

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 21 mg cietās kapsulas

Cerdelga 84 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Cerdelga 21 mg cietā kapsula

Katra kapsula satur 21 mg eliglustata (*eliglustatum*) (tartrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra kapsula satur 27 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Cerdelga 84 mg cietā kapsula

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

Cerdelga 21 mg cietā kapsula

Kapsula ar pārļu baltu, necaurspīdīgu vāciņu un pārļu baltu, necaurspīdīgu korpusu ar melnu uzdruku uz kapsulas "GZ04". Kapsulas izmērs ir "4" (izmēri: 14 x 5 mm).

Cerdelga 84 mg cietā kapsula

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

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*).

Pediatriskā populācija (vecumā no 6 līdz < 18 gadiem) ar ķermeņa masu ≥ 15 kg

Cerdelga ir indicēts pediatriskiem pacientiem ar *GDI* vecumā no 6 gadiem un vecākiem un ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kuru stāvoklis, lietojot enzīmu aizstājterapiju (EAT), ir stabils un kuri ir CYP2D6 *PMs*, *IMs* vai *EMs*.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Pacientu atlase

Pirms Cerdelga terapijas sākuma jāveic pacientu CYP2D6 genotipēšana, lai noskaidrotu CYP2D6 metabolisma statusu.

Eliglustatu nedrīkst lietot pacienti ar CYP2D6 īpaši ātro metabolismu (*ultra-rapid metabolisers*, *URMs*) vai nenoteiktu metabolismu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā deva ir 84 mg eliglustata divreiz dienā CYP2D6 *IMs* un *EMs*.

Ieteicamā deva ir 84 mg eliglustata vienreiz dienā CYP2D6 *PMs*.

Pediatriskā populācija (vecumā no 6 līdz < 18 gadiem) ar ķermeņa masu ≥ 15 kg

1. tabula. Pediatriskā populācija (vecumā no 6 līdz < 18 gadiem) ar ķermeņa masu ≥ 15 kg

Ķermeņa masa	CYP2D6 <i>EMs</i> vai <i>IMs</i>	CYP2D6 <i>PMs</i>
≥ 50 kg	84 mg divas reizes dienā	84 mg vienu reizi dienā
No 25 līdz < 50 kg	84 mg divas reizes dienā	42 mg vienu reizi dienā
No 15 līdz < 25 kg	42 mg divas reizes dienā	21 mg vienu reizi dienā

Bērniem, kuri spēj norīt veselu kapsulu, Cerdelga jālieto iekšķīgi.

Izlaista deva

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

Gados vecāki cilvēki

Pieredze par gados vecāku pacientu ārstēšanu ar eliglustatu ir ierobežota. Dati liecina, ka deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

2. tabula. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

CYP2D6 metabolisms	Aknu darbības traucējumi	Inhibitori	Devas pielāgošana
<i>EM</i>	Viegli (A klase atbilstoši <i>Child-Pugh</i> klasifikācijai)	Tikai eliglustats	Deva nav jāpielāgo
	Vidēji smagi (B klase atbilstoši <i>Child-Pugh</i> klasifikācijai)	Tikai eliglustats	Nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu)
	Smagi (C klase atbilstoši <i>Child-Pugh</i> klasifikācijai)	Tikai eliglustats Eliglustats un+jebkāds CYP inhibitors	Kontrindicēta (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu)
	Viegli (A klase atbilstoši <i>Child-Pugh</i> klasifikācijai) vai vidēji smagi (B klase atbilstoši <i>Child-Pugh</i> klasifikācijai)	Eliglustats un+ stiprs vai mērens CYP2D6 inhibitors	Kontrindicēta (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu)
	Viegli (A klase atbilstoši <i>Child-Pugh</i> klasifikācijai)	Eliglustats un +vājš CYP2D6 inhibitors; vai stiprs, mērens vai vājš CYP3A inhibitors	Jāapsver devas lietošana vienu reizi dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)
<i>IM</i> vai <i>PM</i>	Jebkādi	N/P	Nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu)

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

3. tabula. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

CYP2D6 metabolisms	Nieru darbības traucējumi	Devas pielāgošana
<i>EM</i>	Viegli, vidēji vai smagi	Deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)
	Nieru slimība terminālā stadijā (NSTS)	Nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)
<i>IM</i> vai <i>PM</i>	Viegli, vidēji vai smagi vai NSTS	Nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Pediātriskā populācija (līdz < 6 gadu vecumam) ar ķermeņa masu < 15 kg

Dati par eliglustata drošumu un efektivitāti pediātriskiem pacientiem līdz 6 gadu vecumam ir ierobežoti. Dati par eliglustata lietošanu bērniem ar ķermeņa masu līdz 15 kg nav pieejami. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā.

Lietošanas veids

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

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

Kapsulas satura (eliglustata pulvera) iemaisīšana pārtikā vai dzērienos nav pētīta.

4.3. Kontrindikācijas

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

Cerdelga ir kontrindicēts pacientiem, kuri ir CYP2D6 *IMs* vai *EMs*, kuri lieto spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru vienlaicīgi ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru, un

pacienti, kuri ir CYP2D6 *PMs*, kuri lieto spēcīgu CYP3A inhibitoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Cerdelga ir kontrindicēts CYP2D6 *EMs* ar smagiem aknu darbības traucējumiem un CYP2D6 *EMs* ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kuri lieto spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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, kuri vienlaicīgi lieto citas zāles

Vienlaicīga eliglustata lietošana kopā ar CYP2D6 vai CYP3A4 inhibitoriem pacientiem ar CYP2D6 *EM* un viegliem aknu darbības traucējumiem var izraisīt turpmāku eliglustata koncentrācijas palielināšanos plazmā, ar efekta stiprumu atkarībā no inhibētā enzīma un inhibitora stipruma. CYP2D6 *EMs* ar viegliem aknu darbības traucējumiem, kuri lieto vāju CYP2D6 inhibitoru vai spēcīgu, vidēji spēcīgu vai vāju CYP3A inhibitoru, ieteicama devas lietošana vienu reizi dienā (piemēram, ja pacients lieto 84 mg eliglustata devu divas reizes dienā, deva jāpielāgo līdz 84 mg eliglustata vienu reizi dienā) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Dati par CYP2D6 *EMs*, *IMs* vai *PMs* ar NSTS un CYP2D6 *IMs* vai *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 kontrindicēts pacientiem ar CYP2D6 *IM* vai *EM*, kuri lieto spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru vienlaicīgi ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru, un pacientiem ar CYP2D6 *PM*, kuri lieto spēcīgu CYP3A inhibitoru (skatīt 4.3. apakšpunktu). Eliglustata lietošana šādos apstākļos izraisa ievērojami palielinātas eliglustata koncentrācijas plazmā.

CYP2D6 inhibitori pacientiem ar *IM* vai *EM*

Pēc atkārtotas eliglustata 84 mg devas lietošanas divas reizes dienā kopā ar atkārtotām stipra CYP2D6 inhibitora paroksetīna 30 mg devām vienu reizi dienā pacientiem, kuriem nav *PM*, eliglustata $C_{\max}$ un AUC_{0-12} pieauga attiecīgi 7,3 un 8,9 reizes. Pacientiem ar *EM* vai *IM* ieteicama eliglustata devas lietošana vienu reizi dienā, ja vienlaicīgi tiek lietots spēcīgs CYP2D6 inhibitors (piemēram, paroksetīns, fluoksetīns, hinidīns, bupropions).

Lietojot eliglustata 84 mg devu divas reizes dienā ne-*PM*s, 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 *IM*s un *EM*s, jāievēro piesardzība.

CYP2D6 inhibitori pacientiem ar *EM* un viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem
Skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu.

CYP2D6 inhibitori pacientiem ar *EM* un smagiem aknu darbības traucējumiem
Skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu.

CYP3A inhibitori pacientiem ar *IM* vai *EM*

Pēc atkārtotām 84 mg eliglustata divas reizes dienā devām ne-*PM*s vienlaicīga lietošana ar atkārtotām 400 mg ketokonazola, spēcīga CYP3A inhibitora, devām vienu reizi 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, itraconazolam, kobicistatam, indinavīram, lopinavīram, ritonavīram, sahinavīram, telaprevīram, tipranavīram, posakonazolam, vorikonazolam, telitromicīnam, konivaptānam, boceprevīram). Lietojot spēcīgus CYP3A inhibitorus, *IM*s un *EM*s jāievēro piesardzība.

Lietojot eliglustata devu 84 mg divas reizes dienā ne-*PM*s, 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, *IM*s un *EM*s jāievēro piesardzība.

CYP3A inhibitori pacientiem ar *EM* un viegliem aknu darbības traucējumiem
Skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu.

CYP3A inhibitori pacientiem ar *EM* un vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem
Skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu.

CYP3A inhibitori pacientiem ar *PM*

Lietojot eliglustata 84 mg devu vienu reizi dienā *PM*s, paredzams, ka vienlaicīga spēcīgu CYP3A inhibitoru (piemēram, ketokonazola, klaritromicīna, itraconazola, 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 *PM*s ir kontrindicēta.

Lietojot eliglustata 84 mg devu vienu reizi 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 lieto vienlaicīgi ar CYP3A inhibitoriem

Pacientiem ar IM vai EM

Lietojot eliglustata devu 84 mg divas reizes 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 divas reizes dienā devām *ne-PMs* vienlaicīga atkārtotu 600 mg rifampicīna (spēcīgs CYP3A inducētājs, kā arī noplūdes transportētājs P-gp) vienu reizi dienā devu lietošana izraisīja aptuveni 85% eliglustata iedarbības samazinājumu. Pēc atkārtotām 84 mg eliglustata devām divas reizes dienā *PMs* vienlaicīga atkārtotu 600 mg rifampicīna devu vienu reizi 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 divas reizes 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 divas reizes 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 (tricikliskie 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/ metabolīti izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par 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 var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus pacientiem, kuriem pēc tā lietošanas rodas reibonis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība, lietojot eliglustatu, ir dispepsija, kas novērota aptuveni 6% pacientu apvienotos klīnisko pētījumu datos par pieaugušajiem un 10,5% pediatriko pacientu pētījumā ELIKIDS (abās kohortās). Klīniskās izstrādes programmā novērotais eliglustata drošuma profils pediatrikiem pacientiem kopumā bija saskanīgs ar pierādīto tā drošuma profilu pieaugušajiem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības iedalītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma ([ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$); retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$); reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$)]). Nevēlamās blakusparādības, par kurām ilgtermiņa klīniskā pētījuma datos ziņots vismaz 4 pacientiem, norādītas 4. tabulā. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas nopietnības samazināšanās secībā.

4. 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, klepus
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 ievadīšanas vietā	Nogurums

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

Pediatrikā populācija

Pediatrikā pētījuma ELIKIDS 1. kohortā (eliglustata monoterapija) biežākās nevēlamās blakusparādības bija dispepsija (9,8%) un ādas sausums (3,6%). 2. kohortā (eliglustata/imiglicerāzes kombinētā terapija) biežākās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes, dispepsija, gastrīts un nespēks (katra no blakusparādībām radās 16,7% (1/6) pacientu). Vismaz viena terapijas laikā radusies nevēlamā blakusparādība (TLRBP) bija 53 no 57 pētījumā iesaistītajiem pacientiem (93%),

48/51 pacientiem 1. kohortā), un būtiskas atšķirības atkarībā no vecuma grupas, dzimuma vai *GD* tipa netika novērotas. TLRBP dēļ terapija pavisam nebija jāpārtrauc nevienam pacientam.

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 eliglустatu. Turklāt klīniskajā pētījumā *GD1* pacientiem, kas tika stabilizēti ar enzīmu aizstājterapiju (*enzyme replacement therapy, ERT*) (t.i., kas jau bija sasnieguši terapeitiskos mērķus ar *ERT* pirms ārstēšanas ar eliglустatu uzsākšanas), plazmas GL-1 līmeņi bija normāli vairumam pacientu un samazinājās pēc ārstēšanas ar eliglустatu.

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*.

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

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

		Placebo (n=20) ^a	Eliglustats (n=20) ^a	Atšķirība (Eliglustats – 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 (sekundārais mērķa kritērijs)	(g/dl)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
	(mmol/l)	-0,34	0,43	0,76 [0,35; 1,17]	
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 = normas daudzkārtņis (*Multiples of Normal*), TI = ticamības intervāls.

^a Sākuma stāvoklī vidējie liesas tilpumi bija attiecīgi 12,5 un 13,9 *MN* placebo un eliglustata grupās, un vidējais aknu tilpums bija 1,4 *MN* abās grupās. Vidējie hemoglobīna līmenis bija attiecīgi 12,8 g/dl (7,954 mmol/l) un 12,1 g/dl (7,51 mmol/l), un trombocītu skaits bija attiecīgi 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 eliglustatu.

Atklātā ilgtermiņa ārstēšanas periodā ar eliglustatu (paplašinājuma fāzē) visi pacienti ar aizpildītiem datiem, kas turpināja saņemt eliglustatu, visā pagarinājuma fāzes laikā uzrādīja turpmāku uzlabošanos. Pēc 18 mēnešus, 30 mēnešus un 4,5 gadus ilgas eliglustata lietošanas galveno mērķa kritēriju rezultāti (izmaiņas no sākuma stāvokļa) bija šādi: absolūtās hemoglobīna līmeņa izmaiņas 1,1 g/dl (1,03) [0,68 mmol/l (0,64); n=39], 1,4 g/dl (0,93) [0,87 mmol/l (0,58); n=35] un 1,4 g/dl (1,31) [0,87 mmol/l (0,81); n=12]; trombocītu skaita vidējais palielinājums (mm³) 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 GD1 pacientiem – 304 pētījums

304 pētījums bija vienas grupas, nemaskēts, daudzcentru pētījums par eliglustatu 26 pacientiem, no kuriem 19 pacienti pabeidza 4 gadu ilgu terapijas kursu. Piecpadsmit (79%) no šiem pacientiem saņēma devas palielinājumu līdz 84 mg eliglustata divas reizes dienā; 4 (21%) pacienti turpināja saņemt 42 mg devu divas reizes dienā.

Šajā pētījumā 18 pacienti pabeidza 8 gadus ilgu terapijas kursu. Viens no šiem 18 pacientiem (6%) saņēma turpmāku devas palielinājumu līdz 127 mg divas reizes dienā, 14 pacienti (78%) turpināja lietot eliglustata 84 mg devu divas reizes dienā, 3 pacienti (17%) turpināja saņemt 42 mg devu divas reizes dienā. 8. gadā efektivitātes mērķa kritērija novērtējums tika veikts 16 pacientiem.

Eliglustats uzrādīja orgānu tilpuma un hematoloģisko parametru ilgstošus uzlabojumus 8 gadu ārstēšanas periodā (skatīt 6. tabulu).

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

		N	Sākuma stāvokļa rādītājs (vidējais)	Izmaiņas no sākuma stāvokļa (vidējās)	Standartnovirze
Liesas tilpums (MN)		15	17,34	-67,9%	17,11
Hemoglobīna līmenis	(g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
	(mmol/l)		7,04	1,29	1,09
Aknu tilpums (MN)		15	1,60	-31,0%	13,51
Trombocītu skaits ($\times 10^9/l$)		16	67,53	109,8%	114,73

MN = normas daudzkārtis.

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

Pamatojoties uz apkopotajiem datiem par visām devām, kas tika pārbaudītas šajā pētījumā, eliglustats atbilda šajā pētījumā izvirzītajiem vismaz līdzvērtības kritērijiem ar imiglicerāzi, vērtējot pacienta stāvokļa stabilitātes saglabāšanos. Pēc 12 mēnešus ilgas ārstēšanas to pacientu procentuālais skaits, kas sasniedza primāro salikto mērķa kritēriju (sastāv no visiem četriem komponentiem, kas minēti 7. tabulā), bija 84,8% [95% ticamības intervāls: no 76,2% līdz 91,3%] eliglustata grupā, salīdzinot ar 93,6% [95% ticamības intervāls: no 82,5% no 98,7%] imiglicerāzes grupā. No pacientiem, kas nerasniedza atsevišķu komponentu stabilitātes kritērijus, 12 no 15 pacientiem eliglustata grupā un 3 no 3 pacientiem imiglicerāzes grupā palika GDI terapeitisko mērķu ietvaros.

Starp grupām nebija klīniski nozīmīgu atšķirību nevienā no četriem atsevišķajiem slimības raksturlielumiem (skatīt 7. tabulu).

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

		Imiglicerāze (N=47)** Vidējais [95% TI]	Eliglustats (N=99) Vidējais [95% TI]
Liesas tilpums			
Pacientu ar stabilu liesas tilpumu procentuālais skaits ^a		100%	95,8%
Procentuālās izmaiņas liesas tilpumā <i>MN</i> (%) [*]		-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Hemoglobīna līmenis			
Pacientu ar stabilu hemoglobīna līmeni procentuālais skaits ^a		100%	94,9%
Absolūtās hemoglobīna līmeņa izmaiņas	(g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
	(mmol/l)	0,024 [-0,099; 0,14]	-0,13 [-0,22; -0,043]
Aknu tilpums			
Pacientu ar stabilu aknu tilpumu procentuālais skaits ^a		93,6%	96,0%
Procentuālās izmaiņas aknu tilpumā <i>MN</i> (%)		3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Trombocītu skaits			
Pacientu ar stabilu trombocītu skaitu procentuālais skaits ^a		100%	92,9%
Procentuālās izmaiņas trombocītu skaitā (%)		2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = normas daudzkārtņis, *TI* = ticamības intervāls.

* Izslēdz pacientus ar pilnīgu splenektomiju.

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

^a Stabilitātes kritēriji pamatoti ar izmaiņām starp sākuma stāvokli un 12 mēnešiem: hemoglobīna līmeņa samazinājums līdz ≤ 1,5 g/dl (0,93 mmol/l), trombocītu skaita samazinājums par ≤ 25%, aknu tilpuma palielinājums par ≤ 20% un liesas tilpuma palielinājums par ≤ 25%.

Visu pacientu skaits (N) = protokolam atbilstošā populācija.

Atklātā ilgtermiņa ārstēšanas periodā ar eliglustatu (pagarinājuma fāzē) to pacientu procentuālais skaits, par kuriem bija pilnīgi dati un kas atbilda saliktajam stabilitātes mērķa kritērijam, pēc 2 gadiem bija 84,6% (n=136), pēc 3 gadiem – 84,4% (n=109) un pēc 4 gadiem – 91,1% (n=45). Lielākā daļa zāļu lietošanas pārtraukšanas gadījumu pagarinājuma fāzē bija saistīti ar pāreju uz komerciālām zālēm, sākot no 3. gada. Atsevišķie liesas tilpuma, aknu tilpuma, hemoglobīna līmeņa un trombocītu skaita slimības raksturlielumi 4 gadu laikā saglabājās stabili (skatīt 8. tabulu).

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

		2. gads		3. gads		4. gads	
		Imiglicerāze /eliglustats Vidējais [95% TI]	Eliglustats ^b Vidējais [95% TI]	Imiglicerāze /eliglustats ^a Vidējais [95% TI]	Eliglustats ^b Vidējais [95% TI]	Imiglicerāze /eliglustats ^a Vidējais [95% TI]	Eliglustats ^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]
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]
	(mmol/l)	0,021 [-0,19; 0,24]	-0,077 [-0,16; 0,025]	0,23 [-0,006; 0,46]	-0,064 [-0,17; 0,043]	0,24 [-1,01; 1,48]	0,18 [0,0374; 0,33]
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							
Pacienti, kuru stāvoklis, lietojot eliglustatu, ir stabils (%)		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 = normas daudzkārtis, *TI* = ticamības intervāls.

^{*} Izslēdz pacientus ar pilnīgu splenektomiju.

^a Imiglicerāze/eliglustats – sākotnēji randomizēti nonāca imiglicerāzes grupā.

^b Eliglustats – sākotnēji randomizēti ārstēšanai ar eliglustatu.

Klīniskā pieredze par pacientiem ar CYP2D6 *PM* vai *URM*

Pieredze, lietojot eliglustatu pacientiem ar *PM* vai *URM*, ir ierobežota. Trīs klīnisko pētījumu primārās analīzes periodos ar eliglustatu tika ārstēti pavisam 5 *PM*s un 5 *URM*s. Visi *PM*s saņēma 42 mg eliglustata divas reizes dienā, un četriem no tiem (80%) bija atbilstoša klīniskā atbildes reakcija. Lielākā daļa *URM*s (80%) saņēma devas palielinājumu līdz 127 mg eliglustata divas reizes dienā, no kuriem visiem bija atbilstoša klīniskā atbildes reakcija. Vienam *URM*, kurš saņēma 84 mg devu divas reizes dienā, nebija atbilstošas atbildes reakcijas.

Sagaidāms, ka 84 mg eliglustata vienu reizi dienā paredzamā iedarbība pacientiem, kas ir *PM*s, būs līdzīga iedarbībai, kāda novērota divas reizes dienā lietotas eliglustata 84 mg devas gadījumā

pacienti ar CYP2D6 *IM*. Pacienti, kas ir *URMs*, var nesasnīgt atbilstošu koncentrāciju, lai panāktu terapeitisko efektu. Ieteikumus par dozēšanu pacientiem ar *URM* sniegt nav iespējams.

Ietekme uz skeleta patoloģiju

Pēc 9 mēnešus 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 eliglustatu ārstētiem pacientiem (n=19) salīdzinājumā ar nekādām izmaiņām pacientiem, kuri saņēma placebo (n=20). Pieci ar eliglustatu ārstēti pacienti (26%) sasniedza samazinājumu par vismaz 2 punktiem *BMB* indeksā.

Pēc 18 un 30 mēnešus ilgas ārstēšanas pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti ārstēšanai ar eliglustatu, *BMB* indekss bija samazinājies par vidēji attiecīgi 2,2 punktiem (n=18) un 2,7 punktiem (n=15) salīdzinājumā ar vidējo samazinājumu par 1 punktu (n=20) un 0,8 punktiem (n=16) tiem, kas sākotnēji bija randomizēti placebo saņemšanai.

Pēc 18 mēnešus ilgas ārstēšanas ar eliglustatu nemaskētā pagarinājuma fāzē vidējais (SN) 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 mēnešus un 4,5 gadus ilgas ārstēšanas T-indekss turpināja pieaugt līdz attiecīgi -0,722 (1,1250) (n=27) un -0,533 (0,8031) (n=9).

Pētījuma 304 rezultāti liecina, ka skeleta uzlabojumi saglabājas vai turpina uzlaboties vismaz 8 gadus ilgas ārstēšanas laikā ar eliglustatu.

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

Elektrokardiogrāfiskā izvērtēšana

Netika novērots klīniski nozīmīgs eliglustata QTc pagarināšanas 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 veselīgiem 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 sirdsdarbību, ar koncentrāciju saistītie palielinājumi tika novēroti placebo koriģētam izmaiņām no sākuma stāvokļa PR, QRS un QTc intervālos. Pamatojoties uz FK/FD modelēšanu, paredzams, ka eliglustata koncentrācijas plazmā, kas 11 reizes pārsniedz cilvēka iepriekš noteikto 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 dos 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

Pediātriskie pacienti (vecumā no 2 līdz < 18 gadiem)

Pētījums EFC13738 (ELIKIDS) ir vēl arvien notiekošs, nemaskēts, divu kohortu, daudzcentru, 3. fāzes pētījums par eliglustata drošumu un farmakokinētiku (FK), lietojot to monoterapijā (1. kohorta) vai kombinācijā ar imiglicerāzi (2. kohorta) pediātriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz mazāk nekā 18 gadiem ar *GDI* vai *GD3*. 1. kohortā tika iesaistīti pacienti ar *GDI* vai *GD3*, kuri enzīmu aizstājterapiju (EAT) bija saņēmuši vismaz 24 mēnešus, kuriem bija sasniegti iepriekš definētie terapijas mērķi attiecībā uz hemoglobīna līmeni (vecumā no 2 līdz < 12 gadiem: $\geq 11,0$ g/dl

(6,827 mmol/l); vecumā no 12 līdz <18 gadiem: $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l) sievietēm un $\geq 12,0$ g/dl (7,452 mmol/l) vīriešiem), trombocītu skaitu ($\geq 100\,000/\text{mm}^3$), liesas tilpumu (normas daudzkārtis (*MN*) ir < 10,0) un aknu tilpumu (*MN* ir < 1,5) un kuriem nebija ar Gošē slimību saistītas plaušu slimības, smagas kaulu slimības vai noturīgas trombocitopēnijas. 2. kohortā tika iesaistīti pacienti ar *GD1* vai *GD3*, kuriem, neraugoties uz ≥ 36 mēnešus ilgu EAT, bija vismaz viena smaga Gošē slimības klīniskā izpausme (piemēram, plaušu slimība, simptomātiska kaulu slimība vai noturīga trombocitopēnija).

1. kohortu veidoja 51 pacients ($n=46$ ar *GD1* un $n=5$ ar *GD3*), bet 2. kohortu – 6 pacienti ($n=3$ ar *GD1* un $n=3$ ar *GD3*). Pacienti eluglistatu lietoja devās, kas atbilda paredzētajam CYP2D6 fenotipam (*EM*, *IM*, *PM*) un ķermeņa masas grupai, un devu varēja palielināt, ja pacientam bija lielāka ķermeņa masa vai mazāka FK ekspozīcija (pamatojoties uz FK analīzes rezultātiem atsevišķiem pacientiem vai pacientu apakšgrupām). Pētījumā netika iesaistīts nevienš pacients, kuram pirms terapijas ķermeņa masa bija mazāka par 15 kg. 52 nedēļu laikā deva vismaz vienu reizi tika palielināta 28 pacientiem (49,2%).

Šajā pētījumā novērotais eliglustata drošuma profils atbilst tā drošuma profilam, kāds novērots starp pieaugušajiem, un jaunas nevēlamas blakusparādības netika atklātas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji 1. kohortā bija hemoglobīna līmeņa (g/dl), trombocītu (%), liesas tilpuma (%) un aknu tilpuma (%) izmaiņas no terapijas sākuma līdz 52. nedēļai (primārās analīzes periodā). Vairumam pētījuma dalībnieku (96%), kas saņēma eliglustata monoterapiju, ar Gošē slimību saistītie klīniskie raksturlielumi (9. tabula) vēl arvien atbilda iepriekš definētajiem terapijas mērķiem pētījuma sākumā. Diviem no trīs eliglustata monoterapijas grupas dalībniekiem līdz 6 gadu vecumam eliglustats tika aizstāts ar imiglicerāzi.

1. kohortā 47 no 51 pacienta turpināja lietot eliglustata monoterapiju līdz 52. nedēļai.

Četriem pacientiem ($n=2$ ar *GD1*, $n=2$ ar *GD3*) eliglustats bija jāaizstāj ar imiglicerāzi, jo pastiprinājās ar Gošē slimību saistītie klīniskie raksturlielumi. Viens no 4 pacientiem (ar *GD3*) pārtrauca dalību pētījumā, bet 3 no 4 pacientiem tika sāкта ārkārtas terapija. Bez tam viens no 3 pacientiem (ar *GD1*), kuriem tika sāкта ārkārtas terapija, no pētījuma izstājās primārās analīzes periodā.

To piecu pacientu grupā ar *GD3*, kuri saņēma eliglustata monoterapiju, viens pacients dalību pētījumā pārtrauca COVID-19 dēļ, bet 2 pacienti atbilda ārkārtas terapijas kritērijiem; viens no ārkārtas terapijas kritērijiem atbilstošajiem pacientiem pārtrauca dalību pētījumā, bet otrs pabeidza pacientu palīdzības programmu (PAP), lietojot ārkārtas terapiju, kā aprakstīts iepriekš. Dati par eliglustata monoterapijas efektivitāti starp pediatriem pacientiem līdz 6 gadu vecumam ($n=3$) un pacientiem ar *GD3* ($n=5$) ir ierobežoti; klīniski būtiskus secinājumus izdarīt nav iespējams.

2. kohortas pacientiem galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais skaits, kuriem pēc 52 nedēļas ilgas terapijas bija samazinājušās smagās izpausmes, kuru dēļ pacients bija piemērots iekļaušanai 2. kohortā. Vērtējot kombinētās terapijas efektivitāti, atbilstību galvenajam mērķa kritērijam nesasniedza 4 no 6 pacientiem; secinājumus par kombinētās terapijas lietošanu pediatrikā populācijā izdarīt nav iespējams.

9. tabula. Pārmaiņas laikā no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai (primārās analīzes periodā) starp pacientiem ar GD, kuri pētījumā EFC13738 saņēma eliglustata monoterapiju (1. kohorta)

Vecums (gadi) [n]	Ar Gošē slimību saistītie klīniskie raksturlielumi	Vidējā vērtība (SN) pētījuma sākumā	Vidējā vērtība (SN) 52. nedēļā	Vidējās izmaiņas (SN)
No 2 līdz < 6 [n = 3]	Hemoglobīna līmenis (g/dl) (mmol/l)	12,25 (0,76) 7,61 (0,47)	11,93 (0,60) 7,41 (0,37)	-0,32 g/dl (0,20) -0,25 mmol/l (0,01)
<i>GD1</i> : n = 2 <i>GD3</i> : n = 1	Trombocītu skaits ($\times 10^9/l$)	261,50 (59,33)	229,33 (90,97)	-12,19% (26,05)
	Liesas tilpums (<i>MN</i>)	3,84 (1,37)	5,61 (2,56)	42,12% (16,64)
	Aknu tilpums (<i>MN</i>)	1,22 (0,27)	1,43 (0,02)	21,23% (26,97)
No 6 līdz < 12 [n = 15]	Hemoglobīna līmenis (g/dl) (mmol/l)	13,70 (1,17) 8,51 (0,73)	13,21 (1,22) 8,2 (0,76)	-0,49 g/dl (1,17) -0,3 mmol/l (0,73)
<i>GD1</i> : n = 14 <i>GD3</i> : n = 1	Trombocītu skaits ($\times 10^9/l$)	216,40 (51,80)	231,73 (71,62)	7,25% (20,50)
	Liesas tilpums (<i>MN</i>)	3,01 (0,86)	2,93 (0,82)	0,11% (19,52)
	Aknu tilpums (<i>MN</i>)	1,02 (0,20)	1,03 (0,16)	2,22% (13,86)
No 12 līdz < 18 [n = 33]	Hemoglobīna līmenis (g/dl) (mmol/l)	13,75 (0,97) 8,54 (0,60)	13,37 (1,20) 8,3 (0,75)	-0,38 g/dl (1,01) -0,24 mmol/l (0,63)
<i>GD1</i> : n = 30 <i>GD3</i> : n = 3	Trombocītu skaits ($\times 10^9/l$)	210,64 (49,73)	177,11 (50,92)	-14,36% (20,67)
	Liesas tilpums (<i>MN</i>)	3,48 (1,78)	3,41 (1,65)	1,79% (26,11)
	Aknu tilpums (<i>MN</i>)	0,93 (0,16)	0,92 (0,18)	-1,47% (10,39)

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt eliglustata pētījumu rezultātus par lietošanu visās pediatrikās populācijas apakšgrupās 2. tipa Gošē slimības ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Laika mediāna, lai sasniegtu maksimālās koncentrācijas plazmā, ir no 1,5 līdz 6 stundām pēc dozēšanas, ar zemu iekšķīgu biopieejamību (< 5%) ievērojamā pirmā loka metabolisma dēļ. Eliglustats ir noplūdes transportētāja P-gp substrāts. Pārtikai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz eliglustata farmakokinētiku. Pēc atkārtotām eliglustata devām 84 mg divas reizes dienā ne-*PMs* un vienu reizi dienā *PMs* līdzsvara 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-benzodiodoksāna 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 fecēm (51,4%), galvenokārt metabolītu veidā. Pēc intravenozas ievadīšanas eliglustata kopējais organisma klīrenss

bija 86 l/h. Pēc atkārtotām eliglustata iekšķīgi lietotām 84 mg devām divas reizes dienā eliglustata eliminācijas pusperiods pacientiem, kuriem nav *PM*, ir aptuveni 4-7 stundas un pacientiem ar *PM* - 9 stundas.

Raksturojumi specifiskās grupās

CYP2D6 fenotips

Populācijas farmakokinētiskā analīze norāda, 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.

Pediatriskā populācija

Pediatriskiem pacientiem, kuriem eliglustats tika dozēts atbilstoši ķermeņa masas grupām (skatīt 4.2. apakšpunktu), novērotā ekspozīcija līdzsvara stāvoklī (C_{max} un AUC) bija līdzīga un atradās pieaugušiem pacientiem novērotajā intervālā.

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 attiecīgi 1,2 un 1,2 reizes lielāks pacientiem ar CYP2D6 *EM* un viegliem aknu darbības traucējumiem un 2,8 un 5,2 reizes lielāks pacientiem ar CYP2D6 *EM* un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem ar CYP2D6 *EM* un normālu aknu darbību.

Paredzams, ka pēc atkārtotas eliglustata 84 mg devas lietošanas divas reizes dienā, C_{max} un AUC₀₋₁₂ pacientiem ar CYP2D6 *EM* un viegliem aknu darbības traucējumiem būs 2,4 un 2,9 reizes lielāks, bet pacientiem ar *EM* un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem 6,4 un 8,9 reizes lielāks nekā pacientiem ar CYP2D6 *EM* un normālu aknu darbību.

Paredzams, ka pēc atkārtotas eliglustata 84 mg devas lietošanas vienu reizi dienā, C_{max} un AUC₀₋₁₂ pacientiem ar CYP2D6 *EM* un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem būs 3,1 un 3,2 reizes lielāks nekā pacientiem ar CYP2D6 *EM* un normālu aknu darbību, kuri lieto eliglustata 84 mg devu divas reizes dienā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar CYP2D6 *IM* vai *PM* un viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem FK ekspozīciju līdzsvara stāvoklī paredzēt nav iespējams, jo dati par vienas devas lietošanu ir ierobežoti vai nav pieejami. Smagu aknu darbības traucējumu ietekme personām ar jebkādu CYP2D6 fenotipu nav pētīta (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 pacientiem ar CYP2D6 *EM* un smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar CYP2D6 *EM* un normālu nieru darbību bija līdzīgi.

Dati par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS) un pacientiem ar CYP2D6 *IM* vai *PM* un smagiem nieru darbības traucējumiem bija ierobežoti vai nebija pieejami (skatīt 4.2. 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 centrālo nervu sistēmu (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 iepriekš noteiktā $C_{\max}$; nātrija jonu kanālu pastarpināta ietekme *ex-vivo* elektrofizioloģijas pētījumā suņu Purkinjē šķiedrās (2 reizes pārsniedza cilvēkiem iepriekš noteikto nesaistītas plazmas $C_{\max}$); un palielinājumus QRS un PR intervālos suņu telemetrijas un sirds vadīšanas pētījumos suņiem, kas saņēma anestēziju, ar ietekmi, kas novērojama koncentrācijās, kas 14 reizes pārsniedza cilvēkiem iepriekš noteikto kopējo plazmas $C_{\max}$ vai 2 reizes pārsniedza cilvēkiem iepriekš noteikto nesaistītās 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 iepriekš noteiktā kopējā eliglustata koncentrācija plazmā cilvēkiem, vai mazāka par 1 reizi, izmantojot iedarbību uz nesaistītu plazmu.

Pieaugušiem žurku tēviņiem netika novērota ietekme uz spermas raksturlielumiem sistēmiski netoksiskās devās. Atgriezeniska spermatogēnēzes nomākšana tika novērota žurkām 10 reizes lielākā iedarbībā nekā cilvēkiem iepriekš noteiktā, 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 iepriekš noteiktā, pamatojoties uz AUC.

Žurkām tika novērota eliglustata un tā metabolītu placentas šķērsošana. Divas 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 mazuliem, norādot uz eliglustata un/vai ar to saistīto materiālu izdalīšanos pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Laktozes monohidrāts
Hipromeloze 15 mPa S, 2910
Glicerīna dibehenāts

Kapsulas apvalks

21 mg cietā kapsula
Želatīns (E441)
Kālija alumīnija silikāts (E555)
Titāna dioksīds (E171)

84 mg cietā kapsula
Želatīns

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

Apdrukātas tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols (E1520)
Amonjaka šķīdums, koncentrēts (E527)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Cerdelga 21 mg cietā kapsula

2 gadi

Cerdelga 84 mg cietā kapsula

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

Cerdelga 21 mg cietās kapsulas

Katrā blisterī ir 14 cietās kapsulas.

Katrs iepakojums satur 56 cietās kapsulas.

Iepakojuma lielums: 56 cietās kapsulas 4 blisteros - katrā pa 14 kapsulām.

Cerdelga 84 mg cietās kapsulas

Katrā blistera maciņā ir 14 cietās kapsulas.

Katrs iepakojums satur 14, 56 vai 196 cietās kapsulas.

Iepakojuma lielums: 14 cietās kapsulas 1 blistera maciņā, 56 cietās kapsulas 4 blistera maciņos – katrā pa 14 kapsulām vai 196 cietās kapsulas 14 blistera maciņos – katrā pa 14 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Cerdelga 21 mg cietās kapsulas

EU/1/14/974/004 - 56 kapsulas

Cerdelga 84 mg cietās kapsulas

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, 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. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Cerdelga 21 mg cietās kapsulas

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300 Francija

Cerdelga 84 mg cietās kapsulas

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

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.

Izglītojošā programma paredzēta, lai mazinātu specifisku drošuma risku.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Cerdelga nonāk tirdzniecībā, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varparakstīt Cerdelga, būtu pieejams/izsniegts ārstam paredzēts izglītojošs materiāls.

1. Ārstam paredzēts izglītojošs materiāls
 - Zāļu apraksts
 - Vadlīnijas parakstītājam
 - Pacienta karte

Parakstītāja vadlīnijām jāsaturs šādi galvenie punkti:

- Cerdelga ir paredzēta ilgtermiņa ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību (GD1). Cerdelga ir indicēts arī pediatriskiem pacientiem ar GD1 vecumā no 6 gadiem un vecākiem un ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kuru stāvoklis, lietojot enzīmu aizstājterapiju (EAT), ir stabils un kuriem ir CYP2D6 vājšais metabolisms (*PM*), vidēji spēcīgais metabolisms (*IM*) vai ekstensīvais metabolisms (*EM*).
- Pirms ārstēšanas ar Cerdelga uzsākšanas pacientiem jānosaka CYP2D6 genotips, lai noteiktu CYP2D6 metabolisma statusu. Cerdelga ir paredzēts pacientiem ar CYP2D6 *PM*, *IM* vai *EM*.
- Pieaugušiem pacientiem - ieteicamā deva pacientiem ar CYP2D6 *IM* vai *EM* ir 84 mg eliglustata divas reizes dienā. Ieteicamā deva pacientiem ar CYP2D6 *PM* ir 84 mg eliglustata vienu reizi dienā.
- Pediatriskiem pacientiem - ieteicamā dozēšanas shēma pacientiem ar CYP2D6 *IM*, *EM* vai *PM* ir norādīta turpmāk:

Ķermeņa masa	CYP2D6 <i>EM</i> vai <i>IM</i>	CYP2D6 <i>PM</i>
≥ 50 kg	84 mg divas reizes dienā	84 mg vienu reizi dienā
No 25 līdz < 50 kg	84 mg divas reizes dienā	42 mg vienu reizi dienā
No ≥ 15 līdz < 25 kg	42 mg divas reizes dienā	21 mg vienu reizi dienā

- Pacienti jāinformē, ka jāizvairās no greipfrūtu vai to sulas lietošanas.
- Eliglustats ir kontrindicēts pacientiem ar CYP2D6 *IM* vai *EM*, kuri vienlaicīgi ar spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru lieto spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru. Eliglustats ir kontrindicēts arī pacientiem ar CYP2D6 *PM*, 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 pacientiem ar CYP2D6 *IM* vai *EM* vienlaicīgi tiek lietots spēcīgs CYP2D6 inhibitors, jāapsver eliglustata devas lietošana vienu reizi dienā.
- Jāievēro piesardzība, vidēji spēcīgus CYP2D6 inhibitorus lietojot pacientiem ar CYP2D6 *IM* vai *EM*. Jāievēro piesardzība, pacientiem ar CYP2D6 *IM* vai *EM* lietojot spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A inhibitorus. Jāievēro piesardzība, pacientiem ar CYP2D6 *PM* lietojot vājus CYP3A inhibitorus.

- Cerdelga ir kontrindicēts pacientiem ar CYP2D6 *EM* un smagiem aknu darbības traucējumiem. Cerdelga ir kontrindicēts pacientiem ar CYP2D6 *EM* un viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kas lieto spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru.
- Pacientiem ar CYP2D6 *EM* un viegliem aknu darbības traucējumiem, kas lieto vāju CYP2D6 inhibitoru vai spēcīgu, vidēji spēcīgu vai vāju CYP3A inhibitoru, ieteicama eliglustata devas lietošana vienu reizi dienā.
- Cerdelga nav ieteicams pacientiem ar CYP2D6 *IM* vai *PM* un jebkādas pakāpes aknu darbības traucējumiem.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Cerdelga nonāk tirdzniecībā, visiem pacientiem/aprūpētājiem, kuri var lietot Cerdelga, ir pieejams/izsniegts informācijas komplekts pacientam.

2. Informācijas komplekts pacientam
 - Lietošanas instrukcija
 - Pacienta karte

Pacienta 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 samazināt eliglustata efektivitāti, vai paaugstināt eliglustata līmeni pacienta asinīs.

Informācija pacientam/aprūpētājam:

- Pirms sākat 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 eliglustata ilgtermiņa drošumu pacientiem, kam parakstīts eliglustats, RAĪ jāizveido Gošē starptautiskās sadarbības grupas (<i>International Collaborative Gaucher Group - ICGG</i>) Gošē reģistra apakšreģistrs, lai savāktu drošuma datus atbilstoši saskaņotam protokolam.	2025. gada 3. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cerdelga 21 mg cietās kapsulas
eliglustatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 21 mg eliglustata (tartrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

56 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

Skenējiet QR kodu vai apmeklējiet <https://cerdelga.info.sanofi>

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/974/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cerdelga 21 mg

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

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. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

14 cietās kapsulas
56 cietās kapsulas
196 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

Skenējiet QR kodu vai apmeklējiet <https://cerdelga.info.sanofi>

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

Sanofi 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 84 mg

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. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 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 84 mg

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 21 mg cietās kapsulas
elighustatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sanofi B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS/MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cerdelga 84 mg cietās kapsulas
Eliglustatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Cerdelga 21 mg cietās kapsulas

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 1. tipa Gošē slimības ilgtermiņa ārstēšanai pieaugušiem pacientiem un bērniem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg.

Lietojot bērniem, Cerdelga ir paredzēts tiem bērniem, kuru slimība jau ir kontrolēta ar enzīmu aizstājterapiju. Pirms Cerdelga lietošanas sākuma ārsts ar vienkāršu laboratorisku izmeklējumu noskaidros, vai tā lietošana ir piemērota Jums vai Jūsu bērnam.

Gošē slimības 1. tips ir reta, iedzimta slimība, kurā organisms efektīvi nesašķel vielu, ko sauc par glikozilkeramīdu. Tā 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).

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 lietojat zāles, kas zināmas kā spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP2D6 inhibitori (piemēram, hinidīnu vai terbinafinu), kombinācijā ar

spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, eritromicīnu vai itrakonazolu). Šo zāļu kombinācija var kavēt 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 vājš 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 pavājināta aknu darbība;
- ja Jūs esat ekstensīvs metabolizētājs un Jums ir viegli vai vidēji stipri pavājināta aknu darbība, vienlaikus lietojot spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cerdelga lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- pašlaik tiek ārstēts vai gatavojaties 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 jebkādas citas sirds problēmas;
- Jūs lietojat pretaritmijas zāles (lieto, lai ārstētu neregulāru sirdsdarbību), piemēram, hinidīnu, amiodaronu vai sotalolu;
- Jūs esat ekstensīvs metabolizētājs un Jums ir vidēji stipri pavājināta aknu darbība;
- Jūs esat vidēji spēcīgs vai vājš metabolizētājs un Jums ir jebkādas pakāpes pavājināta aknu darbība;
- Jūs esat vidēji spēcīgs vai vājš metabolizētājs un Jums ir pavājināta nieru darbība;
- Jūs esat pacients ar nieru slimību beigu stadijā (*ESRD*).

Bērni un pusaudži

Cerdelga nav paredzēts lietošanai bērniem līdz 6 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu, kas ir mazāka par 15 kg.

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 vēža veidu 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 – **antihipersensīvs līdzeklis** (lieto, lai palielinātu asins plūsmu un samazinātu sirdsdarbības ātrumu),
- konivaptāns – **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 šāda veida zāļu 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 sirdsdarbības ātrumu**,
- 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, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pastāstiet to ārstam, kurš ar Jums pārrunās, vai Jūs varat lietot šīs zāles grūtniecības laikā. .

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 var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus pacientiem, kuriem pēc tā lietošanas rodas reibonis.

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.

Cerdelga ir pieejams 2 dažādu stiprumu kapsulās. Cietās kapsulas, kas satur 84 mg eliglustata ir zili zaļas un baltas, bet cietās kapsulas, kas satur 21 mg eliglustata ir pilnīgi baltas. Dodot šīs zāles bērnam, pārliecinieties, ka viņš saņem pareizo devu.

Bērniem, kuri spēj norīt veselu kapsulu, Cerdelga jālieto iekšķīgi.

Cerdelga cietās kapsulas katru dienu vienā un tajā pašā laikā ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Tās var lietot kopā ar pārtiku vai tukšā dūšā. Pacientiem, kuriem šīs zāles jālieto divas reizes dienā, viena deva jālieto no rīta, bet otra - pirms naktsmiera.

Cieto kapsulu pirms norīšanas nedrīkst atvērt, sasmalcināt, izšķīdināt vai sakošļāt. Ja nevarat kapsulu norīt veselu, pastāstiet par to savam ārstam.

Kapsulas satura (eliglustata pulvera) iemaisīšana pārtikā vai dzērienos nav pētīta.

Pieaugušajiem ieteicamā deva:

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.

Bērniem ieteicamā deva:

Bērnā lietotā šo zāļu deva ir atkarīga no ķermeņa masas un tā, cik ātri viņa ķermenī notiek šo zāļu metabolisms. Pirms ārstēšanas sākuma devu noteiks ārsts.

Ķermeņa masa	Ja Jūsu bērnam ir mērens vai intensīvs metabolisms	Ja Jūsu bērnam ir vājš metabolisms
50 kg vai vairāk	Viena 84 mg (zili zaļā un baltā) kapsula divas reizes dienā	Viena 84 mg (zili zaļā un baltā) kapsula vienu reizi dienā
No 25 kg līdz mazāk nekā 50 kg	Viena 84 mg (zili zaļā un baltā) kapsula divas reizes dienā	Divas 21 mg (baltās) kapsulas vienu reizi dienā
No 15 kg līdz mazāk nekā 25 kg	Divas 21 mg (baltās) kapsulas divas reizes dienā	Viena 21 mg (baltā) kapsula vienu reizi dienā

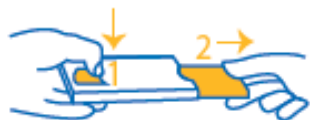
Turpiniet lietot Cerdelga katru dienu tik ilgi, cik ārsts Jums teicis.

Kā izņemt 21 mg cieto kapsulu

Ar īkšķi vai rādītājpirkstu pārplēsiert kapsulu klājošo foliju un izspiediet kapsulu.

Kā izvilkt 84 mg cieto kapsulu blisteri/maciņu 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, jautājiel 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
- Klepus
- Grēmas (dispepsija)
- Sāpes kuņģī (sāpes vēdera augšējā daļā)
- Caureja
- Slikta dūša
- Aizcietējums
- Sāpes vēderā
- 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/macīņa pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cerdelga satur

Aktīvā viela ir eliglustats (tartrāta veidā).

Cerdelga 21 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 21 mg eliglustata.

Citas sastāvdaļas:

- kapsulas saturā ir: mikrokristāliska celuloze (E460), laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktā "Cerdelga satur laktozi"), hipromeloze 15 mPa.S, 2910 un glicerīna dibehenāts;
- kapsulas apvalkā ir: želatīns (E441), kālija alumīnija silikāts (E555), titāna dioksīds (E171);
- apdrukas tintē ir: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520) un koncentrēts amonjaka šķīdums (E527).

Cerdelga 84 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 84 mg eliglustata.

Citas sastāvdaļas:

- kapsulas saturā ir: mikrokristāliskā celuloze (E460), laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktā „Cerdelga satur laktozi”), hipromeloze un glicerīna dibehenāts;
- kapsulas apvalkā ir: želatīns (E441), kālija alumīnija silikāts (E555), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un indigoīns (E132);
- apdrukas tintē ir: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520) un koncentrēts amonjaka šķīdums (E527).

Cerdelga ārējais izskats un iepakojums

Cerdelga 21 mg cietā kapsula

Cerdelga 21 mg cietajām kapsulām ir pārļu balts, necaurspīdīgs vāciņš un pārļu balts, necaurspīdīgs korpuss, ar melnu uzdruku uz kapsulas "GZ04".

Iepakojuma lielums: 56 cietās kapsulas 4 blisteros, kas katrs satur 14 kapsulas.

Cerdelga 84 mg cietā kapsula

Cerdelga 84 mg kapsulām ir pārļu zili-zaļas krāsas necaurspīdīgs vāciņš un pārļu balts, necaurspīdīgs korpuss ar melnu uzdruku uz kapsulas „GZ02”.

Iepakojuma lielumi: 14 cietās kapsulas vienā blistera macīņā, 56 cietās kapsulas 4 blistera macīņos pa 14 kapsulām katrā vai 196 cietās kapsulas 14 blistera macīņos pa 14 kapsulām katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

Ražotājs

Cerdelga 21 mg cietās kapsulas

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300
Francija

Cerdelga 84 mg cietās kapsulas

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

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

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 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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

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 ehf.
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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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