

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 21 mg твърди капсули

Cerdelga 84 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Cerdelga 21 mg твърда капсула

Всяка капсула съдържа 21 mg елиглулат (eliglustat) (като тартарат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула съдържа 27 mg лактоза (като монохидрат).

Cerdelga 84 mg твърда капсула

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

Помощно вещество 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

Cerdelga 21 mg твърда капсула

Капсула с перленобяло непрозрачно капаче и перленобяло непрозрачно тяло с отпечатан в черно надпис "GZ04" върху тялото на капсулата. Размерът на капсулата е "размер 4" (размери 14 x 5 mm).

Cerdelga 84 mg твърда капсула

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

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

Педиатрична популация (от 6 до <18-годишна възраст) с телесно тегло ≥ 15 kg

Cerdelga е показана за педиатрични пациенти с GD1, които са на 6 и повече години с минимално телесно тегло 15 kg, които са стабилизирани на ензим-заместваща терапия (enzyme replacement therapy, ERT) и които са CYP2D6 PMs, IMs или 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 .

Избор на пациент

Преди започване на лечение със Cerdelga пациентите трябва да бъдат генотипизирани за CYP2D6, за да се определи статусът на CYP2D6 метаболизатора.

Елиглустат не трябва да се използва при пациенти, които са CYP2D6 ултра-бързи метаболизатори (ultra-rapid metabolisers, URM) или неопределени метаболизатори (вж. точка 4.4).

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е 84 mg елиглустат два пъти дневно при CYP2D6 IMs и EMs.

Препоръчителната доза е 84 mg елиглустат веднъж дневно при CYP2D6 PMs.

Педиатрична популация (от 6 до <18 години) с телесно тегло ≥ 15 kg

Таблица 1: Педиатрична популация (от 6 до <18 години) с телесно тегло ≥ 15 kg

Телесно тегло	CYP2D6 EMs и IMs	CYP2D6 PMs
≥ 50 kg	84 mg два пъти дневно	84 mg един път дневно
25 до < 50 kg	84 mg два пъти дневно	42 mg един път дневно
15 до < 25 kg	42 mg два пъти дневно	21 mg един път дневно

Cerdelga трябва да се приема перорално при деца, които могат да поглъщат цяла капсула.

Пропусната доза

Ако бъде пропусната доза, предписаната доза трябва да се приеме в следващия планиран час; следващата доза не трябва да се удвоява.

Пациенти в старческа възраст

Има ограничен опит в лечението на пациенти в старческа възраст с елиглустат. Данните показват, че корекция на дозата не се счита за необходима (вж. точки 5.1 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Таблица 2: Пациенти с чернодробно увреждане

CYP2D6 тип метаболитатор	Чернодробно увреждане	Инхибитори	Корекция на дозата
ЕМ	Леко (Child-Pugh class A)	Елиглустат самостоятелно	Не се изисква коригиране на дозата
	Умерено (Child-Pugh class B)	Елиглустат самостоятелно	Не се препоръчва (вж. точка 5.2)
	Тежко (Child-Pugh class C)	Елиглустат самостоятелно Елиглустат + всеки CYP инхибитор	Противопоказано (вж. точки 4.3 и 5.2)
	Леко (Child-Pugh class A) или умерено (Child-Pugh class B)	Елиглустат + силен или умерен инхибитор на CYP2D6	Противопоказано (вж. точки 4.3 и 5.2)
	Леко (Child-Pugh class A)	Елиглустат + слаб инхибитор на CYP2D6; или силен, умерен или слаб CYP3A инхибитор	Трябва да се има предвид еднократна дневна доза (вж. точки 4.4 и 5.2)
IM или PM	Всеки	Не е приложимо	Не се препоръчва (вж. точка 5.2)

Пациенти с бъбречно увреждане

Таблица 3: Пациенти с бъбречно увреждане

CYP2D6 тип метаболитатор	Бъбречно увреждане	Корекция на дозата
ЕМ	Леко, умерено и тежко	Не се изисква коригиране на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2)
	Терминален стадий на бъбречна болест (End stage renal disease, ESRD)	Не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2)
IM или PM	Леко, умерено и тежко, или ESRD	Не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2)

Педиатрична популация (< 6 години) с телесно тегло < 15 kg

Данните за безопасност и ефикасност на елиглустат при педиатрични пациенти на възраст под 6 години са ограничени. Няма данни в подкрепа на употребата на елиглустат при деца с телесно тегло под 15 kg. Наличните в момента данни са описани в точка 5.1.

Начин на приложение

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

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

Смесването на съдържанието на капсулата (елиглустат на прах) в храна или напитки не е проучвано.

4.3 Противопоказания

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

Cerdelga е противопоказан при пациенти, които са CYP2D6 IMs или EMs, приемащи силен или умерен инхибитор на CYP2D6 съпътстващо със силен или умерен инхибитор на CYP3A, и пациенти, които са CYP2D6 PMs, приемащи силен инхибитор на CYP3A (вж. точка 4.5).

Cerdelga е противопоказан при CYP2D6 EMs с тежко чернодробно увреждане и при CYP2D6 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

Пациенти с предшестващи сърдечни състояния

Употребата на елиглустат при пациенти с предшестващи сърдечни заболявания не е проучвана по време на клинични изпитвания. Тъй като се очаква елиглустат да причини леко повишаване на ЕКГ интервалите при значително повишени плазмени концентрации, употребата на елиглустат 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 и съпътстваща употреба с други лекарствени продукти

Съпътстващата употреба на елиглустат с CYP2D6 или CYP3A4 инхибитори при CYP2D6 EMs с леко чернодробно увреждане може да доведе до допълнително увеличаване на плазмените концентрации на елиглустат, като степента на ефекта зависи от инхибирания ензим и силата на инхибитора. При CYP2D6 EMs с леко чернодробно увреждане, приемащи слаб CYP2D6 инхибитор или силен, умерен или слаб CYP3A инхибитор, се препоръчва единична дневна доза (напр. ако се приема доза 84 mg елиглустат два пъти дневно трябва да се коригира на 84 mg елиглустат веднъж дневно) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Липсват или има ограничени данни при CYP2D6 EMs, IMs или PMs с ESRD и при CYP2D6 IMs или PMs с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане. Употребата на елиглустат при тези пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 5.2).

Проследяване на клиничния отговор

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

При пациенти със стабилизирано заболяване, преминали от ензим-заместваща терапия към елиглустат, трябва да се провежда проследяване за прогресия на болестта (напр. 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, пълен 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.

Съпътстващото 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*; съпътстващото 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 КХП на всички други лекарствени продукти за потенциални лекарствени взаимодействия с елиглулат.

Средства, които могат да увеличат експозицията на елиглулат

Cerdelga е противопоказан при пациенти, които са CYP2D6 IMs или EMs, приемащи силен или умерен инхибитор на CYP2D6 съпътстващо със силен или умерен инхибитор на CYP3A, и при пациенти, които са CYP2D6 PMs, приемащи силен инхибитор на CYP3A (вж. точка 4.3). Употребата на елиглулат при такива условия води до значително повишаване на плазмените концентрации на елиглулат.

Инхибитори на CYP2D6 при IMs и EMs

След многократно приложение на 84 mg елиглулат два пъти дневно при пациенти, които не са слаби метаболитатори (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. Препоръчва се приложение веднъж дневно на елиглулат при съпътстваща употреба на силен инхибитор на CYP2D6 (напр. пароксетин, флуоксетин, хинидин, бупропион) при IMs и EMs.

При прилагане на елиглулат в доза 84 mg два пъти дневно при пациенти, които не са слаби метаболитатори (non-PMs), се очаква съпътстващата употреба на умерени инхибитори на CYP2D6 (напр. дулоксетин, тербинафин, моклобемид, мирабегрон, цинакалцет, дронедазон) 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 метаболитатори (EMs).

Инхибитори на CYP2D6 при EMs с леко или умерено чернодробно увреждане

Вижте точки 4.2, 4.3 и 4.4.

Инхибитори на CYP2D6 при EMs с тежко чернодробно увреждане

Вижте точки 4.2 и 4.3.

Инхибитори на CYP3A при IMs и EMs

След многократно приложение на 84 mg елиглустат два пъти дневно при пациенти, които не са слаби метаболитизатори (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 елиглустат; подобни ефекти би следвало да се очакват за други силни инхибитори на CYP3A (напр. кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, кобицистат, индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, типранавир, позаконазол, вориконазол, телитромицин, кониваптан, боцепревир). Трябва да се внимава при употреба на силни инхибитори на CYP3A при IMs и EMs.

При прилагане на елиглустат в доза 84 mg два пъти дневно при 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 елиглустат приблизително до 3 пъти. Трябва да се внимава при употреба на умерени инхибитори на CYP3A при IMs и EMs.

Инхибитори на CYP3A при EMs с леко чернодробно увреждане

Вижте точки 4.2 и 4.4.

Инхибитори на CYP3A при EMs с умерено или тежко чернодробно увреждане

Вижте точки 4.2 и 4.3.

Инхибитори на CYP3A при PMs

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

При прилагане на елиглустат в доза 84 mg един път дневно при 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 елиглустат съответно 2.4 и 3 пъти. Употребата на умерен инхибитор на CYP3A заедно с елиглустат не се препоръчва при PMs.

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

Инхибитори на CYP2D6, прилагани едновременно с инхибитори на CYP3A

При IMs и EMs

При прилагане на елиглустат в доза 84 mg два пъти дневно при 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 елиглустат съответно до 17 и 25 пъти. Употребата на силен или умерен инхибитор на CYP2D6 съпътстващо със силен или умерен инхибитор на CYP3A е противопоказана при IMs и EMs.

Продуктите на грейпфрут съдържат един или повече компоненти, които инхибират CYP3A и могат да повишат плазмените концентрации на елиглустат. 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 ефлуксия 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 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 IMs, EMs и 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 атомоксетин).

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 (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 при хората не е известна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Cerdelga може да повлияе способността за шофиране и работа с машини при пациенти, които получават замаяност след неговото приложение.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция при елиглулат е диспепсия, съобщена при приблизително 6% от възрастните пациенти от сборните данни в клиничните изпитвания и при 10,5% (за двете кохорти) от педиатрични пациенти в клиничното проучване ELIKIDS. Като цяло, профилът на безопасност на елиглулат при педиатрични пациенти, наблюдаван в клиничния етап на разработване на продукта е в съответствие с установения профил на безопасност при възрастни.

Таблично представяне на нежеланите реакции

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 ($< 1/10\,000$)). Нежеланите реакции от дългосрочните данни от клинични изпитвания, съобщавани при поне 4 пациенти, са представени в Таблица 4. При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени по ред на намаляваща сериозност.

Таблица 4: Таблично представяне на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
Нарушения на нервната система	Главоболие*, замаяност*, дисгеузия
Сърдечни нарушения	Сърцебиене
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дразнене в гърлото, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Диспепсия, болка в горната част на корема*, диария*, гадене, запек, коремна болка*, гастроезофагеална рефлуксна болест, подуване на корема*, гастрит, дисфагия, повръщане*, сухота в устата, флатуленция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Суха кожа, уртикария*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, болка в крайниците*, болка в гърба*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора

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

Педиатрична популация

В педиатричното проучване ELIKIDS Кохорта 1 (монотерапия с елиглулат) най-честите нежелани реакции са диспепсия (9,8%) и суха кожа (3,6%). В Кохорта 2 (комбинирана терапия елиглулат/имиглуцераза) най-честите нежелани реакции са главоболие, диспепсия, гастрит и умора (всяка от които е при 16,7% (1/6) от пациентите). От 57 включени пациенти, 53 (93%, 48/51 в Кохорта 1) са преживели поне едно нежелано събитие, възникнало в хода на лечението (treatment-emergent adverse event, TEAE) без значима разлика по отношение на възрастова група, пол или тип GD. Няма пациенти, които да са прекратили окончателно лечението поради TEAE.

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

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 замаяност, 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 кумулирането 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 понижили при лечение с елиглулат. В допълнение на това, в клинично изпитване при пациенти с GD1, стабилизирани на ензим-заместваща терапия (enzyme replacement therapy, ERT) (т.е. вече постигнали терапевтичните цели с ERT преди да започнат лечение с елиглулат), плазмените нива на GL-1 са били нормални при повечето пациенти и са се понижили при лечение с елиглулат.

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 IMs и EMs, или на физиологично основани ФК данни за PMs.

Основно проучване на елиглулат 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 елиглулат 3 (15%) пациенти са получили начална доза 42 mg елиглулат два пъти дневно през 9-месечния период на основен анализ и 17 (85%) пациенти са получили повишаване на дозата до 84 mg два пъти дневно на базата на минималната плазмена концентрация.

Таблица 5: Промяна спрямо изходните стойности на месец 9 (период на основен анализ) при нелекувани пациенти с GD1, получаващи лечение с елиглустат в проучване 02507

		Плацебо* (n=20) ^a	Елиглустат (n=20) ^a	Разлика (Елиглустат – плацебо) [95% CI]	p стойност ^b
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 (вторична крайна точка)	(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]	
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

^a На изходното ниво средният обем на слезката е бил 12,5 и 13,9 MN съответно в групата на плацебо и тази на елиглустат, а средният обем на черния дроб е 1,4 MN и за двете групи.

Средните нива на хемоглобин са били съответно 12,8 g/dl (7,954 mmol/l) и 12,1 g/dl (7,51 mmol/l), а броят на тромбоцитите са съответно 78,5 и 75,1 x 10⁹/l.

^b Изчисленията и p-стойностите са базирани на ANCOVA модел

* Всички пациенти са преминали на лечение с елиглустат след Месец 9.

По време на периода на откритото дългосрочно лечение с елиглустат (фаза на разширение), всички пациенти с пълни данни, които са продължили да получават елиглустат, 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 елиглустат за следните крайни точки са: абсолютна промяна в нивото на хемоглобина 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] и 1,4 g/dl (1,31) [0,87 mmol/l (0,81); n=12]; средно увеличение в броя на тромбоцитите (mm³) 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 GD1 – проучване 304

Проучване 304 е с едно рамо, открито, многоцентрово проучване с елиглустат при 26 пациенти от които 19 пациенти са завършили 4 години на лечение. От тези пациенти 15 (79%) са получили повишаване на дозата до 84 mg елиглустат два пъти дневно; 4 (21%) пациенти са продължили да получават 42 mg два пъти дневно.

В проучването 18 пациенти са завършили 8 години на лечение. От тези 18 пациенти, един пациент (6%) е получил допълнително увеличение на дозата до 127 mg два пъти дневно; 14 (78%) са продължили на 84 mg елиглустат два пъти дневно; 3 (17%) пациенти са продължили да получават 42 mg два пъти дневно. На 8-та година, 16 пациенти имат оценка на крайната точка за ефикасност.

Елиглустат показва стабилни подобрения в обема на органите и хематологичните параметри през 8-годишния период на лечение (вж. Таблица 6).

Таблица 6: 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	16	(g/dl) 11,33	2,08	1,75
		(mmol/dl) 7,04	1,29	1,09
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 елиглустант при пациенти с GD1, преминали 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 елиглустант 34 (32%) пациенти са получили повишаване на дозата до 84 mg елиглустант 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 елиглустант постига критериите, поставени в това проучване, за доказване на неинфериорност спрямо 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 7) е бил 84,8% [95% доверителен интервал 76,2% - 91,3%] за групата на елиглустант в сравнение с 93,6% [95% доверителен интервал 82,5% - 98,7 %] за групата на имиглуцераза. От пациентите, които не са отговорили на критериите за стабилизиране по отношение на отделните компоненти, 12 от 15 пациенти на елиглустант и 3 от 3 пациенти на имиглуцераза 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 7).

Таблица 7: Промяна спрямо изходната стойност на Месец 12 (период на основен анализ) при пациенти с GD1, преминали на елиглулат в проучване 02607

		Имиглуцераза (N=47)** Средна стойност [95% CI]	Елиглулат (N=99) Средна стойност [95% CI]
Обем на слезката			
Процент пациенти със стабизиран обем на слезката* ^a		100%	95,8%
Процентна промяна в обема на слезката MN (%) [*]		-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Ниво на хемоглобин			
Процент пациенти със стабизирано ниво на хемоглобин ^a		100%	94,9%
Абсолютна промяна в ниво на хемоглобина	(g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
	(mmol/dl)	0,024 [-0,099; 0,14]	-0,13 [-0,22; -0,043]
Обем на черния дроб			
Процент пациенти със стабизиран обем на черния дроб ^a		93,6%	96,0%
Процентна промяна в обема на черния дроб MN (%)		3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Брой тромбоцити			
Процент пациенти със стабизиран брой тромбоцити ^a		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

^a Критериите за стабилизиране се основават на промени между изходната стойност и месец 12: ниво на хемоглобин - понижение $\leq 1,5$ g/dl (0,93 mmol/l), 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 с елиглулат (фаза на продължение) процентът на пациенти с пълен набор от данни, които са постигнали съставната крайна точка за стабилизиране, 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 8).

Таблица 8: Промяна от месец 12 (период на основен анализ) до месец 48 при пациенти с GD1 дългосрочен период на лечение с елиглулат в проучване 02607

	Година 2		Година 3		Година 4	
	Имиглуцераза /Елиглулат ^a Средна стойност [95% CI]	Елиглулат ^b Средна стойност [95% CI]	Имиглуцераза /Елиглулат ^a Средна стойност [95% CI]	Елиглулат ^b Средна стойност [95% CI]	Имиглуцераза /Елиглулат ^a Средна стойност [95% CI]	Елиглулат ^b 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
Обем на слезката						
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]
Ниво на хемоглобина						
Пациенти със стабизирано 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]
	(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]
Обем на черния дроб						
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]
Брой тромбоцити						
Пациенти със стабизиран брой тромбоцити (%)	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]
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]
Съставна крайна точка за стабилизиране						
Пациенти, които са стабилизирани на елиглустат (%)	30/39 (76,9) [0,607; 0,889]	85/97 (87,6) [0,794; 0,934]	12 [0,4]	80/93 (86,0) [0,773; 0,923]	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	38/42 (90,5) [0,774; 0,973]

MN = пъти спрямо нормалната стойност, CI = доверителен интервал

^{*} Изключва пациенти с тотална спленектомия.

^a Имиглуцераза/Елиглустат - Първоначално рандомизирани на имиглуцераза

^b Елиглустат - Първоначално рандомизирани на елиглустат

Клиничен опит при CYP2D6 PMs и URMс

Има ограничен опит в лечението с елиглустат на пациенти, които са PMs или URMс. През периодите на основния анализ на трите клинични проучвания общо 5 PMs и 5 URMс са лекувани с елиглустат. Всички PMs са получавали 42 mg елиглустат два пъти дневно, като четирима от тях (80%) са имали адекватен клиничен отговор. Мнозинството от URMс (80%) са получили увеличение на дозата до 127 mg елиглустат два пъти дневно, като всички от тях са имали адекватен клиничен отговор. Единственият URM, който е получавал 84 mg елиглустат два пъти дневно, не е имал адекватен отговор.

Прогнозираните експозиции при приложение на 84 mg елиглустат един път дневно при пациенти, които са PMs, се очаква да бъдат сходни с експозициите, наблюдавани при приложение на 84 mg елиглустат два пъти дневно при CYP2D6 IMs. Пациентите, които са

URMs, могат да не достигнат адекватни концентрации за постигане на терапевтичен ефект. Препоръки за дозиране при URMс 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 с елиглулат (n=19), в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (n=20). Петима пациенти (26%), лекувани с елиглулат, 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 елиглулат, 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 с елиглулат в откритата фаза на разширение, средният (SD) T-скор за костна минерална плътност (Bone Mineral Density T-score) на лумбалните прешлени се повишава от -1,14 (1,0118) на изходно ниво (n=34) на -0,918 (1,1601) (n=33) в нормалния диапазон. След 30 месеца и 4,5 години на лечение, T-скорът се увеличава 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 с елиглулат.

В проучване 02607, BMD T-скара и Z-скара на лумбалните прешлени и бедрената кост са запазени в рамките на нормалния диапазон при пациенти, лекувани с елиглулат до 4 години.

Електрокардиографска оценка

Не е наблюдаван клинично значим ефект на удължаване на QTс 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 се долавят малки ефекти, горната граница на едностранния 95% доверителен интервал на най-голямата, коригирана спрямо плацебо, коригирана спрямо изходната стойност QTcF, е била под 10 милисекунди, което е прагът 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 изходно ниво на PR, QRS и QTс 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% доверителен интервал) на PR, QRS и QTcF интервалите със съответно 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) и 12,3 (14,2) милисекунди.

Старческа възраст

Ограничен брой пациенти на възраст 65 и повече години (n = 10) са били включени в клинични изпитвания. Не са открити значими разлики в профилите на ефикасност и безопасност на пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти (2 до < 18-годишна възраст)

Проучване EFC13738 (ELIKIDS) е текущо, отворено, с две кохорти, многоцентрово проучване фаза 3 за оценка на безопасността и фармакокинетиката (ФК) на елиглулат самостоятелно (Кохорта 1) или в комбинация с имиглуцераза (Кохорта 2) при педиатрични пациенти на възраст 2 до под 18-годишна възраст с GD1 и GD3. Кохорта 1 включва пациенти с GD1 и GD3,

които са получавали ERT в продължение на най-малко 24 месеца и са достигнали предварително зададени терапевтични цели по отношение на нивата на хемоглобин (възраст от 2 до < 12 години: $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l); за възраст 12 до <18 години: $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l) за жени и $\geq 12,0$ g/dl (7,452 mmol/l) за мъже), брой на тромбоцитите ($\geq 100\,000/\text{mm}^3$) и обем на слезката (< 10,0 MN) и обем на черния дроб (< 1,5 MN) и са имали липса на свързано с болест на Gaucher белодробно заболяване, тежко костно заболяване или персистираща тромбоцитопения. Кохорта 2 включва пациенти с GD1 и GD3, които въпреки продължаващото лечение с ERT за ≥ 36 месеца са имали поне една тежка клинична проява на GD (напр. белодробно заболяване, симптоматично заболяване на костите или персистираща тромбоцитопения).

Има 51 пациенти в Кохорта 1 (n=46 GD1 и n=5 GD3) и 6 в Кохорта 2 (n=3 GD1 и n=3 GD3). Пациентите са дозирани според техния CPY2D6 прогнозиран фенотип (IM, EM, PM) и категория според телесното тегло с потенциално увеличение на дозата поради повишено телесно тегло и по-ниска ФК експозиция (въз основа на резултатите от индивидуални и подгрупови ФК анализи). Нито един пациент с тегло под 15 kg на изходно ниво не е включен в проучването. По време на периода от 52 седмици, 28 пациенти (49,2%) са имали поне едно увеличение на дозата.

Профилът на безопасност на елиглустат, наблюдаван в това проучване, е в съответствие с профила на безопасност на елиглустат при възрастни и не са установени нови нежелани реакции (вж. точка 4.8).

Основните крайни точки за ефикасност за Кохорта 1 включват промяна от изходното ниво до 52 седмици (период на първичен анализ) за хемоглобин (g/dl), тромбоцити (%), обем на слезката (%) и обем на черния дроб (%). По-голямата част от пациентите в проучването (96%) на монотерапия с елиглустат поддържат своите свързани с болест на Gaucher клинични параметри (Таблица 9) в рамките на предварително определените терапевтични цели за включване в проучването. От тримата пациенти на възраст под 6 години на монотерапия с елиглустат, двама са преминали на имиглуцераза. От 51 пациенти, 47 в Кохорта 1 са поддържани на монотерапия с елиглустат в продължение на 52 седмици.

Четирима пациенти (n=2 GD1, n=2 GD3) се нуждаят от преминаване към имиглуцераза поради намаляване на свързаните с болест на Gaucher клинични параметри. От 4-те пациенти, един (GD3) преустанови участие в проучването и 3 са започнали лечение със спасителна терапия. Освен това, един (GD1) от 3-мата пациенти, които са започнали спасителна терапия, е отпаднал от проучването по време на периода на първичен анализ (primary analysis period, PAP).

От петимата пациенти с GD3 на монотерапия с елиглустат, един е преустановил участието в проучването поради COVID-19 и двама пациенти са показани за спасителна терапия; от двамата, които са за спасителна терапия, един пациент е прекратил участие в проучването и един е завършил PAP на спасителна терапия, както е посочено по-горе. Данните за ефикасност на елиглустат като монотерапия при педиатрични пациенти на възраст под 6 години (n=3) и с GD3 (n=5) са ограничени; не може да се направи клинично значимо заключение.

Основната крайна точка за ефикасност на пациентите в Кохорта 2 е процентът на пациентите с подобрене на тежката(те) проява(и), което прави пациента подходящ за включване в Кохорта 2 след 52 седмици лечение. По отношение на ефикасността на комбинираната терапия, при 4 от 6 пациенти не се достига основната крайна точка; не може да се направи заключение относно употребата на комбинирана терапия в педиатричната популация.

Таблица 9: Промени спрямо изходното ниво до 52 седмици (период на първичен анализ) при пациенти с GD на монотерапия с елиглустат (Кохорта 1) в проучване EFC13738

Възраст (години) [n]	Свързани с болестта на Gaucher клинични параметри	Средна (SD) изходна стойност	Средна (SD) на седмица 52	Средна промяна (SD)
-------------------------	---	------------------------------------	------------------------------	---------------------

2 до < 6 [n = 3]	Ниво на хемоглобина (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)
GD1: n = 2	Брой на тромбоцитите (x10 ⁹ /l)	261,50 (59,33)	229,33 (90,97)	-12,19% (26,05)
GD3: n = 1	Обем на слезката (MN)	3,84 (1,37)	5,61 (2,56)	42,12% (16,64)
	Обем на черния дроб (MN)	1,22 (0,27)	1,43 (0,02)	21,23% (26,97)
6 до < 12 [n = 15]	Ниво на хемоглобина (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)
GD1: n = 14	Брой на тромбоцитите (x10 ⁹ /l)	216,40 (51,80)	231,73 (71,62)	7,25% (20,50)
GD3: n = 1	Обем на слезката (MN)	3,01 (0,86)	2,93 (0,82)	0,11% (19,52)
	Обем на черния дроб (MN)	1,02 (0,20)	1,03 (0,16)	2,22% (13,86)
12 до < 18 [n = 33]	Ниво на хемоглобина (g/dl) (mmol/l)	13,75 (0,97) 8,54 (0,60)	13,37 (1,20) 8,3 (0,75)	-0,38 g/dl (,01) -0,24 mmol/l (0,63)
GD1: n = 30	Брой на тромбоцитите (x10 ⁹ /l)	210,64 (49,73)	177,11 (50,92)	-14,36% (20,67)
GD3: n = 3	Обем на слезката (MN)	3,48 (1,78)	3,41 (1,65)	1,79% (26,11)
	Обем на черния дроб (MN)	0,93 (0,16)	0,92 (0,18)	-1,47% (10,39)

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с елиглулат във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Gaucher тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Медианата на времето за достигане на максимални плазмени концентрации е от 1,5 до 6 часа след приложение, с ниска перорална бионаличност (<5%) поради значим метаболизъм на първо преминаване. Елиглулат е субстрат на ефлуксияния транспортер P-гр. Храната няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на елиглулат. След многократно приложение на елиглулат 84 mg два пъти дневно при лица non-PMs и веднъж дневно при PMs, стационарно състояние е постигнато за 4 дни с индекс на кумулиране от 3 или по-малко пъти.

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 non-PMs, и 9 часа при PMs.

Характеристики при специални групи

CYP2D6 фенотип

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че прогнозираният CYP2D6 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.

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти, лекувани със схеми на дозиране в зависимост от телесното тегло (вж. точка 4.2), експозициите в стационарно състояние ($C_{\max}$ и AUC) са сравними и в рамките на наблюдавания диапазон при възрастни пациенти.

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 EMs с леко чернодробно увреждане и 2,8- и 5,2- пъти по-високи при CYP2D6 EMs с умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави CYP2D6 EMs.

След многократно прилагане на доза елиглулат 84 mg два пъти дневно се очаква $C_{\max}$ и AUC₀₋₁₂ да са 2,4- и 2,9-пъти по-високи при CYP2D6 EMs с леко чернодробно увреждане и 6,4- 8,9-пъти по-високи при CYP2D6 EMs с умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави CYP2D6 EMs.

След многократно прилагане на доза елиглулат 84 mg веднъж дневно се очаква $C_{\max}$ и AUC₀₋₁₂ да са 3,1- и 3,2-пъти по-високи при CYP2D6 EMs с умерено чернодробно увреждане, в сравнение със здрави CYP2D6 EMs, получаващи елиглулат 84 mg два пъти дневно (вж. точки 4.2 и 4.4).

Експозицията в стационарно състояние не може да бъде предвидена при CYP2D6 IMs и 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 EMs с тежко бъбречно увреждане и здрави CYP2D6 EMs.

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

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 дългосрочни 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.

Елиглулат не е имал ефекти върху централната нервна система (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 ≥ 7 пъти над прогнозираната $C_{\max}$ при хора; медириани 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.

Елиглулат не е мутагенен при стандартна серия от изследвания за генотоксичност и не е показал никакъв канцерогенен потенциал в стандартни доживотни биоанализи при мишки и плъхове. Експозициите в проучванията за канцерогенност са били приблизително 4 пъти и 3 пъти по-високи съответно при мишки и плъхове, отколкото прогнозираните общи плазмени експозиции на елиглулат при хора, или под 1 път при плазмена експозиция на несвързаното лекарство.

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 прилагане, 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 елиглулат 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 преминава в поколението в продължение на 24 часа след приложението, което показва екскреция в млякото на елиглулат и/или свързаните с него материали.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Целулоза, микрокристална (E460)
Лактоза монохидрат
Хипромелоза 15 mPa.S, 2910
Глицеролов дибехенат

Капсулна обвивка

21 mg твърда капсула

Желатин (E441)
Калиево-алуминиев силикат (E555)
Титанов диоксид (E171)

84 mg твърда капсула

Желатин
Калиево-алуминиев силикат (E555)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Индигодин (E132)

Печатно мастило

Шеллак
Черен железен оксид (E172)
Пропиленгликол (E1520)
Амоняк, концентриран разтвор (E527)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Cerdelga 21 mg твърда капсула

2 години

Cerdelga 84 mg твърда капсула

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/PCTFE-алуминиев блистер

Cerdelga 21 mg твърда капсула

Всеки блистер съдържа 14 твърди капсули.

Всяка опаковка съдържа 56 твърди капсули.

Опаковка: 56 твърди капсули в 4 блистера с 14 капсули във всеки.

Cerdelga 84 mg твърда капсула

Всяка блистер-карта тип „портфейл“ съдържа 14 твърди капсули.

Всяка опаковка съдържа 14, 56 или 196 твърди капсули.

Опаковка: 14 твърди капсули в 1 блистер-карта тип „портфейл“, 56 твърди капсули в 4 блистер-карти тип „портфейл“ с 14 капсули във всяка или 196 твърди капсули в 14 блистер-карти тип „портфейл“ с 14 капсули във всяка.

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cerdelga 21 mg твърда капсула

EU/1/14/974/004 56 капсули

Cerdelga 84 mg твърда капсула

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.

Дата на последно подновяване: 16 декември 2019 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(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**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Cerdelga 21 mg твърда капсула

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300 France

Cerdelga 84 mg твърда капсула

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

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

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 (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

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

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

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) 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 одобрени 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).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

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

Обучителната програма е насочена към свеждане на риска до минимум относно специфични опасения за безопасността.

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, в която ще се предлага Cerdelga, на всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Cerdelga, да имат достъп/да бъде предоставен обучителен материал за лекаря.

1. Обучителен материал за лекаря:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за предписващия
- Карта на пациента

Ръководството за предписващия ще съдържа следните ключови елементи:

- Cerdelga е показан за дългосрочно лечение на възрастни пациенти с болест на Gaucher тип 1 (GD1). Cerdelga е показан и при педиатрични пациенти с GD1, които са на 6 и повече години с минимално телесно тегло 15 kg, които са стабилизиращи на ензим-заместваща терапия (ERT) и които са CYP2D6 слаби метаболитизатори (PMs), междинни метаболитизатори (IMs) или екстензивни метаболитизатори (EMs).
- Преди започване на лечение с Cerdelga, пациентите трябва да бъдат генотипирани за CYP2D6, за да се определи статуса на метаболитизиране по отношение на CYP2D6. Cerdelga е показан при пациенти, които са CYP2D6 PMs, IMs или EMs.
- За възрастни пациенти: Препоръчителната доза е 84 mg елиглулат два пъти дневно при CYP2D6 IMs или EMs. Препоръчителната доза е 84 mg елиглулат веднъж дневно при CYP2D6 PMs.
- За педиатрични пациенти: препоръчителната схема на дозиране при CYP2D6 IMs, EMs и PMs е както следва по-долу:

Телесно тегло	CYP2D6 EMs и IMs	CYP2D6 PMs
≥ 50 kg	84 mg два пъти дневно	84 mg веднъж дневно
25 до < 50 kg	84 mg два пъти дневно	42 mg веднъж дневно
15 до < 25 kg	42 mg два пъти дневно	21 mg веднъж дневно

- Пациентите трябва да бъдат информирани, че консумацията на грейпфрут или неговия сок трябва да се избягва.
- Елиглулат е противопоказан при пациенти, които са CYP2D6 IMs или EMs, които приемат силен или умерен CYP2D6 инхибитор съпътстващо със силен или умерен CYP3A инхибитор. Елиглулат също така е противопоказан и при пациенти, които са CYP2D6 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 съпътстващо приложение не се препоръчва. Употребата на умерен CYP3A инхибитор с елиглулат не се препоръчва при PMs.
- Препоръчва се прием на доза елиглулат веднъж дневно, когато силен CYP2D6 инхибитор се използва съпътстващо с IMs и EMs.
- Необходимо е повишено внимание с умерени CYP2D6 инхибитори при IMs и EMs. Необходимо е повишено внимание със силни или умерени CYP3A инхибитори при IMs и EMs. Необходимо е повишено внимание със слаби CYP3A инхибитори PMs.
- Cerdelga е противопоказан при CYP2D6 EMs с тежко чернодробно увреждане. При CYP2D6 EMs с леко или умерено чернодробно увреждане, приемащи силен или умерен CYP2D6 инхибитор, приложението на Cerdelga е противопоказано.
- При CYP2D6 EMs с леко чернодробно увреждане, приемащи слаб CYP2D6 инхибитор или силен, умерен или слаб CYP3A инхибитор, се препоръчва прием на доза от елиглулат веднъж дневно.
- При CYP2D6 IMs или PMs с всяка степен на чернодробно увреждане не се препоръчва приложение на Cerdelga.

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, в която ще се предлага Cerdelga, на всички пациенти/лица полагащи грижи, на които е предписана Cerdelga, да имат достъп/да бъде предоставен информационен пакет за пациента.

2. Информационен пакет за пациента

- Листовка: информация за пациента
- Карта на пациента

Картата 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 съпътстващо 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 елиглустат заедно с такива продукти, или при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, може или да направи елиглустат по-малко ефективен, или да увеличи нивата на елиглустат в кръвта на пациента.

Информация за пациента/лице полагащо грижи:

- Преди да започнете употребата на други лекарства, винаги се консултирайте с лекаря, който е предписал елиглустат.
- 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 елиглустат при пациенти, на които е предписан елиглустат, ПРУ трябва да създаде подрегистър към регистъра на хората с болест на Gaucher на Международната група за сътрудничество за болестта на Gaucher (International Collaborative Gaucher Group, ICGG), за да събира данни относно безопасността съгласно приетия протокол.	Q3 2025

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cerdelga 21 mg твърди капсули
елиглустат

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

Всяка капсула съдържа 21 mg елиглустат (като тартарат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула
56 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

Сканирайте QR кода или посетете <https://cerdelga.info.sanofi>

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ 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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/974/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Cerdelga 21 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, 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

Твърда капсула

14 твърди капсули
56 твърди капсули
196 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

Сканирайте QR кода или посетете <https://cerdelga.info.sanofi>

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
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 84 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, 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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
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 84 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cerdelga 21 mg твърди капсули
елиглустат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cerdelga 84 mg твърди капсули
елиглустат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Sanofi B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Cerdelga 21 mg твърди капсули

Cerdelga 84 mg твърди капсули
елиглустат (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 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 съдържа активното вещество елиглустат и се използва за дългосрочно лечение на възрастни и деца на 6-годишна възраст и по-големи, чието телесно тегло е поне 15 kg с болест на Гоше тип 1.

Когато се използва при деца, Cerdelga е предназначен за тези деца, чието заболяване е под контрол с ензим-заместваща терапия. Лекарят ще определи дали Cerdelga е подходящ за Вас или Вашето дете, преди да започнете да го приемате, като използва прост лабораторен тест.

Болестта на Гоше тип 1 е рядко, наследствено заболяване, при което веществото, наречено глюкозилцерамид не се разгражда ефективно във Вашето тяло. В резултат на това глюкозилцерамид се натрупва в слезката, черния дроб и костите Ви. Натрупването пречи на тези органи да работят правилно. Cerdelga съдържа активното вещество елиглустат, което намалява образуването 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 метаболизатори) или с бавна скорост (известни като бавни метаболизатори).

Болестта на Гоше тип 1 е доживотно заболяване 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 6).
- 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 (например 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 (ESRD).

Деца и юноши

Cerdelga не е предназначен за употреба при деца под 6-годишна възраст или с тегло под 15 kg.

Други лекарства и Cerdelga

Трябва да кажете на 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 – **антиаритмични 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 лекарства** (използвани за лечение на ХИВ)
- кобицистат – използван за подобряване на ефектите на антиретровирусните средства (използвани за лечение на ХИВ)
- апрепитант – **антиеметик** (използван за потискане на повръщането)
- дилтиазем – **антихипертензивен препарат** (използван за увеличаване на кръвотока и намаляване на сърдечната честота)
- кониваптан – **диуретик** (използван за повишаване на ниските нива на натрий в кръвта)
- боцпревир, телапревир – **антивирусни средства** (използвани за лечение на хепатит С)
- иматиниб – **противораково лекарство** (използвано 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
- циметидин, 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*) растителен 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**
- атомоксетин – 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 може да повлияе способността за шофиране и работа с машини при пациенти, които получават замаяност след приложение.

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.

Cerdelga се предлага с 2 различни вида количество на активното вещество в дозова единица. Твърдите капсули, съдържащи 84 mg елиглулат са синьо-зелени и бели, и твърдите капсули, съдържащи 21 mg елиглулат, са изцяло бели. Когато давате това лекарство на Вашето дете, моля, уверете се, че то приема правилната доза.

Cerdelga трябва да се приема през устата при деца, които могат да поглъщат капсулите цели.

Твърдите капсули Cerdelga трябва да се приемат цели с вода по едно и също време всеки ден. Може да се приема със или без храна. Тези, които го приемат два пъти дневно, трябва да приемат една доза сутрин и една доза вечер.

Не отваряйте, не разтрошавайте, не разтваряйте и не дъвчете твърдата капсула, преди да я преглътнете. Ако не можете да глътнете цялата капсула, кажете на Вашия лекар.

Смесването на съдържанието на капсулата (елиглулат на прах) в храна или напитки не е проучвано.

Препоръчителна доза за възрастни

Ако сте междинен метаболитатор или екстензивен метаболитатор:

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

Ако сте слаб метаболитатор:

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

Препоръчителна доза за деца

Количеството от това лекарство, което Вашето дете трябва да приема, зависи от телесното му тегло и от това как метаболизира лекарството. Лекарят ще определи това преди започване на лечението.

Тегло	Ако Вашето дете е междинен или екстензивен метаболитатор	Ако Вашето дете е слаб метаболитатор
50 kg или над 50 kg	Една 84 mg (синьо-зелена и бяла) капсула два пъти дневно	Една 84 mg (синьо-зелена и бяла) капсула веднъж дневно
25 kg до по-малко от 50 kg	Една 84 mg (синьо-зелена и бяла) капсула два пъти дневно	Две 21 mg (бели) капсули веднъж дневно
15 kg до по-малко от 25 kg	Две 21 mg (бели) капсули два пъти дневно	Една 21 mg (бяла) капсула веднъж дневно

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

Как да извадите от опаковката твърдата капсула от 21 mg

Скъсайте фолиото, покриващо капсулата, с помощта на палеца или показалеца и избутайте капсулата навън.

Как да издърпате блистера/картата тип „портфейл“ от защитния калъф при 84 mg твърда капсула

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.

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

- Главоболие
- Замаяност
- Промяна на вкуса (дисгеузия)
- Сърцебиене
- Дразнене в гърлото
- Кашлица
- Киселини (диспепсия)
- Стомашна болка (болка в горната част на корема)
- Диария
- Гадене
- Запек
- Коремна болка
- Киселинна рефлуксна болест (гастроезофагеална рефлуксна болест)
- Подуване на корема (метеоризъм)
- Възпаление на стомаха (гастрит)
- Затруднено преглъщане (дисфагия)
- Повръщане
- Сухота в устата
- Газове (флатуленция)
- Суха кожа
- Копривна треска (уртикария)
- Ставна болка (артралгия)
- Болка в ръцете, краката или гърба
- Уморяемост (умора)

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/карта тип „портфейл“ след „Годен до:/EXP“. 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).

Cerdelga 21 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 21 mg елиглулат.

Другите съставки са:

- В съдържимото на капсулата: микрокристална целулоза (E460), лактоза монохидрат (вижте точка 2 при "Cerdelga съдържа лактоза"), хипромелоза 15 mPa.S, 2910 и глицеролов дибехенат.
- В състава на капсулата: желатин (E441), калиево-алуминиев силикат (E555), титанов диоксид (E171).
- В печатното мастило на капсулата: шеллак, черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520) и амоняк, концентриран разтвор (E527).

Cerdelga 84 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 84 mg елиглулат.

Другите съставки са:

- В съдържимото на капсулата: микрокристална целулоза (E460), лактоза монохидрат (вижте точка 2 при "Cerdelga съдържа лактоза"), хипромелоза 15 mPa.S, 2910 и глицеролов дибехенат.
- В състава на капсулата: желатин (E441), калиево-алуминиев силикат (E555), титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и индиготин (E132).
- В печатното мастило на капсулата: шеллак, черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520) и амоняк, концентриран разтвор (E527).

Как изглежда Cerdelga и какво съдържа опаковката

Cerdelga 21 mg твърда капсула

Cerdelga 21 mg твърди капсули имат перленобяло непрозрачно капаче и перленобяло непрозрачно тяло с отпечатан в черно надпис "GZ04" върху тялото на капсулата.

Опаковка с 56 твърди капсули в 4 блистера с 14 капсули във всеки.

Cerdelga 84 mg твърда капсула

Cerdelga 84 mg твърди капсули имат перлено синьо-зелено непрозрачно капаче и перленобяло непрозрачно тяло, с отпечатан в черно надпис "GZ02" върху капсулата.

Опаковки с 14 твърди капсули в 1 блистерна карта тип „портфейл“, 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

Sanofi BV
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

Производител

Cerdelga 21 mg hard capsule
Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300
Франция

Cerdelga 84 mg hard capsule

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

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

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
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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

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