhibitori (piemēram, itrakonazols). Šī veida zāles traucēs Jūsu organismam sadalīt Cerdelga, un tas var izraisīt lielāku aktīvās vielas koncentrāciju asinīs (plašāku zāļu sarakstu skatīt apakšpunktā "Citas zāles un Cerdelga");
- ja Jūs esat ekstensīvs metabolizētājs un Jums ir stipri samazināta aknu darbība;
- ja Jūs esat ekstensīvs metabolizētājs un Jums ir nedaudz vai vidēji samazināta aknu darbība, lietojot spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cerdelga lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- pašlaik tiek ārstēts vai gatvojaties uzsākt ārstēšanu ar zālēm, kas uzskaitītas apakšpunktā „Citas zāles un Cerdelga”,
- Jums ir bijusi sirdslēkme vai sirds mazspēja,
- Jums ir lēna sirdsdarbība,
- Jums ir neregulāra vai patoloģiska sirdsdarbība, ieskaitot sirds stāvokli, ko sauc par pagarināto QT sindromu,
- Jums ir kādi citi sirdsdarbības traucējumi;
- Jūs lietojat pretaritmijas zāles (lieto, lai ārstētu neregulāru sirdsdarbību), piemēram, hinidīnu, amiodaronu vai sotalolu;
- Jūs esat ekstensīvs metabolizētājs un Jums ir vidēji stipri samazināta aknu darbība;
- Jūs esat vidēji spēcīgs vai vājšs metabolizētājs un Jums ir samazināta nieru darbība jebkādā pakāpē;
- Jūs esat vidēji spēcīgs vai vājšs metabolizētājs un Jums ir samazināta nieru darbība;
- Jūs esat pacients ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*).

Bērni un pusaudži

Cerdelga lietošana bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pārbaudīta. Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem.

Citas zāles un Cerdelga

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Zāles nedrīkst lietot kombinācijā vienu ar otru un Cerdelga

Cerdelga nedrīkst lietot ar noteikta veida zālēm. Šīs zāles var iedarboties uz Jūsu organisma spēju sadalīt Cerdelga un tas var izraisīt augstākus Cerdelga līmeņus Jūsu asinīs. Šīs zāles zināmas kā spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP2D6 inhibitori un spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori. Šajās kategorijās ir daudz zāļu, un, atkarībā no tā, kā Jūsu organisms sadala Cerdelga, iedarbība cilvēku starpā var atšķirties. Pastāstiet savam ārstam par šīm zālēm pirms sākat lietot Cerdelga. Pamatojoties uz to, cik ātri Jūsu organisms sadala eliglustatu, ārsts noteiks, kādas zāles Jūs drīkstat lietot.

Zāles, kas var paaugstināt Cerdelga līmeni asinīs, piemēram:

- paroksetīns, fluoksetīns, fluvoksamīns, duloksetīns, bupropions, moklobemīds – antidepresanti (lieto, lai ārstētu depresiju),
- dronedarons, hinidīns, verapamils – **pretaritmijas zāles** (lieto, lai ārstētu neregulāru sirdsdarbību),
- ciprofloksacīns, klaritromicīns, eritromicīns, telitromicīns – **antibiotikas** (lieto, lai ārstētu infekcijas),
- terbinafīns, itrakonazols, flukonazols, posakonazols, vorikonazols – **pretsēnīšu līdzekļi** (lieto, lai ārstētu sēnīšu infekcijas),
- mirabegrons – lieto, lai ārstētu pārāk aktīvu urīnpūšļa darbību,
- cinakalcets – **kalcimimētisks līdzeklis** (lieto dažiem dialīzes pacientiem un specifisku vēžu gadījumā),

- atazanavīrs, darunavīrs, fosamprenavīrs, indinavīrs, lopinavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, tipranavīrs – **antiretrovirāli līdzekļi** (lieto, lai ārstētu HIV),
- kobicistats – lieto antiretrovirālu līdzekļu iedarbības uzlabošanai (lieto, lai ārstētu HIV),
- aprepitants – **antiemētisks līdzeklis** (lieto, lai samazinātu vemšanu),
- diltiazems – **antihipersensitīvs līdzeklis** (lieto, lai palielinātu asins plūsmu un samazinātu sirdsdarbību),
- konivaptans – **diurētisks līdzeklis** (lieto, lai paaugstinātu zemu nātrija līmeni asinīs),
- boceprevīrs, telaprevīrs – **pretvīrusu līdzekļi** (lieto, lai ārstētu C hepatītu),
- imatinibs – **pretvēža līdzeklis** (lieto vēža ārstēšanai),
- amlodipīns, ranolazīns – lieto, lai ārstētu stenokardiju,
- cilostazols – lieto, lai ārstētu krampjiem līdzīgas sāpes kājās staigājot, ko izraisa nepietiekama asins piegāde kājām,
- izoniazīds – lieto, lai ārstētu tuberkulozi,
- cimetidīns, ranitidīns – **antacīdi līdzekļi** (lieto gremošanas traucējumu ārstēšanai),
- zeltsakne – (pazīstama arī kā *Hydrastis canadensis*), augu izcelsmes preparāts, kas nopērkams bez receptes un ko lieto gremošanas veicināšanai.

Zāles, kas var pazemināt Cerdelga līmeni asinīs:

- rifampicīns, rifabutīns – **antibiotikas** (lieto, lai ārstētu infekcijas),
- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns – **pretepilepsijas līdzekļi** (lieto, lai ārstētu epilepsiju un krampjus),
- asinszāle – (pazīstama arī kā *Hypericum perforatum*) augu valsts preparāts, kas nopērkams bez receptes; lieto, lai ārstētu **depresiju** un citus stāvokļus.

Cerdelga var paaugstināt šādu zāļu veidu līmeni asinīs:

- dabigatrans – **antikoagulants** (lieto, lai sašķidrinātu asinis),
- fenitoīns – **pretepilepsijas līdzeklis** (lieto, lai ārstētu epilepsiju un krampjus),
- nortriptilīns, amitriptilīns, imipramīns, dezipramīns – **antidepresanti** (lieto, lai ārstētu depresiju),
- fenotiazīni – **antipsihotiskie līdzekļi** (lieto, lai ārstētu šizofrēniju un psihozes),
- digoksīns – lieto, lai ārstētu **sirds mazspēju un priekškambaru fibrilāciju**,
- kolhicīns – lieto, lai ārstētu **podagru**,
- metoprolols – lieto, lai **pazeminātu asinsspiedienu un/vai samazinātu sirdsdarbību**,
- dekstrometorfāns – **pretklepus zāles**,
- atomoksetīns – lieto, lai ārstētu **uzmanības deficīta hiperaktivitātes traucējumus (UDHT)**,
- pravastatīns – lieto, lai **pazeminātu holesterīna līmeni un novērstu sirds slimības**.

Cerdelga kopā ar uzturu un dzērienu

Izvairieties no greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošanas, jo tas var paaugstināt Cerdelga līmeni asinīs.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ir pierādīts, ka šo zāļu aktīvā viela nelielā daudzumā nokļūst dzīvnieku pienā. Barošana ar krūti ārstēšanas laikā ar šīm zālēm nav ieteicama. Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti.

Nav zināmas ietekmes uz fertilitāti, lietojot normālas devas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Cerdelga nedaudz ietekmē vai neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Cerdelga satur laktozi

Ja ārsts Jums teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Cerdelga

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jūs esat vidēji spēcīgs metabolizētājs vai ekstensīvs metabolizētājs

Norijiet vienu veselu 84 mg kapsulu divreiz dienā, uzdzerot ūdeni. To var lietot ar pārtiku vai bez tās. Lietojiet vienu kapsulu no rīta un vienu kapsulu vakarā.

Ja Jūs esat vājš metabolizētājs

Norijiet vienu veselu 84 mg kapsulu vienreiz dienā, uzdzerot ūdeni. To var lietot ar pārtiku vai bez tās. Lietojiet vienu kapsulu katru dienu vienā un tai pašā laikā.

Neatveriet, nesasmalciniet, nešķīdiniet vai nesakošļājiet kapsulu pirms norīšanas. Ja nevariet norīt veselu kapsulu, pastāstiet ārstam.

Turpiniet lietot Cerdelga katru dienu tik ilgi, cik ārsts Jums teicis.

Kā izvilkt blisteri no apvāka

Saspiežot ar īkšķi un pirkstu vienu apvāka galu (1), viegli izvelciet blisteri no apvāka (2).



Ja esat lietojis Cerdelga vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulu nekā tika noteikts, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. Jums var būt reibonis ar līdzsvara zuduma pazīmēm, lēna sirdsdarbība, slikta dūša, vemšana un apreibums.

Ja esat aizmirsis lietot Cerdelga

Lietojiet nākamo kapsulu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Cerdelga

Nepārtrauciet lietot Cerdelga bez aprunāšanās ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes
- Reibonis
- Izmaiņas garšas sajūtā (disgeizija)
- Sirdsklauves
- Rīkles kairinājums
- Grēmas (dispepsija)
- Slikta dūša
- Caureja
- Aizcietējums
- Sāpes vēderā
- Sāpes kuņģī (sāpes vēdera augšējā daļā)
- Skābes atvīļņa slimība (gastroezofageālā refluksa slimība)
- Flatulence (vēdera uzpūšanās)
- Kuņģa iekaisums (gastrīts)
- Rīšanas grūtības (disfāģija)

- Vemšana
- Sausa mute
- Gāzes (vēdera uzpūšanās)
- Sausa āda
- Nātrene (urtikārija)
- Locītavu sāpes (artralģija)
- Sāpes rokās, kājās vai mugurā
- Nogurums

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cerdelga

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, apvāka un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cerdelga satur

- Aktīvā viela ir eliglustats (tartrāta veidā). Katra kapsula satur 84 mg eliglustata.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulā: mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktā „Cerdelga satur laktozi”), hipromeloze un glicerīna dibehenāts.
 - Kapsulas apvalkā: želatīns, kālija alumīnija silikāts (E555), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un indigoīns (E132).
 - Apdrukas tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols un koncentrēts amonjaka šķīdums.

Cerdelga ārējais izskats un iepakojums

Cerdelga kapsulām ir pārļu zili-zaļas krāsas necaurspīdīgs vāciņš un pārļu balts necaurspīdīgs korpus ar uzdruku melnā krāsā uz kapsulas „GZ02”.

Iepakojuma lielumi: 14 cietās kapsulas vienā blisterī, 56 cietās kapsulas 4 blisteros pa 14 kapsulām katrā vai 196 cietās kapsulas 14 blisteros pa 14 kapsulām katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgoti var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Genzyme Europe B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nīderlande

Ražotājs

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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
Genzyme Europe 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 AEBE
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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.