

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### ЦЕРЕСТЕЛ

**Регистрационный номер:** ЛП-003867

**Торговое наименование препарата:** Церестел

**Международное непатентованное наименование:**

Элиглулат

**Лекарственная форма:**

капсулы

**Состав**

Состав на одну капсулу:

Компонент	Количество
<i>Действующее вещество</i>	
Элиглулата тартрат (в пересчете на элиглулат свободное основание)	100,0 мг (84,4 мг)
<i>Вспомогательные вещества</i>	
Целлюлоза микрокристаллическая	45,0 мг
Лактозы моногидрат	111,5 мг
Гипромеллоза	10,8 мг
Глицерил дибегенат	2,7 мг
Масса содержимого капсулы:	270 мг
<i>Корпус капсулы</i>	
Желатин	до 100 %
Краситель кандурин серебристый тонкодисперсный	2,00 %
<i>Крышечка капсулы</i>	
Желатин	до 100 %
Краситель кандурин серебристый тонкодисперсный	0,73 %
Краситель оксид железа, желтый	0,27 %
Краситель индигокармин – FD&C голубой 2	0,17 %
<i>Черные чернила</i>	
Шеллак	44,47 %
Краситель оксид железа, черный	23,41 %
н-Бутанол	16,64 %
Изопропанол	12,48 %
Пропиленгликоль	2,00 %
Аммония гидроксид 28 %	1,00 %

**Описание:** Непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 2, состоящие из корпуса перламутрового белого цвета и крышечки перламутрового сине-зеленого цвета. Корпус капсулы имеет печатную маркировку «GZ02». Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** Прочие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм.

**АТХ код:** A16AX10

### **Фармакологические свойства**

#### **Механизм действия**

Элиглулат представляет собой мощный и специфический ингибитор глюкозилцерамидсинтазы, применяется при болезни Гоше I типа (БГI) как субстрат-редуцирующая терапия (СРТ). СРТ направлена на снижение скорости синтеза основного субстрата глюкозилцерамида (ГЛ-1) с целью достижения нормальной скорости его катаболизма у пациентов с БГI, предотвращения тем самым накопления глюкозилцерамида и уменьшения клинических проявлений заболевания.

#### **Фармакодинамика**

В клинических исследованиях с участием ранее не получавших лечения пациентов с БГI плазменные уровни ГЛ-1 были повышены у большинства лиц и снижались на фоне лечения препаратом Церестел. Кроме того, в клиническом исследовании с участием пациентов, состояние которых было стабилизировано на фоне ферментзаместительной терапии (ФЗТ) (то есть, при уже достигнутых терапевтических целях на фоне ФЗТ до начала лечения препаратом Церестел), плазменные уровни ГЛ-1 были нормальными у большинства пациентов и снижались при лечении препаратом Церестел.

#### Клиническая эффективность и безопасность

Рекомендованные режимы дозирования основываются на моделировании как данных фармакокинетики/фармакодинамики, полученных в ходе применения в клинических исследованиях режимов титрации дозы у промежуточных метаболиторов (ПМ) и быстрых метаболиторов (БМ), так и основанных на физиологии данных о фармакокинетике у медленных метаболиторов (ММ).

*Базовое исследование препарата Церестел у пациентов с БГТ, ранее не получавших лечение – исследование 02507 (ENGAGE)*

Исследование 02507 представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование с участием 40 пациентов с БГТ. В группе препарата Церестел трое пациентов (15%) получали начальную дозу элиглустата 42 мг два раза в сутки в течение 9-ти месячного периода первичного анализа, а 17 пациентов (85%) получали терапию с повышением дозы до 84 мг два раза в сутки на основании остаточной плазменной концентрации.

**Таблица 1: Изменение от исходного значения к 9-му месяцу (период первичного анализа) у ранее не получавших терапию пациентов с БГТ, которым проводилось лечение препаратом Церестел в ходе исследования 02507.**

	Плацебо (n=20)*	Церестел (n=20)*	Различие Церестел – Плацебо [95% ДИ]	Значение p <sup>**</sup>
Выраженное в процентах изменение объема селезенки - КН (%) (первичная конечная точка)	2.26	-27.77	-30 [-36.8, -23.2]	<0.0001
Абсолютное изменение уровня гемоглобина (г/дл) (вторичная конечная точка)	-0.54	0.69	1.22 [0.57, 1.88]	0.0006
Выраженное в процентах изменение объема печени - КН (%) (вторичная конечная точка)	1.44	-5.20	-6.64 [-11.37, -1.91]	0.0072
Выраженное в процентах изменение количества тромбоцитов (%) (вторичная конечная точка)	-9.06	32.00	41.06 [23.95, 58.17]	<0.0001

КН = Кратные нормы; ДИ – доверительный интервал

\*Исходно средние объемы селезенки составляли 12.5 и 13.9 КН в группах плацебо и препарата Церестел соответственно, а средние объемы печени составляли 1.4 КН для обеих групп. Средние уровни гемоглобина составляли 12.8 и 12.1 г/дл, а количество тромбоцитов – 78.5 и 75.1 x 10<sup>9</sup>/л соответственно.

\*\* Оценки и значения p основаны на модели ковариационного анализа.

Во время открытого расширенного периода пациенты, продолжавшие прием препарата Церестел (n=18), продемонстрировали дальнейшее улучшение (изменение от исходного значения) показателей уровня гемоглобина (1.02 г/дл), количества тромбоцитов (58.16%) и объемов селезенки и печени (-44.61% и -11.18% соответственно) через 18 месяцев лечения. У

всех пациентов отмечалось уменьшение объема селезенки на 20% и более через 18 месяцев, а у подавляющего большинства пациентов (16/18) было достигнуто уменьшение объема селезенки более чем на 30%.

*Долгосрочные клинические исходы у пациентов с БГП, ранее не получавших лечение – исследование 304*

Исследование 304 представляло собой неконтролируемое открытое многоцентровое исследование препарата Церестел у 26 пациентов. Девятнадцать пациентов завершили четырехлетний курс лечения. Пятнадцать из них (79%) получали терапию с повышением дозы элиглулата до 84 мг два раза в сутки; 4 пациента (21%) продолжали получать 42 мг два раза в сутки.

На фоне применения препарата Церестел было продемонстрировано уменьшение объема органов и улучшение гематологических показателей в течение четырехлетнего периода лечения (Таблица 2).

**Таблица 2: Изменение от исходного значения к 4-му году в ходе исследования 304**

	N	Исходное значение (среднее)	Изменение от исходного значения (среднее)	95% доверительный интервал	Значение p*
Объем селезенки (КН)	18	17.32	-62.5%	(-68.3, -56.7)	<0.0001
Уровень гемоглобина (г/дл)	19	11.30	2.27	(1.57, 2.97)	<0.0001
Объем печени (КН)	18	1.70	-28%	(-34.9, -21.2)	<0.0001
Количество тромбоцитов (x 10 <sup>9</sup> /л)	19	68.68	95%	(50.7, 139.4)	0.0003

КН = кратные норме

\* Парный t-критерий

*Базовое исследование препарата Церестел у пациентов с БГП, переходящих с ФЗТ – исследование 02607 (ENCORE)*

Исследование 02607 представляло собой рандомизированное открытое активно-контролируемое многоцентровое исследование по доказательству не меньшей эффективности препарата с участием 159 пациентов, состояние которых было ранее стабилизировано с помощью ФЗТ. В группе препарата Церестел 34 пациента (32%) получали лечение с повышением дозы элиглулата до 84 мг два раза в сутки, 51 пациент (48%) – до 127 мг два

раза в сутки в течение 12-месячного периода первичного анализа, а 21 пациент (20%) продолжал получать препарат в дозе 42 мг два раза в сутки.

На основании совокупных данных обо всех дозах, изученных в этом исследовании, препарат Церестел соответствовал критериям, установленным в этом исследовании для констатации не меньшей эффективности в сравнении с препаратом Церезим (имиглуцераза) в поддержании стабильного состояния пациента. Через 12 месяцев лечения процент пациентов, достигших первичной комбинированной конечной точки (включающей все четыре компонента, указанных в Таблице 3), составлял 84.8% [95%-ный доверительный интервал 76.2% - 91.3%] для группы препарата Церестел в сравнении с 93.6% [95%-ный доверительный интервал 82.5% - 98.7%] для группы препарата Церезим. Из числа пациентов, которые не достигли критериев стабильности по отдельным компонентам, 12 из 15 пациентов в группе препарата Церестел и 3 из 3 пациентов в группе препарата Церезим оставались в рамках достигнутых терапевтических целей для БГГ.

Не отмечалось клинически значимых различий между группами в отношении всех четырех параметров заболевания (Таблица 3).

**Таблица 3: Изменения от исходных значений к 12-му месяцу (период первичного анализа) у пациентов с БГГ, перешедших на прием препарата Церестел в ходе исследования 02607.**

	Церезим (n=47) Среднее [95% ДИ]	Церестел (n=99) Среднее [95% ДИ]
<b>Объем селезенки</b>		
Процент пациентов со стабильным объемом селезенки* <sup>a</sup>	100%	95.8%
Выраженное в процентах изменение объема селезенки – КН (%)*	-3.01 [-6.41, 0.40]	-6.17 [-9.54, -2.79]
<b>Уровень гемоглобина</b>		
Процент пациентов со стабильным уровнем гемоглобина <sup>a</sup>	100%	94.9%
Абсолютное изменение уровня гемоглобина (г/дл)	0.038 [-0.16, 0.23]	-0.21 [-0.35, 0.07]
<b>Объем печени</b>		
Процент пациентов со стабильным объемом печени* <sup>a</sup>	93.6%	96%
Выраженное в процентах изменение объема печени – КН (%)*	3.57 [0.57, 6.58]	1.78 [-0.15, 3.71]
<b>Количество тромбоцитов</b>		
Процент пациентов со стабильным количеством тромбоцитов <sup>a</sup>	100%	92.9%

Выраженное в процентах изменение количества тромбоцитов	2.93 [-0.56, 6.42]	3.79 [0.01, 7.57]
---	--------------------	-------------------

КН = Кратные норме, ДИ = доверительный интервал

\*Исключая пациентов с тотальной спленэктомией.

<sup>a</sup>Критерии стабильности основываются на изменениях между исходными значениями и значениями через 12 месяцев: снижение уровня гемоглобина  $\leq 1.5$  г/дл, снижение количества тромбоцитов  $\leq 25\%$ , увеличение объема печени  $\leq 20\%$  и увеличение объема селезенки  $\leq 25\%$ .

Во время открытого расширенного периода процент пациентов, соответствующих комбинированной конечной точке стабильности, сохранялся на уровне 87.4% через 24 месяца лечения препаратом Церестел. Отдельные показатели заболевания (объем селезенки, объем печени, уровни гемоглобина и количество тромбоцитов) оставались стабильными в течение 24 месяцев.

#### Опыт клинического применения у медленных метаболизаторов (ММ) и сверхбыстрых метаболизаторов (СБМ) по изоферменту CYP2D6

Имеется ограниченный опыт лечения препаратом Церестел пациентов, которые являются ММ или СБМ. В периодах первичного анализа трех клинических исследований в целом 5 ММ и 5 СБМ получали лечение препаратом Церестел. Все ММ получали 42 мг элиглулата два раза в сутки, и четверо из них (80%) имели адекватный клинический ответ. Большинство СБМ (80%) получали лечение с повышением дозы до 127 мг два раза в сутки, и все они имели адекватные клинические ответы. У одного СБМ, который получал препарат в дозе 84 мг два раза в сутки, не отмечалось адекватного ответа.

Ожидается, что прогнозируемое воздействие при применении элиглулата в дозе 84 мг один раз в сутки у пациентов, которые являются ММ, будет аналогично воздействию, наблюдаемому при применении элиглулата в дозе 84 мг два раза в сутки у промежуточных метаболизаторов (ПМ) по изоферменту CYP2D6. У пациентов, являющихся СБМ, может быть не достигнута концентрация препарата, адекватная для достижения терапевтического эффекта. Таким пациентам не могут быть даны рекомендации по дозировке препарата.

#### Влияние на патологию скелета

В исследовании 02507, согласно данным МРТ, балльная оценка общей инфильтрации костного мозга (Bone Marrow Burden, ВМВ) на уровне поясничного отдела позвоночника и бедра у пациентов, получавших лечение препаратом Церестел, снизилась в среднем на 1.1 пункта через 9 месяцев (n=20) и на 2.15 пункта через 18 месяцев (n=18). Процент получавших лечение препаратом Церестел пациентов, у которых отмечалось значимое снижение общей

балльной оценки ВМВ как минимум на 2 пункта, увеличился с 26% (n=5) через 9 месяцев до 44% (n=8) через 18 месяцев терапии.

Через 18 месяцев лечения препаратом Церестел средний T-показатель оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на уровне поясничного отдела позвоночника увеличился с -1.06 (стандартное отклонение 0.82) (n=17) до -0.91 (стандартное отклонение 0.88) (n=15).

Результаты исследования 304 показывают, что достигнутое состояние костной ткани сохраняется или продолжает улучшаться в течение 4-х лет терапии препаратом Церестел.

#### Электрокардиографическая оценка

На фоне применения однократных доз элиглустата вплоть до 675 мг не наблюдалось клинически значимого удлинения интервала QTc.

Скорректированный по частоте сердечных сокращений с использованием формулы Фредеричи интервал QT (QTcF) был оценен в ходе рандомизированного плацебо- и активно-контролируемого (моксифлоксацин 400 мг) перекрестного исследования однократной дозы у 47 здоровых лиц. В этом исследовании с продемонстрированной способностью определять незначительные эффекты верхняя граница одностороннего 95%-ного доверительного интервала для наибольшего плацебо-скорректированного и скорректированного по исходной величине интервала QTcF находилась ниже 10 мсек – порогового значения, вызывающего особый интерес регуляторных органов. Несмотря на то, что не было выявлено очевидного влияния на частоту сердечных сокращений, наблюдалось дозозависимое удлинение интервалов PR, QRS и QTcd в плацебо-контролируемой группе. На основании моделирования данных фармакокинетики/фармакодинамики ожидается, что плазменные концентрации элиглустата, в 11 раз превышающие  $C_{max}$ , будут вызывать среднее (верхняя граница 95%-ного доверительного интервала) удлинение интервалов PR, QRS и QTcF, равное 18.8 (20.4), 6.2 (7.1) и 12.3 (14.2) мсек соответственно.

#### Применение у детей

Европейское агентство лекарственных средств отменило обязательство представить результаты исследований препарата Церестел во всех подгруппах педиатрической популяции при болезни Гоше II типа (смотрите раздел «Особые популяции» для получения информации об использовании в педиатрической практике).

Европейское агентство лекарственных средств отложило обязательство представить результаты исследований препарата Церестел в подгруппах педиатрической популяции в

возрасте с 24 месяцев до 18 лет при болезни Гоше I и III типа (смотрите раздел «Особые популяции» для получения информации об использовании в педиатрической практике).

## **Фармакокинетика**

### Абсорбция

Среднее время достижения максимальных плазменных концентраций достигается между 1.5 и 3 часами после приема, при этом имеет место низкая биодоступность при пероральном приеме (<5%) ввиду значимого пресистемного метаболизма. Элиглулат является субстратом эффлюксного переносчика гликопротеина Р (Р-gp). Пища не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику элиглулата. После повторного приема элиглулата в дозе 84 мг два раза в сутки равновесное состояние достигалось через 4 дня, с 3-кратным или меньшим коэффициентом накопления. Пероральный прием элиглулата в дозе 84 мг один раз в сутки не изучался у медленных метаболизаторов (ММ) по изоферменту CYP2D6.

### Распределение

Элиглулат в умеренной степени связывается с белками плазмы крови человека (76-83%) и преимущественно распределяется в плазме. После внутривенного введения объем распределения составлял 816 л, свидетельствуя о высокой степени проникновения в ткани человека. Неклинические исследования продемонстрировали широкое распределение элиглулата в тканях, включая костный мозг.

### Биотрансформация

Элиглулат подвергается быстрому метаболизму с высоким клиренсом, преимущественно с помощью изофермента CYP2D6 и в меньшей степени – с помощью изофермента CYP3A. Основные метаболические пути элиглулата включают последовательное окисление остатка октанолола, за которым следует окисление 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксанового остатка, или комбинацию двух путей, что приводит к образованию многочисленных оксидативных метаболитов.

### Выведение

После перорального приема большая часть принятой дозы выделяется с мочой (41.8%) и калом (51.4%), преимущественно в виде метаболитов. После внутривенного введения общий клиренс элиглулата составлял 86 л/ч. После повторного перорального приема доз элиглулата 84 мг в сутки период полувыведения элиглулата составлял примерно 4-7 часов у лиц, не являющихся ММ, и 9 часов у ММ.



## Характеристики в специфических группах

### *Фенотип изофермента CYP2D6*

Популяционный фармакокинетический анализ показывает, что прогнозируемый фенотип изофермента CYP2D6, основанный на генотипе, является наиболее важным фактором, влияющим на фармакокинетическую вариабельность. Лица с прогнозируемым фенотипом медленного метаболитора по изоферменту CYP2D6 (примерно 5-10% популяции) демонстрируют более высокие плазменные концентрации элиглустата, чем промежуточные или быстрые метаболиторы по изоферменту CYP2D6.

### *Пол, масса тела, возраст и расовая принадлежность*

Анализ популяционных фармакокинетических данных выявил, что такие показатели, как пол, масса тела, возраст и расовая принадлежность, оказывают ограниченное влияние на фармакокинетику элиглустата, либо не оказывают его вообще.

## **Показания к применению**

Препарат Церестел показан для длительной терапии взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа (БГI), которые являются медленными метаболиторами (ММ), промежуточными метаболиторами (ПМ) или быстрыми метаболиторами (БМ) по изоферменту CYP2D6.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

Пациенты, которые являются промежуточными метаболиторами (ПМ) или быстрыми метаболиторами (БМ) по изоферменту CYP2D6 и принимают мощный или умеренный ингибитор изофермента CYP2D6 одновременно с мощным или умеренным ингибитором изофермента CYP3A, и пациенты, которые являются медленными метаболиторами (ММ) изофермента CYP2D6 и принимают сильный ингибитор изофермента CYP3A. Использование препарата Церестел в этих условиях приводит к существенному повышению плазменных концентраций элиглустата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Ограничения по применению препарата пациентами с непереносимостью лактозы, а также с редкими наследственными проблемами, такими как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция приведены в разделе «Особые указания».

Беременность.

Возраст до 18 лет.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### **Беременность**

Данные об использовании элиглустата у беременных женщин отсутствуют либо представлены в ограниченном количестве. Исследования на животных не указывают на наличие прямых либо непрямых токсических воздействий на репродуктивную систему. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать использования препарата Церестел во время беременности.

### **Период грудного вскармливания**

Неизвестно, выделяется ли элиглустат либо его метаболиты в грудное молоко у женщин. Доступные фармакодинамические/токсикологические данные у животных продемонстрировали выделение элиглустата в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Решение о том, стоит ли прекратить грудное вскармливание либо прекратить/воздержаться от терапии препаратом Церестел, должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и преимуществ терапии для женщины.

### **Способ применения и дозы**

Терапию препаратом Церестел должен начинать и контролировать врач, обладающий компетенцией в сфере лечения болезни Гоше.

#### Дозирование

Рекомендованная доза составляет 84 мг элиглустата два раза в сутки для промежуточных метаболитаторов (ПМ) и быстрых метаболитаторов (БМ) по изоферменту CYP2D6. Для медленных метаболитаторов (ММ) по изоферменту CYP2D6 рекомендованная доза составляет 84 мг элиглустата один раз в сутки. Если доза пропущена, назначенная доза должны быть принята в следующее запланированное по графику время; последующая доза не должна удваиваться.

Капсулы могут приниматься с пищей или без нее. Следует избегать употребления в пищу грейпфрутов или грейпфрутового сока.

#### Способ применения

Препарат Церестел предназначен для перорального приема. Капсулы следует проглатывать целиком, предпочтительно запивая водой; их не следует измельчать, растворять или раскрывать.

## **Побочное действие**

### Резюме профиля безопасности

Большинство нежелательных реакций являются легкими и кратковременными. Нежелательной реакцией, о которой сообщалось наиболее часто, является диарея – она возникает примерно у 6% пациентов. Менее чем 2% пациентов, получавших препарат Церестел постоянно, прекратили лечение ввиду развития какой-либо нежелательной реакции. Серьезной нежелательной реакцией, о которой наиболее часто сообщалось в клинических исследованиях, являлось синкопе (0.76%). Все явления были ассоциированы с предрасполагающими факторами риска и, по-видимому, являлись вазовагальными по своей природе. Ни одно из этих явлений не привело к прекращению участия в исследовании.

### Табличный перечень нежелательных реакций

Общий профиль нежелательных реакций при применении препарата Церестел основывается на обобщенных результатах первичного анализа двух базовых исследований и одного четырехлетнего долгосрочного исследования, в которых приняли участие в целом 152 пациента в возрасте от 16 до 69 лет, получавших элиглустат в течение периода, медиана длительности которого составляла 51.9 недель (диапазон – от 0.1 до 210.9 недель).

Нежелательные реакции классифицируются по системно-органному классу и частоте (очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ )). Все нежелательные реакции, о развитии которых сообщалось более чем у 2% пациентов, представлены в Таблице 4. В пределах каждой группировки по частоте нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

**Таблица 4: перечень нежелательных реакций**

<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	
Часто	Головная боль*
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	
Часто	Тошнота, диарея*, боль в животе*, метеоризм

<b>Нарушения со стороны скелетной-мышечной системы и соединительной ткани</b>	
Часто	Артралгия
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>	
Часто	Повышенная утомляемость

Было применено пороговое значение >2%.

\*Частота нежелательной реакции была аналогичной или превышала таковую при применении плацебо, чем при применении препарата Церестел в плацебо-контролируемом базовом исследовании.

### **Передозировка**

Самая высокая плазменная концентрация элиглустата, наблюдавшаяся к настоящему времени, отмечалась в исследовании 1 фазы с применением повышающейся однократной дозы у здоровых лиц – у участника, принявшего дозу, примерно в 21 раз превышающую рекомендованную дозу для пациентов с БГ1. На момент достижения наивысшей плазменной концентрации (в 59 раз выше, чем в обычных терапевтических условиях) у участника отмечалось головокружение, характеризующееся нарушением равновесия, гипотензия, брадикардия, тошнота и рвота.

В случае острой передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, поддерживающий уход и применение симптоматического лечения.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Элиглустат метаболизируется преимущественно с помощью изофермента CYP2D6 и в меньшей степени – с помощью изофермента CYP3A4. Сопутствующее применение веществ, влияющих на активность изофермента CYP2D6 или изофермента CYP3A4, может изменять плазменные концентрации элиглустата. Элиглустат является ингибитором гликопротеина P (P-gp) и изофермента CYP2D6 *in vitro*; сопутствующее применение элиглустата с веществами, являющимися субстратами P-gp или изофермента CYP2D6, может повышать плазменную концентрацию этих веществ.

Перечень веществ в данном разделе не является исчерпывающим, и лицу, назначающему препарат, рекомендуется обратиться к инструкции по применению всех других назначаемых лекарственных препаратов с целью получения информации о потенциальных межлекарственных взаимодействиях с элиглустатом.

### Средства, которые могут увеличивать воздействие элиглустата

Препарат Церестел противопоказан пациентам, которые являются промежуточными метаболиторами (ПМ) или быстрыми метаболиторами (БМ) по изоферменту CYP2D6 и принимают мощный или умеренный ингибитор изофермента CYP2D6 одновременно с мощным или умеренным ингибитором изофермента CYP3A, а также пациентам, которые являются медленными метаболиторами (ММ) по изоферменту CYP2D6 и принимают мощный ингибитор изофермента CYP3A (смотрите раздел «Противопоказания»). Использование препарата Церестел в этих условиях приводит к существенному повышению плазменных концентраций элиглустата.

#### *Ингибиторы изофермента CYP2D6*

##### У промежуточных (ПМ) и быстрых метаболиторов (БМ):

После повторного приема дозы элиглустата 84 мг два раза в сутки у лиц, не являющихся ММ, сопутствующее применение с повторным приемом дозы пароксетина 30 мг один раз в сутки (мощный ингибитор изофермента CYP2D6) приводило к повышению  $C_{max}$  и  $AUC_{0-12}$  элиглустата в 7.3 и в 8.9 раз соответственно. Следует рассмотреть применение элиглустата в дозе 84 мг один раз в сутки в ситуации, когда мощный ингибитор изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин, бупропион) используется одновременно у ПМ и БМ.

При назначении элиглустата 84 мг два раза в сутки у лиц, не являющихся ММ, прогнозируется, что сопутствующее использование умеренных ингибиторов изофермента CYP2D6 (например, дулоксетина, тербинафина, моклобемида, мирабегрона, цинакалцета, дронедарона) будет увеличивать воздействие элиглустата примерно до 4-х раз. Следует соблюдать осторожность при использовании умеренных ингибиторов изофермента CYP2D6 у ПМ и БМ.

#### *Ингибиторы изофермента CYP3A*

##### У промежуточных (ПМ) и быстрых метаболиторов (БМ):

После повторного приема дозы элиглустата 84 мг два раза в сутки у лиц, не являющихся ММ, сопутствующее применение мощного ингибитора изофермента CYP3A кетоконазола с повторным приемом дозы 400 мг один раз в сутки приводило к увеличению  $C_{max}$  и  $AUC_{0-12}$  в 3.8 и 4.3 раза соответственно; аналогичные эффекты могут ожидать при применении других мощных ингибиторов изофермента CYP3A (например, кларитромицина, кетоконазола, итраконазола, кобицистата, индинавира, лопинавира, ритонавира, саквинавира,

телапревира, типранавира, позаконазола, вориконазола, телитромицина, кониваптана, боцепревира). Следует соблюдать осторожность при применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A у ПМ и БМ.

При применении элиглустата в дозе 84 мг два раза в сутки у лиц, не являющихся ММ, прогнозируется, что сопутствующее использование умеренных ингибиторов изофермента CYP3A (например, эритромицина, ципрофлоксацина, флуконазола, дилтиазема, верапамила, апрепитанта, атазанавира, дарунавира, фосампренавира, иматиниба, циметидина) будет увеличивать воздействие элиглустата приблизительно в 3 раза. Следует соблюдать осторожность при применении умеренных ингибиторов изофермента CYP3A у ПМ и БМ.

У медленных метаболитов (ММ):

При применении элиглустата в дозе 84 мг один раз в сутки у ММ прогнозируется, что сопутствующее применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A (например, кетоконазола, кларитромицина, итраконазола, кобицистата, индинавира, лопинавира, ритонавира, саквинавира, телапревира, типранавира, позаконазола, вориконазола, телитромицина, кониваптана, боцепревира) будет увеличивать  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  элиглустата в 4.3 и 6.2 раза. Использование мощных ингибиторов изофермента CYP3A у ММ противопоказано.

При применении элиглустата в дозе 84 мг один раз в сутки у ММ прогнозируется, что сопутствующее применение умеренных ингибиторов изофермента CYP3A (например, эритромицина, ципрофлоксацина, флуконазола, дилтиазема, верапамила, апрепитанта, атазанавира, дарунавира, фосампренавира, иматиниба, циметидина) будет увеличивать  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  элиглустата в 2.4 и 3 раза соответственно. Использование умеренного ингибитора изофермента CYP3A с элиглустатом у ММ не рекомендуется.

Следует соблюдать осторожность при использовании у ММ слабых ингибиторов изофермента CYP3A (например, амлодипина, цилостазола, флувоксамина, гидрастиса канадского, изониазида, ранитидина, ранолозина).

*Ингибиторы изофермента CYP2D6, используемые одновременно с ингибиторами изофермента CYP3A*

У промежуточных (ПМ) и быстрых метаболитов (БМ):

При применении элиглустата в дозе 84 мг два раза в сутки у лиц, не являющихся ММ, прогнозируется, что сопутствующее применение мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2D6 и мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP3A будет

увеличивать  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-12}$  вплоть до 17 и 25 раз соответственно. Использование мощного или умеренного ингибитора изофермента CYP2D6 одновременно с мощным или умеренным ингибитором изофермента CYP3A у ПМ и БМ противопоказано.

Продукты на основе грейпфрутов содержат один или большее количество компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A и могут увеличивать плазменные концентрации элиглустата. Следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока.

#### Средства, которые могут уменьшать воздействие элиглустата

##### *Мощные индукторы изофермента CYP3A*

После повторного приема элиглустата в дозе 127 мг два раза в сутки у лиц, не являющихся ММ, сопутствующее повторное применение рифампицина в дозе 600 мг один раз в сутки (мощный индуктор изофермента CYP3A, а также эффлюксный переносчик гликопротеина Р) приводило к уменьшению воздействия элиглустата примерно на 85%. После повторного приема элиглустата в дозе 84 мг два раза в сутки у ММ сопутствующее повторное применение рифампицина в дозе 600 мг один раз в сутки приводило к уменьшению воздействия элиглустата примерно на 95%. Использование мощного индуктора изофермента CYP3A (например, рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, рифабутина и зверобоя обыкновенного) с элиглустатом у ПМ, БМ и ММ не рекомендуется.

#### Средства, воздействие которых может увеличиваться при приеме элиглустата

##### *Субстраты гликопротеина Р*

После приема однократной дозы дигоксина 0.25 мг (субстрата Р-гр) сопутствующее применение элиглустата в дозе 127 мг два раза в сутки приводило к увеличению  $C_{\max}$  и  $AUC_{\text{last}}$  дигоксина в 1.7 и 1.5 раза соответственно. Может потребоваться применение меньших доз веществ, которые являются субстратами Р-гр (например, дигоксина, колхицина, дабигатрана, фенитоина, правастатина).

##### *Субстраты изофермента CYP2D6*

После приема однократной дозы метопролола 50 мг (субстрат изофермента CYP2D6) сопутствующее повторное применение элиглустата в дозе 127 мг два раза в сутки приводило к увеличению  $C_{\max}$  и АUC метопролола в 1.5 и 2.1 раза соответственно. Может потребоваться применение меньших доз лекарственных препаратов, которые являются субстратами изофермента CYP2D6. Эти препараты включают определенные антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, например, нортриптилин, амитриптилин, имипрамин и дезипрамин), фенотиазины, декстрометорфан и атомоксетин.

## **Особые указания**

### Начало терапии: CYP2D6-генотипирование

Перед началом лечения препаратом Церестел пациентам необходимо пройти генотипирование CYP2D6 с целью определения статуса метаболизатора по изоферменту CYP2D6 (смотрите раздел «Особые популяции»).

### Межлекарственные взаимодействия

Препарат Церестел противопоказан пациентам, которые являются промежуточными метаболизаторами (ПМ) или быстрыми метаболизаторами (БМ) по изоферменту CYP2D6 и принимают мощный (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин) или умеренный (например, дулоксетин, тербинафин) ингибитор изофермента CYP2D6 одновременно с мощным (например, кларитромицин, интраконазол) или умеренным (например, эритромицин, флуконазол) ингибитором изофермента CYP3A, а также пациентам, которые являются медленными метаболизаторами (ММ) по изоферменту CYP2D6 и принимают мощный ингибитор изофермента CYP3A. В этих условиях нарушены оба основных пути метаболизма элиглустата, что сопровождается прогнозируемым существенным повышением его плазменных концентраций (смотрите раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Хотя при тщательном исследовании интервала QT у здоровых добровольцев не наблюдалось значимого его удлинения, на основании моделирования данных фармакокинетики/фармакодинамики можно спрогнозировать, что плазменные концентрации элиглустата, в 11 раз превышающие прогнозируемую  $C_{max}$  у человека, будут вызывать незначительное удлинение интервалов PR, QRS и QT (смотрите раздел «Фармакодинамика», Электрокардиографическая оценка).

Для получения информации об использовании препарата Церестел с одним мощным или умеренным ингибитором изофермента CYP2D6 либо изофермента CYP3A смотрите раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Использование препарата Церестел с мощными ингибиторами изофермента CYP3A существенно уменьшает воздействие элиглустата, что может снижать его терапевтическую эффективность; таким образом, сопутствующее применение не рекомендуется (смотрите раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### Пациенты с уже имеющимися заболеваниями сердца



Использование препарата Церестел у пациентов с уже имеющимися заболеваниями сердца во время клинических исследований не изучалось. Поскольку согласно прогнозам элиглулат будет вызывать незначительное удлинение ЭКГ-интервалов при существенно повышенных плазменных концентрациях, следует избегать использования препарата Церестел у пациентов с заболеваниями сердца (застойная сердечная недостаточность, недавно перенесенный острый инфаркт миокарда, брадикардия, блокада сердца, желудочковая аритмия), синдромом удлиненного интервала QT и в комбинации с антиаритмическими лекарственными препаратами класса IA (например, с хинидином) или класса III (например, амиодароном, соталолом).

#### Мониторинг клинического ответа

У некоторых ранее не получавших лечения пациентов было продемонстрировано уменьшение объема селезенки менее чем на 20% (субоптимальные результаты) через 9 месяцев лечения (смотрите раздел «Фармакодинамика»). У этих пациентов должна быть рассмотрена необходимость мониторинга с целью выявления дальнейшего улучшения или поиска альтернативного метода лечения.

У пациентов со стабильным заболеванием, которые переходят на лечение элиглулатом с ферментзаместительной терапии, следует выполнять мониторинг прогрессирования заболевания (например, через 6 месяцев с регулярным мониторингом впоследствии) для всех проявлений заболевания с целью оценки стабильности заболевания. У отдельных пациентов, которые имеют субоптимальный ответ, следует рассмотреть необходимость возобновления ферментзаместительной терапии или применение альтернативного метода лечения.

#### Лактоза

Пациенты с редкими наследственными проблемами, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не должны принимать этот препарат.

#### Особые популяции

##### *Сверхбыстрые метаболиты и неопределенные метаболиты по изоферменту CYP2D6*

Препарат Церестел не следует использовать у пациентов, которые являются сверхбыстрыми метаболиторами (СБМ) и у пациентов, статус метаболизма по изоферменту CYP2D6 у которых не определен (смотрите раздел «Межлекарственные взаимодействия»).

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Препарат Церестел не изучался у пациентов с нарушением функции печени. Таким образом, нельзя дать какие-либо рекомендации в отношении дозы.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Препарат Церестел не изучался у пациентов с нарушением функции почек. Таким образом, нельзя дать какие-либо рекомендации в отношении дозы.

#### *Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)*

В клиническое исследование было включено ограниченное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше. Не было выявлено значимых различий в профилях эффективности и безопасности у пациентов пожилого возраста и у более молодых пациентов.

#### *Пациенты детского возраста*

Безопасность и эффективность препарата Церестел у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не была установлена. В настоящее время доступных данных нет.

#### Репродуктивная функция

У самцов крыс наблюдалось воздействие на яички и обратимое ингибирование сперматогенеза. Значимость этих результатов для людей неизвестна.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности**

Препарат Церестел не оказывает влияния на способность к управлению автомобилем и на работу с механизмами, либо влияние является ничтожным.

### **Форма выпуска**

*При упаковке на «Джензайм Ирландия Лимитед», Ирландия:*

Капсулы 84,4 мг. По 14 капсул в контурной ячейковой упаковке (блистере) из многослойного материала PETG-PCFTE и фольги алюминиевой, плотно запечатанной в картонный «карман». По 1 картонному «карману» помещают в картонный «рукав». По 4 картонных «рукава» вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

На открывающуюся сторону пачки картонной наклеивают анти-контрафактный стикер.

*При упаковке на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия:*

Капсулы 84,4 мг. По 14 капсул в контурной ячейковой упаковке (блистере) из многослойного материала PETG-PCFTE и фольги алюминиевой, плотно запечатанной в картонный «карман». По 1 картонному «карману» помещают в картонный «рукав». По 4 картонных «рукава»

вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. На пачку картонную наклеивают самоклеящиеся стикеры с целью контроля первого вскрытия.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель:**

Джензайм Ирландия Лимитед.

ИДА Индастриал Парк, Олд Килмиден

Роуд, Уотефорд, Ирландия **Производитель готовой лекарственной формы:**

Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия

ИДА Индастриал Парк

Олд Килмиден Роуд, Уотефорд, Ирландия

**Владелец регистрационного удостоверения:**

Джензайм Европа Б.В., Нидерланды

Гуимиир 10, 1411 ДД Наарден, Нидерланды

***Претензии потребителей направлять по адресу:***

Представительство АО «Санофи-авентис групп»

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22,

телефон: (495) 721-14-00,

факс: (495) 721-14-11.

***В случае вторичной упаковки препарата на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»:***

**Наименование и адрес места производства:**

***Производство, первичная упаковка:***

Джензайм Ирландия Лимитед.

ИДА Индастриал Парк, Олд Килмиден

Роуд, Уотефорд, Ирландия

***Вторичная (потребительская) упаковка и выпускающий контроль качества:***

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28.

***Претензии потребителей направлять по адресу:***

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», 450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28,

тел./факс: (347) 272 92 85,

[www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)