

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cerdelga 84 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 84,4 mg елиглулат (eliglustat) (като тартарат).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка капсула съдържа 106 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Капсула с перлено синьо-зелено непрозрачно капаче и перлено бяло непрозрачно тяло с отпечатан в черно надпис "GZ02" върху тялото на капсулата. Размерът на капсулата е "размер 2" (размери 18,0 x 6,4 mm).

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Cerdelga е показана за дългосрочно лечение на възрастни пациенти с болест на Gaucher тип 1 (GD1), които са CYP2D6 слаби метаболитатори (poor metabolisers, PMs), междинни метаболитатори (intermediate metabolisers, IMs) или екстензивни метаболитатори (extensive metabolisers, EMs).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Cerdelga трябва да се започва и наблюдава от лекар с опит в лечението на болестта на Gaucher .

#### Дозировка

Препоръчителната доза е 84 mg елиглулат два пъти дневно при CYP2D6 междинни метаболитатори (IMs) и екстензивни метаболитатори (EMs). Препоръчителната доза е 84 mg елиглулат веднъж дневно при CYP2D6 слаби метаболитатори (PMs). Ако бъде пропусната доза, предписаната доза трябва да се приеме в следващия планиран час; следващата доза не трябва да се удвоява.

Капсулите може да се приемат със или без храна. Консумацията на грейпфрут или сок от него трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

#### Специални популации

*CYP2D6 свръхбързи метаболитатори (URMs) и неопределени метаболитатори*

Cerdelga не трябва да се използва при пациенти, които са CYP2D6 свръхбързи (URMs) или

неопределени метаболитори (вж. точка 4.4).

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

При CYP2D6 екстензивни метаболитори (EMs) с тежко (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане приложението на Cerdelga е противопоказано (вж. точки 4.3 и 5.2).

При CYP2D6 екстензивни метаболитори (EMs) с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) не се препоръчва приложение на Cerdelga (вж. точки 4.4 и 5.2).

При CYP2D6 екстензивни метаболитори (EMs) с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) не се налага коригиране на дозата и препоръчителната доза е 84 mg елиглулат два пъти дневно.

При CYP2D6 междинни метаболитори (IMs) или слаби метаболитори (PMs) с всички степени на чернодробно увреждане не се препоръчва приложение на Cerdelga (вж. точки 4.4 и 5.2).

При CYP2D6 екстензивни метаболитори (EMs) с леко или умерено чернодробно увреждане, приемащи силен или умерен CYP2D6 инхибитор, приложението на Cerdelga е противопоказано (вж. точки 4.3 и 5.2).

При CYP2D6 екстензивни метаболитори (EMs) с леко чернодробно увреждане, приемащи слаб CYP2D6 инхибитор или силен, умерен или слаб CYP3A инхибитор трябва да се обмисли доза от 84 mg елиглулат веднъж дневно (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

При CYP2D6 екстензивни метаболитори (EMs) с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозата и препоръчителната доза е 84 mg елиглулат два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Cerdelga не се препоръчва при CYP2D6 EMs с терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ) (вж. точки 4.4 и 5.2).

При CYP2D6 междинни метаболитори (IMs) или слаби метаболитори (PMs) с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ) не се препоръчва приложение на Cerdelga (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Ограничен брой пациенти на възраст 65 и повече години са включвани в клинични изпитвания. Не са установени значими разлики в профилите на ефикасност и безопасност между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Cerdelga при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Cerdelga се приема перорално. Капсулите трябва да се поглъщат цели, за предпочитане с вода, като не трябва да се смачкват, разтварят в течност или отварят.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти, които са CYP2D6 междинни метаболитори (IMs) или екстензивни метаболитори (EMs), приемащи силен или умерен инхибитор на CYP2D6 едновременно със силен или умерен

инхибитор на CYP3A, и пациенти, които са CYP2D6 слаби метаболитори (PMs), приемащи силен инхибитор на CYP3A. Употребата на Cerdelga при такива условия води до значително повишаване на плазмените концентрации на елиглулат (вж. точки 4.4 и 4.5).

Поради значимо повишените плазмени концентрации на елиглулат, Cerdelga е противопоказан при CYP2D6 екстензивни метаболитори (EMs) с тежко чернодробно увреждане и при CYP2D6 екстензивни метаболитори (EMs) с леко или умерено чернодробно увреждане, приемащи силен или умерен CYP2D6 инхибитор (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Започване на лечение: CYP2D6 генотипиране

Преди започване на лечение със Cerdelga пациентите трябва да бъдат генотипирани за CYP2D6, за да се определи статусът на метаболизиране по отношение на CYP2D6 (вж. точка 4.2, Специални популации).

##### Взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

Cerdelga е противопоказана при пациенти, които са CYP2D6 междинни метаболитори (IMs) или екстензивни метаболитори (EMs), приемащи силен (напр. пароксетин, флуоксетин, хинидин) или умерен (напр. дулоксетин, тербинафин) инхибитор на CYP2D6 едновременно със силен (напр. кларитромицин, итраконазол) или умерен (напр. еритромицин, флуконазол) инхибитор на CYP3A, и при пациенти, които са CYP2D6 слаби метаболитори (PMs), приемащи силен инхибитор на CYP3A. При такива условия и двата основни пътя за метаболизъм на елиглулат се увреждат, като може да се прогнозира значително повишаване на плазмените концентрации на елиглулат (вж. точка 4.5). Въпреки че не е наблюдавано значимо нарастване на QTc при подробно QT изследване при здрави доброволци, въз основа на ФК/ФД моделиране, плазмени концентрации на елиглулат 11-пъти над предвидената  $C_{max}$  при хора се очаква да причинят леки повишения на PR, QRS и QTc интервалите (вж. точка 5.1, Електрокардиографска оценка).

За употребата на Cerdelga с един силен или умерен инхибитор на CYP2D6 или CYP3A вижте точка 4.5.

Употребата на Cerdelga със силни индуктори на CYP3A значително понижава експозицията на елиглулат, което може да намали терапевтичната ефективност на елиглулат; поради това едновременно приложение не се препоръчва (вж. точка 4.5).

##### Пациенти с предшестващи сърдечни състояния

Употребата на Cerdelga при пациенти с предшестващи сърдечни заболявания не е проучвана по време на клинични изпитвания. Тъй като се очаква елиглулат да причини леко повишаване на ЕКГ интервалите при значително повишени плазмени концентрации, употребата на Cerdelga трябва да се избягва при пациенти със сърдечно заболяване (застойна сърдечна недостатъчност, наскоро прекаран остър миокарден инфаркт, брадикардия, сърдечен блок, камерна аритмия), синдром на удължен QT, и в комбинация с антиаритмични лекарствени продукти от клас IA (напр. хинидин) и клас III (напр. амиодарон, соталол).

##### Пациенти с чернодробно увреждане

Има ограничени данни при CYP2D6 екстензивни метаболитори (EMs) с умерено чернодробно увреждане. Употребата на Cerdelga при тези пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 5.2).

Липсват или има ограничени данни при CYP2D6 междинни метаболитори (IMs) или слаби метаболитори (PMs) с всички степени на чернодробно увреждане. Употребата на Cerdelga при тези пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 5.2).

Съпътстващата употреба на Cerdelga с CYP2D6 или CYP3A4 инхибитори при CYP2D6 екстензивни метаболитори (EMs) с леко чернодробно увреждане може да доведе до допълнително увеличаване на плазмените концентрации на елиглулат, като степента на ефекта

зависи от инхибирания ензим и силата на инхибитора. При CYP2D6 екстензивни метаболитори (EMs) с леко чернодробно увреждане, приемащи слаб CYP2D6 инхибитор или силен, умерен или слаб CYP3A инхибитор, трябва да се обмисли доза от 84 mg елиглулат веднъж дневно (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Липсват или има ограничени данни при CYP2D6 екстензивни метаболитори (EMs), междинни метаболитори (IMs) или слаби метаболитори (PMs) с терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ) и при CYP2D6 междинни метаболитори (IMs) или слаби метаболитори (PMs) с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане. Употребата на Cerdelga при тези пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Мониторинг на клиничния отговор

При някои нелекувани преди това пациенти е наблюдавана редуция под 20% на обема на слезката (субоптимален отговор) след 9-месечно лечение (вж. точка 5.1). При тези пациенти трябва да се обмисли проследяване за по-нататъшно подобрене или алтернативна форма на терапия.

При пациенти със стабилизирано заболяване, превключени от ензим-заместваща терапия към елиглулат, трябва да се провежда проследяване за прогресия на болестта (например след 6 месеца и регулярно проследяване след това) за всички показатели на болестта, за да се оцени стабилизиране на заболяването. Възстановяване на ензим-заместващото лечение или алтернативна форма на терапия трябва да се обмисли при пациенти със субоптимален отговор.

#### Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Елиглулат се метаболизира основно от CYP2D6 и в по-малка степен от CYP3A4.

Едновременното приложение на вещества, които повлияват активността на CYP2D6 или CYP3A4, може да промени плазмените концентрации на елиглулат. Елиглулат е инхибитор на P-gp и CYP2D6 *in vitro*; едновременното приложение на елиглулат с вещества, които са субстрати на P-gp или CYP2D6, може да повиши плазмените концентрации на тези вещества.

Списъкът на веществата в точка 4.5 не е изчерпателен и предписващият се съветва да се консултира с Кратката характеристика на всички други лекарствени продукти за потенциални лекарствени взаимодействия с елиглулат.

#### Средства, които могат да увеличат експозицията на елиглулат

Cerdelga е противопоказана при пациенти, които са CYP2D6 междинни метаболитори (IMs) или екстензивни метаболитори (EMs), приемащи силен или умерен инхибитор на CYP2D6 едновременно със силен или умерен инхибитор на CYP3A, и при пациенти, които са CYP2D6 слаби метаболитори (PMs), приемащи силен инхибитор на CYP3A (вж. точка 4.3).

Употребата на Cerdelga при такива условия води до значително повишаване на плазмените концентрации на елиглулат.

#### *Инхибитори на CYP2D6*

#### При междинни (IMs) и екстензивни метаболитори (EMs):

След многократно приложение на 84 mg елиглулат два пъти дневно при пациенти, които не са слаби метаболитори (non-PMs), съпътстващото многократно приложение на пароксетин, силен инхибитор на CYP2D6, 30 mg един път дневно, е довело до 7,3- и 8,9-кратно повишаване съответно на  $C_{max}$  и  $AUC_{0-12}$  на елиглулат. Приложение на елиглулат в доза 84 mg веднъж дневно трябва да се обмисли при съпътстваща употреба на силен инхибитор на CYP2D6 (напр. пароксетин, флуоксетин, хинидин, бупропион) при междинни (IMs) и екстензивни

метаболизатори (EMs).

При прилагане на елиглулат в доза 84 mg два пъти дневно при пациенти, които не са слаби метаболизатори (non-PMs), се очаква съпътстващата употреба на умерени инхибитори на CYP2D6 (напр. дулоксетин, тербинафин, моклобемид, мирабегрон, цинакалцет, дронедарон) да повиши експозицията на елиглулат приблизително до 4 пъти. Трябва да се внимава при употреба на умерени инхибитори на CYP2D6 при междинни (IMs) и екстензивни метаболизатори (EMs).

*При екстензивни метаболизатори (EMs) с леко или умерено чернодробно увреждане: вижте точки 4.2, 4.3 и 4.4.*

*При екстензивни метаболизатори (EMs) с тежко чернодробно увреждане: вижте точки 4.2 и 4.3.*

### *Инхибитори на CYP3A*

#### *При междинни (IMs) и екстензивни метаболизатори (EMs):*

След многократно приложение на 84 mg елиглулат два пъти дневно при пациенти, които не са слаби метаболизатори (non-PMs), съпътстващото многократно приложение на кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A, 400 mg един път дневно, е довело до 3,8- и 4,3-кратно повишаване съответно на  $C_{max}$  и  $AUC_{0-12}$  на елиглулат; подобни ефекти би следвало да се очакват за други силни инхибитори на CYP3A (напр. кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, кобицистат, индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, типранавир, посаконазол, вориконазол, телитромицин, кониваптан, боцепревир). Трябва да се внимава при употреба на силни инхибитори на CYP3A при междинни (IMs) и екстензивни метаболизатори (EMs).

При прилагане на елиглулат в доза 84 mg два пъти дневно при пациенти, които не са слаби метаболизатори (non-PMs), се очаква съпътстващата употреба на умерени инхибитори на CYP3A (напр. еритромицин, ципрофлоксацин, флуконазол, дилтиазем, верапамил, апрепитант, атазанавир, дарунавир, фосампренавир, иматиниб, симетидин) да повиши експозицията на елиглулат приблизително до 3 пъти. Трябва да се внимава при употреба на умерени инхибитори на CYP3A при междинни (IMs) и екстензивни метаболизатори (EMs).

*При екстензивни метаболизатори (EMs) с леко чернодробно увреждане: вижте точки 4.2 и 4.4.*

*При екстензивни метаболизатори (EMs) с умерено или тежко чернодробно увреждане: вижте точки 4.2 и 4.3.*

#### *При слаби метаболизатори (PMs):*

При прилагане на елиглулат в доза 84 mg един път дневно при пациенти, които са слаби метаболизатори (PMs), се очаква съпътстващата употреба на силни инхибитори на CYP3A (напр. кетоконазол, кларитромицин, итраконазол, кобицистат, индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, типранавир, посаконазол, вориконазол, телитромицин, кониваптан, боцепревир) да увеличи  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  на елиглулат съответно 4.3 и 6.2 пъти. Употребата на силни инхибитори на CYP3A при слаби метаболизатори (PMs) е противопоказана.

При прилагане на елиглулат в доза 84 mg един път дневно при пациенти, които са слаби метаболизатори (PMs), се очаква съпътстващата употреба на умерени инхибитори на CYP3A (напр. еритромицин, ципрофлоксацин, флуконазол, дилтиазем, верапамил, апрепитант, атазанавир, дарунавир, фосампренавир, иматиниб, симетидин) да увеличи  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  на елиглулат съответно 2.4 и 3 пъти. Употребата на умерен инхибитор на CYP3A заедно с елиглулат не се препоръчва при слаби метаболизатори (PMs).

Трябва да се внимава при употреба на слаби инхибитори на CYP3A (напр. амлодипин, цилостазол, флувоксамин, хидрастис, изониазид, ранитидин, ранолазин) при слаби метаболизатори (PMs).

## *Инхибитори на CYP2D6, прилагани едновременно с инхибитори на CYP3A*

### При междинни (IMs) и екстензивни метаболизатори (EMs):

При прилагане на елиглулат в доза 84 mg два пъти дневно при пациенти, които не са слаби метаболизатори (non-PMs), се очаква съпътстващата употреба на силни или умерени инхибитори на CYP2D6 заедно със силни или умерени инхибитори на CYP3A да увеличи  $C_{max}$  и  $AUC_{0-12}$  на елиглулат съответно до 17 и 25 пъти. Употребата на силен или умерен инхибитор на CYP2D6 едновременно със силен или умерен инхибитор на CYP3A е противопоказана при междинни (IMs) и екстензивни метаболизатори (EMs).

Продуктите на грейпфрут съдържат един или повече компоненти, които инхибират CYP3A и могат да повишат плазмените концентрации на елиглулат. Консумацията на грейпфрут или сок от него трябва да се избягва.

### Продукти, които могат да намалят експозицията на елиглулат

#### *Силни индуктори на CYP3A*

След многократно приложение на 127 mg елиглулат два пъти дневно при пациенти, които не са слаби метаболизатори (non-PMs) съпътстващото многократно приложение на 600 mg рифампицин един път дневно (силен индуктор на CYP3A, както и на ефлуксияния транспортер P-gp), е довело до приблизително 85% намаляване на експозицията на елиглулат. След многократно приложение на елиглулат в доза 84 mg два пъти дневно при слаби метаболизатори (PMs) съпътстващото многократно приложение на 600 mg рифампицин един път дневно е довело до приблизително 95% намаление на експозицията на елиглулат. Употребата на силен индуктор на CYP3A (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин и жълт кантарион) заедно с елиглулат не се препоръчва при междинни (IMs), екстензивни (EMs) и слаби метаболизатори (PMs).

### Продукти, чиято експозиция може да се увеличи от елиглулат

#### *Субстрати на P-gp*

След единична доза 0,25 mg дигоксин, субстрат на P-gp, съпътстващото приложение на 127 mg елиглулат два пъти дневно е довело до 1,7- и 1,5-кратно повишаване съответно на  $C_{max}$  и  $AUC_{last}$  на дигоксин. Може да се наложи използването на по-ниски дози на вещества, които са субстрати на P-gp (напр. дигоксин, колхицин, дабигатран, фенитоин, правастатин).

#### *Субстрати на CYP2D6*

След единична доза 50 mg метопролол, субстрат на CYP2D6, съпътстващото многократно приложение на 127 mg елиглулат два пъти дневно е довело до 1,5- и 2,1-кратно повишаване съответно на  $C_{max}$  и  $AUC$  на метопролол. Може да се наложи използването на по-ниски дози на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2D6. Те включват определени антидепресанти (трициклични антидепресанти, напр. нортриптилин, амитриптилин, имипрамин и дезипрамин), фенотиазини, декстрометорфан и атомoksetин).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на елиглулат при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка се препоръчва да се избягва употребата на Cerdelga по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали елиглулат или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на елиглулат в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията със Cerdelga, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

### Фертилитет

Ефекти върху тестисите и обратимо инхибиране на сперматогенезата са наблюдавани при плъхове (вж. точка 5.3). Значимостта на тези находки за хората не е известна.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Cerdelga не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Повечето от нежеланите реакции са леки и преходни. Най-често съобщаваната нежелана реакция при Cerdelga е диспепсия, при приблизително 6% от пациентите. Около 2% от пациентите, получаващи Cerdelga в клинични изпитвания, са прекратили за постоянно лечението си поради някаква нежелана реакция.

Най-често съобщаваната сериозна нежелана реакция в клинични проучвания е синкоп (0,8%). Всички събития са свързани с предразполагащи рискови фактори и по характер са вазовагални. Нито едно от тези събития не е довело до прекратяване на участие в проучването.

### Таблично представяне на нежеланите реакции

Общият профил на нежеланите реакции на Cerdelga се базира на 1 400 пациентогодини експозиция на лечение и сборни резултати от периодите на първичния анализ и периодите на продължение на две основни проучвания фаза 3 (ENGAGE и ENCORE), едно 8-годишно дългосрочно проучване фаза 2 (проучване 304) и едно подкрепящо проучване фаза 3b (EDGE). В тези четири проучвания, общо 393 пациенти на възраст между 16 и 75 години са приемали елиглулат с медиана на продължителност 3,5 години (до 9,3 години).

Нежеланите реакции са подредени по системно-органен клас и честота ([много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ])). Всички нежелани реакции, съобщавани от  $> 2\%$  от пациентите, са представени в Таблица 1. При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени по ред на намаляваща сериозност.

**Таблица 1: Таблично представяне на нежеланите реакции**

Системо-органен клас	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие*, замаяност*
Сърдечни нарушения	Сърцебиене
Стомашно-чревни нарушения	Диспепсия, болка в горната част на корема*, диария*, гадене, запек, коремна болка*, гастроезофагеална рефлуксна болест, подуване на корема*, гастрит,
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора

Приложена е гранична стойност от  $> 2\%$ .

\* Честотата на нежеланата реакция е същата или по-висока при плацебо, отколкото при Cerdelga, в плацебо-контролираното основно проучване.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка



подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Най-високата плазмена концентрация на елиглулат, наблюдавана досега, е в проучване фаза 1 с единична доза и повишаване на дозата при здрави участници, където един от участниците е приел доза, еквивалентна на приблизително 21 пъти над препоръчаната доза за пациенти с GD1. По времето на най-високата плазмена концентрация (59 пъти по-висока спрямо нормалните терапевтични условия), участникът е имал замаяване, проявяващо се в нарушено равновесие, хипотония, брадикардия, гадене и повръщане.

В случай на остро предозиране, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и да му бъде осигурено симптоматично лечение и поддържащи грижи.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, различни продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, АТС код: A16AX10.

#### Механизъм на действие

Елиглулат е мощен и специфичен инхибитор на глюкозилцерамидсинтаза и действа като субстрат-редуцираща терапия (substrate reduction therapy, SRT) при GD1. SRT има за цел да намали скоростта на синтеза на основния субстрат глюкозилцерамид (GL-1), за да съответства на нарушената скорост на неговия катаболизъм при пациентите с GD1, като по този начин предотвратява натрупването на глюкозилцерамид и намалява клиничните прояви.

#### Фармакодинамични ефекти

В клинични изпитвания при нелекувани пациенти с GD1, плазмените нива на GL-1 са били повишени при повечето от тези пациенти като са се понижали при лечение със Cerdelga. В допълнение на това, в клинично изпитване при пациенти с GD1, стабилизирани на ензим-заместваща терапия (enzyme replacement therapy, ERT) (т.е. вече са постигнали терапевтичните цели с ERT преди да започнат лечение със Cerdelga), плазмените нива на GL-1 са били нормални при повечето пациенти и са се понижали при лечение със Cerdelga.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Препоръчителните схеми на дозиране на елиглулат (вж. точка 4.2) се базират на моделиране или на ФК/ФД данните от схемите с титриране на дозата, прилагани в клиничните проучвания за междинните (IMs) и екстензивните метаболитатори (EMs), или на физиологично основани ФК данни за слабите метаболитатори (PMs).

#### *Основно проучване на Cerdelga за лечение на нелекувани пациенти с GD1 – проучване 02507(ENGAGE)*

Проучване 02507 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово клинично проучване при 40 пациенти с GD1. В групата на Cerdelga 3 (15%) пациенти са получили начална доза 42 mg елиглулат два пъти дневно през 9-месечния период на основен анализ и 17 (85%) пациента са получили повишаване на дозата до 84 mg два пъти дневно на базата на минималната плазмена концентрация.

**Таблица 2: Промяна спрямо изходните стойности на Месец 9 (период на основен анализ) при нелекувани пациенти с GDI, получаващи лечение със Cerdelga в проучване 02507**

	Плацебо (n=20) <sup>a</sup>	Cerdelga (n=20) <sup>a</sup>	Разлика (Cerdelga – Плацебо) [95% CI]	p стойност <sup>b</sup>
Процентна промяна в обема на слезката MN (%) (първична крайна точка)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	<0,0001
Абсолютна промяна в нивото на хемоглобин (g/dl) (вторична крайна точка)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
Процентна промяна в обема на черния дроб MN (%) (вторична крайна точка)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Процентна промяна в броя на тромбоцитите (%) (вторична крайна точка)	-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	<0,0001

MN = пъти спрямо нормалната стойност, CI = доверителен интервал

<sup>a</sup> На изходното ниво средният обем на далака е бил 12,5 и 13,9 MN съответно в групата на плацебо и тази на Cerdelga, а средният обем на черния дроб - 1,4 MN и за двете групи. Средните нива на хемоглобин са били съответно 12,8 и 12,1 g/dl, а броят на тромбоцитите – съответно 78,5 и 75,1 x 10<sup>9</sup>/l.

<sup>b</sup> Изчисленията и p-стойностите са базирани на ANCOVA модел

\* Всички пациенти са преминали на лечение със Cerdelga след Месец 9.

По време на периода на откритото дългосрочно лечение със Cerdelga (фаза на разширение), всички пациенти с пълни данни, които са продължили да получават Cerdelga, са показали по-нататъшни подобрения през целия период на фазата на разширение. Резултатите (промяна спрямо изходната стойност) след 18 месеца, 30 месеца и 4,5 години експозиция на Cerdelga за следните крайни точки са: абсолютна промяна в нивото на хемоглобина (g/dl) 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35] и 1,4 (1,31) [n=12]; средно увеличение в броя на тромбоцитите (mm<sup>3</sup>) (58, 5%) (40,57%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35] и 86,8% (54,20%) [n=12]; средно намаление на обема на слезката (MN) 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32] и 65,6% (7,43%) [n=13]; средно намаление на обема на черния дроб (MN) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32] и 23,4% (10,59%) [n=13].

#### *Дългосрочни клинични резултати при нелекувани пациенти с GDI – проучване 304*

Проучване 304 е с едно рамо, открито, многоцентрово проучване със Cerdelga при 26 пациенти. Деветнайсет пациенти са завършили 4 години на лечение. Петнайсет (79%) от тези пациенти са получили повишаване на дозата до 84 mg елиглулат два пъти дневно; 4 (21%) са продължили да получават 42 mg два пъти дневно.

Осемнадесет пациенти са завършили 8 години на лечение. Един пациент (6%) е получил допълнително увеличение на дозата до 127 mg два пъти дневно. Четиринадесет пациенти (78%) са продължили на 84 mg Cerdelga два пъти дневно. Трина пациенти (17%) са продължили да получават 42 mg два пъти дневно. Шестнадесет пациенти имат оценка на крайната точка за ефикасност на 8-та година.

Cerdelga показва стабилни подобрения в обема на органите и хематологичните параметри през 8-годишния период на лечение (вж. Таблица 3).

**Таблица 3: Промяна спрямо изходните стойности до 8-та година в изпитване 304**

	N	Изходна стойност (средна)	Промяна спрямо изходната стойност (средна)	Стандартно отклонение
Обем на слезката (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Ниво на хемоглобина (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Обем на черния дроб (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Брой на тромбоцитите ( $\times 10^9/l$ )	16	67,53	109,8%	114,73

MN = пъти спрямо нормалната стойност

*Основно проучване на Cerdelga при пациенти с GD1, превключени от ERT – проучване 02607(ENCORE)*

Проучване 02607 е рандомизирано, открито, активно контролирано, неинфериорно, многоцентрово клинично проучване при 159 пациенти, стабилизирани преди това с ERT. В групата на Cerdelga 34 (32%) пациенти са получили повишаване на дозата до 84 mg елиглулат два пъти дневно и 51 (48%) - до 127 mg два пъти дневно през 12-месечния период на основен анализ, а 21 (20%) от пациентите са продължили да получават 42 mg два пъти дневно.

Въз основа на натрупаните данни за всички дози в това проучване Cerdelga постига критериите, поставени в това проучване, за доказване на еквивалентност спрямо Cerezyme (имиглуцераза) за поддържане на стабилността на пациента. След 12 месеца лечение, процентът пациенти, постигнали първичната съставна крайна точка (включваща всички четири компонента, посочени в Таблица 4) е бил 84,8% [95% доверителен интервал 76.2% - 91.3%] за групата на Cerdelga в сравнение с 93,6% [95% доверителен интервал 82.5% - 98.7 %] за групата на Cerezyme. От пациентите, които не са отговорили на критериите за стабилизиране по отношение на отделните компоненти, 12 от 15 пациента на Cerdelga и 3 от 3 пациенти на Cerezyme са останали в рамките на терапевтичните цели за GD1.

Няма клинично значими разлики между групите за всеки от четирите отделни параметъра на заболяването (вж. Таблица 4).

**Таблица 4: Промяна спрямо изходната стойност на Месец 12 (период на основен анализ) при пациенти с GD1, преминали на Cerdelga в проучване 02607**

	Cerezyme (N=47)** Средна стойност [95% CI]	Cerdelga (N=99) Средна стойност [95% CI]
<b>Обем на слезката</b>		
Процент пациенти със стабизиран обем на слезката* <sup>a</sup>	100%	95,8%
Процентна промяна в обема на слезката MN (%) <sup>*</sup>	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
<b>Ниво на хемоглобин</b>		
Процент пациенти със стабизирано ниво на хемоглобин <sup>a</sup>	100%	94,9%
Абсолютна промяна в нивото на хемоглобина (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
<b>Обем на черния дроб</b>		
Процент пациенти със стабизиран обем на черния дроб <sup>a</sup>	93,6%	96,0%
Процентна промяна в обема на черния дроб MN (%)	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
<b>Брой тромбоцити</b>		
Процент пациенти със стабизиран брой тромбоцити <sup>a</sup>	100%	92,9%
Процентна промяна в броя на тромбоцитите (%)	2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = пъти спрямо нормалната стойност, CI = доверителен интервал

\* Изключва пациенти с тотална спленектомия.

\*\* Всички пациенти са преминали на лечение със Cerdelga след 52 седмици

<sup>a</sup> Критериите за стабизиране се основават на промени между изходната стойност и месец 12: ниво на хемоглобин - понижение  $\leq 1,5$  g/dl, брой тромбоцити - понижение  $\leq 25\%$ , обем на черния дроб - увеличение  $\leq 20\%$  и обем на слезката - увеличение  $\leq 25\%$ .

Общ брой пациенти (N) = популация по протокол

През периода на откритото дългосрочно лечение със Cerdelga (фаза на продължение) процентът на пациенти с пълен набор от данни, които са постигнали съставната крайна точка за стабизиране, се запазва на 84,6% (n=136) след 2 години, 84,4% (n=109) след 3 години и 91,1% (n=45) след 4 години. Голяма част от прекъсванията на лечението по време на фазата на продължение са били в следствие на преминаване към продукт, който е пуснат в продажба от 3 години. Отделните параметри на заболяването обем на слезката, обем на черния дроб, нива на хемоглобин и брой тромбоцити, са останали стабилни за периода от 4 години (вж. Таблица 5).

**Таблица 5: Промяна от Месец 12 (период на основен анализ) до Месец 48 при пациенти с GD1 дългосрочен период на лечение със Cerdelga в проучване 02607**

	Година 2		Година 3		Година 4	
	Cerezyme /Cerdelga <sup>a</sup> Средна стойност [95% CI]	Cerdelga <sup>b</sup> Средна стойност [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga <sup>a</sup> Средна стойност [95% CI]	Cerdelga <sup>b</sup> Средна стойност [95% CI]	Cerezyme /Cerdelga <sup>a</sup> Средна стойност [95% CI]	Cerdelga <sup>b</sup> Средна стойност [95% CI]
Пациенти в началото на година (N)	51	101	46	98	42	96
Пациенти в края на година (N)	46	98	42	96	21	44
Пациенти с налични данни (N)	39	97	16	93	3	42
<b>Обем на слезката</b>						
Пациенти със стабизиран обем на слезката (%)*	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]
Промяна в обема на слезката MN (%)*	-3.946[-8.80, 0.91]	-6.814[-10.61, -3.02]	-10.267[-20.12, -0.42]	-7.126[-11.70, -2.55]	-27.530[-89.28, 34.22]	-13.945[-20.61, -7.28]
<b>Ниво на хемоглобина</b>						
Пациенти със стабилизирано ниво на хемоглобина (%)	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]
Промяна спрямо изходната стойност в нивото на хемоглобин (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]
<b>Обем на черния дроб</b>						
Пациенти със стабизиран обем на черния дроб (%)	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]
Промяна спрямо изходната стойност в обема на черния дроб MN (%)	0.080[-3.02, 3.18]	2.486[0.50, 4.47]	-4.908[-11.53, 1.71]	3.018[0.52, 5.52]	-14.410[-61.25, 32.43]	-1.503[-5.27, 2.26]
<b>Брой тромбоцити</b>						
Пациенти със стабизиран брой тромбоцити (%)	33/39 (84.6) [0.695,	92/97 (94.8) [0.884,	13/16 (81.3) [0.544,	87/93 (93.5) [0.865,	3/3 (100.0) [0.292,	40/42 (95.2) [0.838,

	0.941]	0.983]	0.960]	0.976]		0.994]
Промяна в броя на тромбоцитите (%)	-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]
<b>Съставна крайна точка за стабилизиране</b>						
Пациенти, които са стабилизирани на Cerdelga (%)	30/39 (76.9) [0.607, 0.889]	85/97 (87.6) [0.794, 0.934]	12/16 (75.0) [0.476, 0.927]	80/93 (86.0) [0.773, 0.923]	3/3 (100.0) [0.292, 1.000]	38/42 (90.5) [0.774, 0.973]

MN = пъти спрямо нормалната стойност, CI = доверителен интервал

\* Изключва пациенти с тотална спленектомия.

a Cerezyme/Cerdelga - Първоначално рандомизирани на Cerezyme

b Cerdelga - Първоначално рандомизирани на Cerdelga

### Клиничен опит при CYP2D6 слаби метаболитори (PMs) и ултрабързи метаболитори (URMs)

Има ограничен опит в лечението със Cerdelga на пациенти, които са слаби (PMs) и ултрабързи метаболитори (URMs). През периодите на основния анализ на трите клинични проучвания общо 5 слаби метаболитори (PMs) и 5 ултрабързи метаболитори (URMs) са лекувани със Cerdelga. Всички слаби метаболитори (PMs) са получавали 42 mg елиглустан два пъти дневно, като четирима от тях (80%) са имали адекватен клиничен отговор. Мнозинството от ултрабързите метаболитори (URMs) (80%) са получили увеличение на дозата до 127 mg елиглустан два пъти дневно, като всички от тях са имали адекватен клиничен отговор. Единственият ултрабърз метаболитор (URMs), който е получавал 84 mg елиглустан два пъти дневно, не е имал адекватен отговор.

Прогнозираните експозиции при приложение на 84 mg елиглустан един път дневно при пациенти, които са слаби метаболитори (PMs), се очаква да бъдат сходни с експозициите, наблюдавани при приложение на 84 mg елиглустан два пъти дневно при CYP2D6 междинни метаболитори (IMs). Пациентите, които са ултрабързи метаболитори (URMs), могат да не достигнат адекватни концентрации за постигане на терапевтичен ефект. Препоръки за дозиране при ултрабързи метаболитори (URMs) не могат да бъдат направени.

### Ефекти върху костната патология

След 9 месеца лечение, в изпитване 02507 костно-мозъчната инфилтрация с клетки на Gaucher, определена чрез общия скор за засягане на костния мозък (Bone Marrow Burden, BMB) (оценен чрез ЯМР на лумбални прешлени и бедрена кост), е намалял средно с 1,1 точки при пациентите, лекувани със Cerdelga (n=19), в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (n=20). Петима пациенти (26%), лекувани със Cerdelga, са постигнали намаление с поне 2 точки на BMB скор. След 18 и 30 месеца лечение, BMB скорът е намалял съответно средно с 2,2 точки (n=18) и 2,7 (n=15) при пациентите, първоначално рандомизирани на Cerdelga, в сравнение със средно намаление от 1 (n=20) и 0,8 (n=16) точки при тези, първоначално рандомизирани на плацебо.

След 18 месеца лечение със Cerdelga в откритата фаза на разширение, средният (SD) T-скор за костна минерална плътност (Bone Mineral Density T-score) на лумбалните прешлени е нараснал от -1,14 (1,0118) на изходното ниво (n=34) на -0,918 (1,1601) (n=33) в нормалния диапазон. След 30 месеца и 4,5 години на лечение, T-скорът е нараснал допълнително съответно на -0,722 (1,1250) (n=27) и -0,533 (0,8031) (n=9).

Резултатите от проучване 304 показват, че подобренията по отношение на костите се запазват или продължават да се подобряват през периода на най-малко 8 години лечение със Cerdelga.

В проучване 02607, BMD T-скора и Z-скорвете на лумбалните прешлени и бедрената кост са запазени в рамките на нормалния диапазон при пациенти, лекувани със Cerdelga до 4 години.

### Електрокардиографска оценка

Не е наблюдаван клинично значим ефект на удължаване на QTc от елиглулат при единични дози до 675 mg.

Коригираният според сърдечната честота QT интервал чрез използване на корекция по Fridericia (QTcF) е оценен в рандомизирано, контролирано с плацебо и с активно вещество (моксифлоксацин 400 mg), кръстосано, с единична доза проучване при 47 здрави участници. В това изпитване с демонстрирана възможност да долавя малки ефекти, горната граница на едностранния 95% интервал на доверителност на най-голямата, коригирана спрямо плацебо, коригирана спрямо изходната стойност QTcF, е била под 10 милисекунди, прагът, който влиза в съображенията на регулаторните власти. Въпреки че не е имало явен ефект върху сърдечната честота, наблюдавани са свързани с концентрацията повишения в коригираната спрямо плацебо промяна от изходното ниво на PR, QRS и QTc интервалите. На базата на ФК/ФД моделиране може да се очаква, че плазмени концентрации на елиглулат 11 пъти над предвидените за  $C_{max}$  ще причинят средно повишение (горна граница на 95% интервал на доверителност) на PR, QRS и QTcF интервалите със съответно 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) и 12,3 (14,2) милисекунди.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Cerdelga във всички подгрупи на педиатричната популация при болестта на Gaucher тип 2 (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Cerdelga в една или повече подгрупи на педиатричната популация на възраст от 24 месеца до под 18 години при болестта на Gaucher тип 1 и тип 3 (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Средното време за достигане на максимални плазмени концентрации е от 1,5 до 3 часа след приложение, с ниска перорална бионаличност (<5%) поради значим метаболизъм на първо преминаване. Елиглулат е субстрат на ефлуксияния транспортер P-gp. Храната няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на елиглулат. След многократно приложение на елиглулат 84 mg два пъти дневно, устойчиво равновесие е постигнато за 4 дни със съотношение на акумулиране от 3 или по-малко пъти. Пероралното приложение на елиглулат 84 mg един път дневно не е изучено при CYP2D6 слаби метаболизатори (PMs).

### Разпределение

Елиглулат се свързва умерено с човешките плазмени протеини (от 76 до 83%) и се разпределя основно в плазмата. След интравенозно приложение обемът на разпределение е 816 l, което предполага екстензивно разпределение в тъканите при хора. Неклинични проучвания са показали екстензивно разпределение на елиглулат в тъканите, включително костния мозък.

### Биотрансформация

Елиглулат се метаболизира екстензивно с висок клирънс, основно от CYP2D6 и в по-малка степен от CYP3A4. Основните метаболитни пътища на елиглулат включват последователно оксидиране на октаноиловата група, последвано от оксидиране на 2,3-дихидро-1,4-бензодиоксановата група, или комбинация от двата пътя, като в резултат се получават множество оксидативни метаболити.

### Елиминиране

След перорален прием по-голямата част от приложената доза се екскретира в урината (41,8%) и фекалиите (51,4%), основно като метаболити. След интравенозно приложение общият телесен клирънс на елиглулат е бил 86 l/h. След многократно перорално приложение на 84 mg елиглулат два пъти дневно елиминационният полуживот на елиглулат е приблизително 4-7 часа при пациенти, които не са слаби метаболизатори (non-PMs), и 9 часа при слаби

метаболизатори (PMs).

#### Характеристики при специални групи

##### *CYP2D6 фенотип*

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че CYP2D6 прогнозираният фенотип въз основа на генотипа е най-важният фактор, който влияе върху фармакокинетичната вариабилност. Индивиди с прогнозиран CYP2D6 фенотип на слаби метаболизатори (приблизително от 5 до 10% от популацията) са с по-високи концентрации на елиглулат в сравнение с междинните или екстензивните CYP2D6 метаболизатори.

##### *Пол, телесно тегло, възраст и раса*

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ полът, телесното тегло, възрастта и расата имат ограничен или нямат ефект върху фармакокинетиката на елиглулат.

##### *Чернодробно увреждане*

Ефектите на лекото и умерено чернодробно увреждане са оценени в проучване фаза 1 с единична доза. След единична доза от 84 mg,  $C_{max}$  и AUC на елиглулат са 1,2- и 1,2-пъти по-високи при CYP2D6 екстензивни метаболизатори (EMs) с леко чернодробно увреждане и 2,8- и 5,2- пъти по-високи при CYP2D6 екстензивни метаболизатори (EMs) с умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави CYP2D6 екстензивни метаболизатори (EMs).

След многократно прилагане на доза Cerdelga 84 mg два пъти дневно,  $C_{max}$  и AUC<sub>0-12</sub> се очаква да са 2,4- и 2,9-пъти по-високи при CYP2D6 екстензивни метаболизатори (EMs) с леко чернодробно увреждане и 6,4- 8,9-пъти по-високи при CYP2D6 екстензивни метаболизатори (EMs) с умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави CYP2D6 екстензивни метаболизатори (EMs).

След многократно прилагане на доза Cerdelga 84 mg веднъж дневно,  $C_{max}$  и AUC<sub>0-12</sub> се очаква да са 3,1- и 3,2-пъти по-високи при CYP2D6 екстензивни метаболизатори (EMs) с умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави CYP2D6 екстензивни метаболизатори (EMs), получаващи Cerdelga 84 mg два пъти дневно (вж. точки 4.2 и 4.4).

Експозицията в стационарно състояние не може да бъде предвидена при CYP2D6 междинни метаболизатори (IMs) и слаби метаболизатори (PMs) с леко и умерено чернодробно увреждане, поради ограничени или липсващи данни за приложение на единична доза. Ефектът на тежкото чернодробно увреждане не е проучен при пациенти с нито един CYP2D6 фенотип (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

##### *Бъбречно увреждане*

Ефектът на тежкото бъбречно увреждане е оценен в проучване фаза 1 с единична доза. След единична доза от 84 mg,  $C_{max}$  и AUC на елиглулат са сходни при CYP2D6 екстензивни метаболизатори (EMs) с тежко бъбречно увреждане и здрави CYP2D6 екстензивни метаболизатори (EMs).

Липсват или има ограничени данни при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ) и при CYP2D6 междинни метаболизатори (IMs) или слаби метаболизатори (PMs) с тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Основните прицелни органи за елиглулат при токсикологични проучвания са СЧ тракт, лимфоидните органи, черният дроб само при плъхове, и само при мъжки плъхове - репродуктивната система. Ефектите на елиглулат при токсикологичните проучвания са били обратими и не е имало данни за късна или рецидивираща токсичност. Границите на безопасност при хронични проучвания при плъхове и кучета са варирали между 8 пъти и 15 пъти при използване на общата плазмена експозиция и 1 до 2 пъти при използване на несвързаните (свободна фракция) плазмени експозиции.



Елиглустат не е имал ефекти върху ЦНС или дихателните функции. Зависими от концентрацията сърдечни ефекти са наблюдавани при неклинични проучвания: инхибиране на човешки сърдечни йонни канали, включително калиеви, натриеви и калциеви, при концентрации  $\geq 7$  пъти над прогнозираната за  $C_{\max}$  при хора; медиирани от натриевите йонни канали ефекти при *ex-vivo* електрофизиологично проучване при влакна на Пуркиние при кучета (2 пъти над предвидената несвързана плазмена  $C_{\max}$  при хора); и удължаване на QRS и PR интервалите при проучвания на телеметрия при кучета и на сърдечната проводимост при анестезирани кучета, като ефекти са наблюдавани при концентрации 14 пъти над предвидените за обща плазмена  $C_{\max}$  при хора, или 2 пъти над прогнозираната несвързана плазмена  $C_{\max}$  при хора.

Елиглустат не е мутагенен при стандартна група генотоксични изследвания и не е показал някакъв карциногенен потенциал в стандартни доживотни биоанализи при мишки и плъхове. Експозициите при карциногенните проучвания са били приблизително 4 пъти и 3 пъти по-високи съответно при мишки и плъхове, отколкото прогнозираните общи плазмени експозиции на елиглустат при хора, или под 1 път при използване на несвързаната плазмена експозиция.

При зрели мъжки плъхове не са наблюдавани ефекти върху параметрите на семенната течност при системно нетоксични дози. Обратимо потискане на сперматогенезата е наблюдавано при плъхове при 10 пъти над предвидената експозиция при хора на базата на AUC, системно токсична доза. При проучванията за токсичност при многократно дозиране, епителна дегенерация на семенните каналчета и сегментна хипоплазия на тестисите са били наблюдавани при 10 пъти над прогнозираната експозиция при хора на базата на AUC.

Преминаване на елиглустат и неговите метаболити през плацентата е доказано при плъхове. На 2 и 24 часа след приложение, съответно 0,034% и 0,013% от маркираната доза са били открити във феталната тъкан.

При плъхове, при токсични за майката дози, фетусите са показали по-висока честота на дилатирани мозъчни вентрикули, абнормен брой ребра или лумбални прешлени, и лоша осификация на много кости. Ембриофеталното развитие при плъхове и зайци не е било засегнато при клинично значими експозиции (на базата на AUC).

Проучване върху лактацията при плъхове показва, че 0,23% от маркираната доза е била предадена на кърменото поколение през интервала от 24 часа след приложението, което показва екскреция в кърмата на елиглустат и/или свързаните с него материали.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Съдържание на капсулата:

Целулоза, микрокристална

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Глицеролов дибехенат

#### Капсулна обвивка:

Желатин

Калиево-алуминиев силикат (E555)

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Индигогин (E132)

Печатно мастило:

Шеллак глазура

Черен железен оксид (E172)

Пропиленгликол

Амониев хидроксид 28%

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PETG/COC.PETG/PCFTE-алуминиев блистер

Всяка блистерна карта тип „портфейл“ съдържа 14 твърди капсули.

Всяка опаковка съдържа 14, 56 или 196 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411DD, Naarden, Нидерландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/974/001 56 капсули

EU/1/14/974/002 196 капсули

EU/1/14/974/003 14 капсули

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 19 януари 2015 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И>ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди Cerdelga да се пусне на пазара във всяка страна-членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националните компетентни органи съдържанието и формата на обучителната програма, включително комуникационни медии, средства за разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПРУ трябва да осигури във всяка страна-членка, в която ще се предлага Cerdelga, на всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Cerdelga, да бъде предоставено ръководство за предписващия.

Ръководството за предписващия ще съдържа следните ключови елементи:

- Cerdelga е показана за дългосрочно лечение на възрастни пациенти с болест на Gaucher тип 1 (GD1). **Не се предвижда да бъде използвана** при пациенти с болест на Gaucher тип 2 или тип 3 (GD2 или GD3).
- Преди започване на лечение с Cerdelga, пациентите трябва да бъдат генотипирани за CYP2D6, за да се определи статуса на метаболизиране по отношение на CYP2D6. Cerdelga е показана при пациенти, които са CYP2D6 слаби метаболизатори (PMs), междинни метаболизатори (IMs) или екстензивни метаболизатори (EMs).
- Препоръчителната доза е 84 mg елиглулат два пъти дневно при CYP2D6 междинни метаболизатори (IMs) или екстензивни метаболизатори (EMs). Препоръчителната доза е 84 mg елиглулат веднъж дневно при CYP2D6 слаби метаболизатори (PMs).
- Пациентите трябва да бъдат информирани, че консумацията на грейпфрут или неговия сок трябва да се избягва.
- Елиглулат е противопоказан при пациенти, които са CYP2D6 междинни метаболизатори (IMs) или екстензивни метаболизатори (EMs), които приемат силен или умерен CYP2D6 инхибитор едновременно със силен или умерен CYP3A инхибитор. Елиглулат също така е противопоказан и при пациенти, които са CYP2D6 слаби метаболизатори (PMs) и приемат силен CYP3A инхибитор. Употребата на елиглулат при тези условия води до съществено увеличение на плазмените концентрации на елиглулат. Това може да причини леки удължения на PR, QRS и QTc интервалите.
- Употребата на елиглулат със силни CYP3A индуктори значително понижава експозицията на елиглулат, което може да намали терапевтичната ефективност на елиглулат; поради това едновременно приложение не се препоръчва. Употребата на умерен CYP3A инхибитор с елиглулат не се препоръчва при PMs.
- Трябва да се обмисли доза от 84 mg елиглулат веднъж дневно, когато силен CYP2D6 инхибитор се използва съпътстващо с междинни метаболизатори (IMs) и екстензивни метаболизатори (EMs).
- Необходимо е повишено внимание с умерени CYP2D6 инхибитори при междинни метаболизатори (IMs) и екстензивни метаболизатори (EMs). Необходимо е повишено внимание със силни или умерени CYP3A инхибитори при междинни метаболизатори (IMs) и екстензивни метаболизатори (EMs). Необходимо е повишено внимание със слаби CYP3A инхибитори при слаби метаболизатори (PMs).
- Cerdelga е противопоказан при CYP2D6 екстензивни метаболизатори (EMs) с тежко чернодробно увреждане. При CYP2D6 екстензивни метаболизатори (EMs) с леко или умерено чернодробно увреждане, приемащи силен или умерен CYP2D6 инхибитор, приложението на Cerdelga е противопоказано.
- При CYP2D6 екстензивни метаболизатори (EMs) с леко чернодробно увреждане, приемащи слаб CYP2D6 инхибитор или силен, умерен или слаб CYP3A инхибитор, трябва да се обмисли доза от 84 mg елиглулат веднъж дневно.

- При CYP2D6 междинни метаболитори (IMs) или слаби метаболитори (PMs) с всички степени на чернодробно увреждане не се препоръчва приложение на Cerdelga.

ПРУ трябва да осигури във всяка страна-членка, в която ще се предлага Cerdelga, на всички пациенти, на които е предписана Cerdelga, да бъде предоставена сигнална карта на пациента. Сигналната карта на пациента трябва да съдържа следните ключови елементи:

Информация за медицински специалисти:

- Този пациент използва елиглулат (Cerdelga) за лечение на болест на Gaucher тип 1.
- Елиглулат не трябва да се използва едновременно с лекарства, които могат да окажат влияние на чернодробните ензими, които играят роля в метаболизма на елиглулат. Освен това, състоянието на чернодробната и бъбречната функция на пациента може да окаже влияние върху метаболизма на елиглулат.
- Използването на елиглулат заедно с такива продукти, или при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, може или да направи елиглулат по-малко ефективен, или да увеличи нивата на елиглулат в кръвта на пациента.

Информация за пациента:

- Преди да започнете употребата на други лекарства, винаги се консултирайте с лекаря, който е предписал елиглулат.
- Не консумирайте продукти от грейпфрут.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се изследва дългосрочната безопасност на елиглулат при пациенти, на които е предписан елиглулат, ПРУ трябва да създаде подрегистър към регистъра на Gaucher на Международната колаборативна група за Gaucher (ICGG), за да събира данни относно безопасността съгласно приетия протокол.	Съобщенията от подрегистъра трябва да се подават с всеки ПАДБ

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Cerdelga 84 mg твърди капсули  
елиглустат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 84 mg елиглустат (като тартарат)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 твърди капсули  
56 твърди капсули  
196 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411DD  
Naarden  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Cerdelga

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА ЗА ЕДИНИЧЕН БЛИСТЕР: ЗАЩИТЕН КАЛЪФ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Cerdelga 84 mg твърди капсули  
елиглустат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 84 mg елиглустат (като тартарат)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

Натиснете надолу (1) и едновременно с това издърпайте (2).



**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411DD  
Naarden  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Cerdelga

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР/КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Cerdelga 84 mg твърди капсули  
елиглуSTAT

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Genzyme Europe B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Cerdelga 84 mg твърди капсули елиглулат (eliglustat)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Cerdelga и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cerdelga
3. Как да приемате Cerdelga
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cerdelga
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Cerdelga и за какво се използва

Cerdelga е лекарство за дългосрочно лечение на възрастни пациенти с болестта на Gaucher тип 1.

Болестта на Gaucher тип 1 е рядко, наследствено състояние, при което вещество, наречено глюкозилцерамид не се разгражда ефективно във Вашето тяло. В резултат на това глюкозилцерамид се натрупва във Вашите слезка, черен дроб и кости. Натрупването пречи на тези органи да работят правилно. Cerdelga съдържа активното вещество елиглулат, което намалява продукцията на глюкозилцерамид, като по този начин предотвратява натрупването му. Това от своя страна помага на Вашите засегнати органи да работят по-добре.

Хората се различават по скоростта, с която тяхното тяло разгражда това лекарство. В резултат на това количеството на лекарството в кръвта е различно при отделните пациенти, което може да повлияе на отговора на пациента към лечението. Cerdelga е предназначена за употреба при пациенти, чието тяло разгражда това лекарство с нормална скорост (известни като междинни и екстензивни метаболитатори) или с бавна скорост (известни като бавни метаболитатори). Вашият лекар ще определи дали Cerdelga е подходяща за Вас преди да започнете да я приемате, като използва лесен лабораторен тест.

Болестта на Gaucher тип 1 е доживотно състояние и Вие трябва да продължите да приемате това лекарство, както е предписано от Вашия лекар, за да постигнете максимална полза от него.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cerdelga

##### Не приемайте Cerdelga

- ако сте алергични към елиглулат или към някоя от останалите съставки на това

- лекарство (изброени в точка б).
- ако сте междинен или екстензивен метаболитатор и използвате лекарства, известни като силни или умерени инхибитори на CYP2D6 (примери са хинидин и тербинафин) в комбинация със силни или умерени инхибитори на CYP3A (например еритромицин и итраконазол). Комбинацията от тези лекарства ще повлияе на способността на Вашия организъм да разгражда Cerdelga и това може да доведе до по-високи нива на активното вещество в кръвта (вижте точката “Други лекарства и Cerdelga” за по-подробен списък на лекарствата).
  - ако сте слаб метаболитатор и използвате лекарства, известни като силни инхибитори на CYP3A (примери са еритромицин и итраконазол). Лекарства от този тип ще повлияят на способността на Вашия организъм да разгражда Cerdelga и това може да доведе до по-високи нива на активното вещество в кръвта (вижте точката “Други лекарства и Cerdelga” за по-подробен списък на лекарствата).
  - ако сте екстензивен метаболитатор и имате тежко нарушена чернодробна функция.
  - ако сте екстензивен метаболитатор и имате леко или умерено нарушена чернодробна функция, докато приемате силен или умерен CYP2D6 инхибитор.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Cerdelga, ако:

- в момента се лекувате или предстои да започнете лечение с някое от лекарствата, изброени в точка “Други лекарства и Cerdelga”;
- сте имали инфаркт или сърдечна недостатъчност;
- имате забавена сърдечна честота;
- имате неправилен или нарушен сърдечен ритъм, включително заболяване на сърцето, наречено „синдром на удължен QT интервал“;
- имате други проблеми със сърцето;
- приемате антиаритмично лекарство (използвано за лечение на неправилен сърдечен ритъм), като хинидин, амиодарон или соталол.
- сте екстензивен метаболитатор и имате умерено нарушена чернодробна функция.
- сте междинен или слаб метаболитатор и имате някакво ниво на нарушена чернодробна функция.
- сте междинен или слаб метаболитатор и имате нарушена бъбречна функция.
- сте пациент с терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ).

### **Деца и юноши**

Cerdelga не е била изследвана при деца и юноши на възраст под 18 години. Не давайте това лекарство на деца или юноши.

### **Други лекарства и Cerdelga**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

### **Лекарства, които не трябва да бъдат приемани в комбинация помежду си и Cerdelga**

Cerdelga не трябва да се използва с определени видове лекарства. Тези лекарства могат да повлияят на способността на Вашия организъм да разгражда Cerdelga и това може да доведе до по-високи нива на Cerdelga в кръвта Ви. Тези лекарства са известни като силни или умерени инхибитори на CYP2D6 и силни или умерени инхибитори на CYP3A. Има много лекарства в тези категории и в зависимост от бързината, с която Вашето тяло разгражда Cerdelga, ефектите могат да се различават от човек до човек. Моля, говорете с Вашия лекар за тези лекарства, преди да започнете да приемате Cerdelga. Вашият лекар ще определи кои лекарства можете да използвате според бързината, с която Вашето тяло разгражда елиглулат.

### **Лекарства, които могат да повишат нивото на Cerdelga в кръвта, като:**

- пароксетин, флуоксетин, флувоксамин, дулоксетин, бупропион, моклобемид – **антидепресанти** (използвани за лечение на депресия)
- дронедарон, хинидин, верапамил – **противоаритмични лекарства** (използвани за



- лечение на неправилен сърдечен ритъм)
- ципрофлоксацин, кларитромицин, еритромицин, телитромицин – **антибиотици** (използвани за лечение на инфекции)
  - тербинафин, итраконазол, флуконазол, позаконазол, вориконазол – **противогъбични** (използвани за лечение на гъбични инфекции)
  - мирабегрон – използван за лечение на свръхактивен пикочен мехур
  - цинакалцет – **калцимитетик** (използван при някои пациенти на диализа и специфични ракови заболявания)
  - атаназавир, дарунавир, фосампренавир, индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир – **антиретровирусни** (използвани за лечение на HIV)
  - кобицистат – използван за подобряване на ефектите на антиретровирусните (използвани за лечение на HIV)
  - апрепитант – **антиеметик** (използван за потискане на повръщането)
  - дилтиазем – **антихипертензивен препарат** (използван за увеличаване на кръвотока и намаляване на сърдечната честота)
  - кониваптан – **диуретик** (използван за увеличаване на понижените нива на калий в кръвта)
  - боцепревир, телапревир – противовирусен (използван за лечение на хепатит С)
  - иматиниб – антинеопластичен (използван за лечение на рак)
  - амлодипин, ранолазин – използвани за лечение на ангина пекторис
  - цилостазол – използван за лечение на подобна на крампа болка в краката при ходене, причинена от недостатъчно кръвоснабдяване на Вашите крака.
  - изониазид – използван за лечение на туберкулоза
  - симетидин, ранитидин – антиациди (използвани за лечение на нарушено храносмилане)
  - хидрастис – (също известен като *Hydrastis Canadensis*) растителен продукт без лекарско предписание, използван за подпомагане на храносмилането.

#### **Лекарства, които могат да понижат нивото на Cerdelga в кръвта:**

- рифампицин, рифабутин – **антибиотици** (използвани за лечение на инфекции)
- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин – **антиепилептици** (използвани за лечение на епилепсия и гърчове)
- жълт кантарион – (известен още като *Hypericum perforatum*) билков продукт, отпускан без лекарско предписание, използван за лечение на **депресия** и други състояния

#### **Cerdelga може да повиши нивото на следните видове лекарства в кръвта:**

- дабигатран – **антикоагулант** (използван за разреждане на кръвта)
- фенитоин – **антиепилептик** (използван за лечение на епилепсия и гърчове)
- нортриптилин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин – **антидепресанти** (използвани за лечение на депресия)
- фенотиазини – **антипсихотик** (използван за лечение на шизофрения и психоза)
- дигоксин – използван за лечение на **сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене**
- колхицин – използван за лечение на **подагра**
- метопролол – използван за **понижаване на кръвното налягане и/или забавяне на сърдечната честота**
- декстрометорфан – **лекарство за кашлица**
- атомoksetин – използван за лечение на **хиперактивно разстройство с дефицит на вниманието (ADHD)**
- правастатин – използван за **понижаване на холестерола и профилактика на сърдечно заболяване**

#### **Прием на Cerdelga с храна и напитки**

Избягвайте консумацията на грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като това може да повиши нивото на Cerdelga в кръвта Ви.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, обсъдете с Вашия лекар дали можете да приемате това лекарство по време на Вашата бременност.

Установено е, че следи от активното вещество в това лекарство преминават в кърмата при животни. Кърмене не се препоръчва по време на лечение с това лекарство. Информирайте Вашия лекар, ако кърмите.

В нормални дози няма известни ефекти върху фертилитета.

### **Шофиране и работа с машини**

Cerdelga повлиява незначително или не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

### **Cerdelga съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него преди да приемате това лекарство.

## **3. Как да приемате Cerdelga**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте междинен метаболитатор или екстензивен метаболитатор:

Преглъщайте една капсула от 84 mg цяла два пъти дневно с вода. Може да се приема с или без храна. Приемайте една капсула сутрин и една капсула вечер.

Ако сте слаб метаболитатор:

Преглъщайте една цяла капсула от 84 mg веднъж дневно с вода. Може да се приема с или без храна. Приемайте една капсула по едно и също време всеки ден.

Не отваряйте, не мачкайте, не разтваряйте и не дъвчете капсулата преди да я преглътнете. Ако не можете да преглътнете капсулата цяла, информирайте Вашия лекар.

Продължавайте да приемате Cerdelga всеки ден толкова дълго, колкото каже Вашият лекар.

### **Как да издърпате блистера/картата тип „портфейл“ от защитния калъф**

Докато притискате едновременно с палец и показалец единия край на защитния калъф (1) внимателно изтеглете блистера/картата тип „портфейл“ от калъфа (2).



### **Ако сте приели повече от необходимата доза Cerdelga**

Ако сте приели повече от необходимия брой капсули, който Ви е предписан, незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Може да получите замаяване, изразяващо се в нарушено равновесие, забавена сърдечна дейност, гадене, повръщане и прималяване.

### **Ако сте пропуснали да приемете Cerdelga**

Приемете следващата капсула в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели приема на Cerdelga**

Не спирайте приема на Cerdelga без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето от нежеланите реакции са леки и обикновено преминават с времето.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие
- Замаяност
- Сърцебиене
- Киселини (диспепсия)
- Гадене
- Диария
- Запек
- Коремна болка
- Стомашна болка (болка в горната част на корема)
- Киселинна рефлуксна болест (гастроезофагеална рефлуксна болест)
- Подуване на корема (метеоризъм)
- Възпаление на стомаха (гастрит)
- Ставна болка
- Уморяемост (умора)

В клинични проучвания малък брой пациенти са получили припадък. Всички тези пациенти са имали рискови фактори за припадък. Моля, незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате усещане, че ще припаднете, или сте получили припадък.

#### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### 5. Как да съхранявате Cerdelga

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, калъфа и блистера след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

#### 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

##### Какво съдържа Cerdelga

- Активното вещество е елиглулат (като тартарат). Всяка капсула съдържа 84 mg елиглулат.
- Другите съставки са:

- В капсулата: микрокристална целулоза, лактоза монохидрат (вижте точка 2 при “Cerdelga съдържа лактоза”), хипромелоза и глицеролов дибехенат.
- В обвивката на капсулата: желатин, калиево-алуминиев силикат (E555), титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и индиготин (E132).
- Мастоило на капсулата: шеллак, черен железен оксид (E172), пропиленгликол и амониев хидроксид.

### **Как изглежда Cerdelga и какво съдържа опаковката**

Капсулите Cerdelga имат перлено синьо-зелено непрозрачно капаче и перлено бял непрозрачен корпус, с отпечатан в черно надпис “GZ02” върху капсулата.

Опаковки с 14 твърди капсули в 1 блистерна карта тип „портфейл“ с 14 капсули, 56 твърди капсули в 4 блистерни карти тип „портфейл“ с 14 капсули във всяка или 196 твърди капсули в 14 блистерни карти тип „портфейл“ с 14 капсули във всяка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Genzyme Europe BV  
Gooimeer 10  
1411DD  
Naarden  
Нидерландия

### **Производител**

Genzyme Ireland Ltd  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

**България**  
SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 2 9705300

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

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

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Danmark**  
sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Nederland**  
Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 35 699 1200

**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**

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

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 059 349 811

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.