ЛП-003867-041218

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЦЕРЕСТЕЛ

Регистрационный номер: ЛП-003867.

Торговое наименование препарата: Церестел.

Международное непатентованное наименование: элиглустат.

Лекарственная форма: капсулы.

Состав

Состав на одну капсулу:

Компонент	Количество
Действующее вещество	
Элиглустата тартрат (в пересчете на элиглустат свободное основание)	100,0 мг (84,4 мг)
Вспомогательные вещества	
Целлюлоза микрокристаллическая	45,0 мг
Лактозы моногидрат	111,5 мг
Гипромеллоза	10,8 мг
Глицирил дибегенат	2,7 мг
Масса содержимого капсулы:	270 мг
Корпус капсулы	
Желатин	до 100 %
Краситель кандурин серебристый тонкодисперсный	2,00 %
Крышечка капсулы	
Желатин	до 100 %
Краситель кандурин серебристый тонкодисперсный	0,73 %
Краситель оксид железа, желтый	0,27 %
Краситель индигокармин – FD&C голубой 2	0,17 %
Черные чернила	
Шеллак	44,47 %

113724

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 препараты, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм.

Код АТХ: A16AX10.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Причиной развития болезни Гоше является недостаточность лизосомального фермента кислой β-глюкозидазы, что приводит к накоплению ее основного естественного субстрата - глюкозилцерамида (ГЛ-1) - в клетках Гоше, преимущественно в печени, селезенке и костном мозге. Элиглустат представляет собой мощный и специфический ингибитор глюкозилцерамидсинтетазы и применяется при болезни Гоше 1 типа (БГ1) в качестве субстрат-редуцирующей терапии (СРТ). СРТ направлена на снижение скорости синтеза ГЛ-1 таким образом, чтобы она соответствовала замедленной скорости его катаболизма у пациентов с БГ1, предотвращая тем самым накопление ГЛ-1 и уменьшая клинические проявления заболевания.

В клинических исследованиях, проведенных у пациентов с БГ1, ранее не получавших лечения, у большинства пациентов плазменные концентрации ГЛ-1 были повышены и снижались на фоне лечения препаратом Церестел. Кроме того, в клиническом исследовании с участием пациентов, состояние которых

113724

было стабилизировано применением ферментозаместительной терапии (ФЗТ) (то есть, при уже достигнутых терапевтических целях на фоне ФЗТ до начала лечения препаратом Церестел), у большинства пациентов плазменные концентрации ГЛ-1 были нормальными и снижались при лечении препаратом Церестел.

Клиническая эффективность и безопасность

Рекомендованные режимы дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы») основываются на моделировании как данных фармакокинетики/фармакодинамики, полученных в ходе клинических исследований режимов титрации дозы у промежуточных метаболизаторов (ПМ) и быстрых метаболизаторов (БМ) по изоферменту CYP2D6, так и основанных на физиологии данных фармакокинетики у медленных метаболизаторов (ММ) по изоферменту CYP2D6.

Эффективность препарата Церестел была изучена в трех клинических исследованиях, проведенных у пациентов с болезнью Гоше 1 типа.

Для удобства пользователей и облегчения понимания текста применяемая доза препарата в последующих разделах данной инструкции представлена в округленном до целых значений виде - 84 мг (при точном количестве элиглустата, реально содержащемся в одной капсуле, составляющем 84,4 мг) (см. раздел «Состав»).

Эффективность и безопасность препарата Церестел *была изучена в базовом исследовании 3 фазы у пациентов с БГ1, ранее не получавших лечение – исследование 02507 (ENGAGE)*

Исследование 02507 было направлено на изучение эффективности и безопасности препарата Церестел у 40 пациентов с БГ1 в возрасте 16 лет и старше (медиана возраста составляла 30,4 лет), которые имели в анамнезе спленомегалию и гематологические нарушения.

113724

Долгосрочные клинические исходы при применении препарата Церестел были изучены у пациентов с БГ1, ранее не получавших лечение – исследование 304

Исследование 304 было проведено у 26 пациентов, которые раньше не получали лечения по поводу БГ1.

На фоне применения препарата Церестел было продемонстрировано уменьшение объема органов и улучшение гематологических показателей в течение четырехлетнего и восьмилетнего периодов лечения. Долгосрочные данные о висцеральных и гематологических конечных точках эффективности продемонстрировали уменьшение инфильтрации костного мозга бедренной кости (по данным МРТ), которое наблюдалось у большинства пациентов через 4 года и 8 лет лечения элиглустатом.

Клиническое исследование фазы 3 у пациентов, переведенных с ферментозаместительной терапии (ФЗТ) на лечение препаратом Церестел исследование 02607 (ENCORE)

Исследование 02607 было направлено на доказательство не меньшей эффективности препарата Церестел по сравнению с препаратом Церезим®, проведенным у 159 пациентов с БГ1, которые получали ФЗТ не менее 6-9 предыдущих месяцев.

В группе препарата Церестел 34 пациента (32 %) получали лечение с повышением дозы элиглустата 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® (имиглюцеразой) в поддержании стабильного состояния пациента.

113724

В течение открытого периода долгосрочного лечения препаратом Церестел (фаза продолжения исследования) процент пациентов с полными данными, соответствующими композитной конечной точке стабильности, поддерживался на уровне 84,6 % (n=136) через 2 года, 84,4 % (n=109) после 3 лет лечения и 91,1 % (n= 5) через 4 года лечения. Большинство прекращений периода продления произошло из-за перехода на лечение препаратом на коммерческой основе. Индивидуальные показатели заболевания: объем селезенки, объем печени, концентрация гемоглобина и количество тромбоцитов в периферической крови оставались стабильными через 4 года лечения.

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 по изоферменту CYP2D6.

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

Электрокардиографическая оценка

На фоне приема 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

113724

рандомизированного плацебо- и активно-контролируемого (моксифлоксацин 400 мг) перекрестного исследования по изучению режима дозирования с однократным введением у 47 здоровых добровольцев. В этом исследовании с продемонстрированной способностью определять незначительные эффекты верхняя граница одностороннего 95 % ДИ для наибольшего плацебо-скорректированного и скорректированного по исходной величине интервала QTcF находилась ниже 10 мсек – порогового значения для безопасности.

Несмотря на то, что не было выявлено очевидного влияния на частоту сердечных сокращений, наблюдалось дозозависимое удлинение интервалов PR, QRS и QTc, по сравнению с приемом плацебо и их исходными значениями. На основании моделирования данных фармакокинетики/фармакодинамики ожидается, что плазменные концентрации элиглустата, в 11 раз превышающие C_{max}, будут вызывать среднее (верхняя граница 95%-ного ДИ) 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, а также 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 «Фармакокинетика», подраздел «Особые группы пациентов» для получения информации об использовании в педиатрической практике).

Фармакокинетика

Абсорбция

Медиана времени достижения максимальных плазменных концентраций элиглустата находится в диапазоне между 1,5 и 3 часами после приема

113724

препарата, при этом имеет место низкая биодоступность при пероральном приеме (< 5 %) ввиду значимого пресистемного метаболизма. Элиглустат является субстратом эффлюксного переносчика - гликопротеина Р (P-gp). Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику элиглустата. После повторного приема элиглустата в дозе 84 мг два раза в сутки равновесная концентрация элиглустата в крови достигалась через 4 дня, с 3-кратным или меньшим коэффициентом накопления. У медленных метаболизаторов (ММ) по изоферменту CYP2D6 прием внутрь элиглустата в дозе 84 мг один раз в сутки не изучался.

Распределение

Элиглустат в умеренной степени связывается с белками плазмы крови человека (76-83 %) и преимущественно распределяется в плазме. После внутривенного введения однократной дозы 42 мг объем распределения составлял 816 л, что свидетельствует о высокой степени проникновения препарата в ткани человека. Доклинические исследования продемонстрировали широкое распределение элиглустата в тканях, включая костный мозг.

Биотрансформация

Элиглустат подвергается быстрому метаболизму с высоким клиренсом, преимущественно с помощью изофермента CYP2D6 и в меньшей степени – с помощью изофермента CYP3A4. Основные метаболические пути элиглустата включают последовательное окисление остатка октанола, за которым следует окисление 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксанового остатка, или комбинацию обоих путей, что приводит к образованию многочисленных оксидативных метаболитов, при этом нет данных, которые бы свидетельствовали о фармакологической активности метаболитов элиглустата

Выведение

После приема препарата внутрь большая часть принятой дозы выделяется с

113724

мочой (41,8 %) и калом (51,4 %), преимущественно в виде метаболитов. В неизмененном виде выводится менее 1% препарата. После внутривенного введения общий клиренс элиглустата составлял 86 л/ч. После повторного перорального приема элиглустата в дозе 84 мг два раза в сутки период полувыведения элиглустата составлял примерно 4-7 часов у лиц, не являющихся ММ по изоферменту CYP2D6, и 9 часов у ММ по изоферменту CYP2D6.

Особые группы пациентов

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 метаболизатора (ММ) по изоферменту CYP2D6 (примерно 5-10 % популяции) демонстрируют более высокие плазменные концентрации элиглустата, чем промежуточные метаболизаторы (ПМ) или быстрые метаболизаторы (БМ) 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.

Печеночная недостаточность

Влияние печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести было оценено в клиническом исследовании 1 фазы по применению однократной дозы. После однократного приема элиглустата в дозе 84 мг C_{max} и AUC были в 1,22 и 1,15 раз выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести, являющихся БМ по изоферменту CYP2D6 и в 2,81 и 5,16 раз

113724

выше у БМ по изоферменту CYP2D6 с печеночной недостаточностью средней степени тяжести по сравнению с здоровыми БМ по изоферменту CYP2D6. Предполагается, что на фоне курсового приема препарата Церестел в дозе 84 мг 2 раза в сутки C_{max} и AUC_{0-12} должны быть в 2,38- и 2,85 раза выше у БМ по изоферменту CYP2D6 с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести и в 6,41 и 8,86 раз выше у БМ по изоферменту CYP2D6 с печеночной недостаточностью средней степени тяжести по сравнению со здоровыми БМ по изоферменту CYP2D6.

У ПМ и ММ по изоферменту CYP2D6 с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не представляется возможным предсказать фармакокинетическую системную экспозицию элиглустата при достижении состояния равновесной концентрации в крови из-за ограниченности или отсутствия данных по приему однократной дозы препарата. Влияние тяжелой печеночной недостаточности у лиц с любыми фенотипами изофермента CYP2D6 не изучалось (см. раздел «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Почечная недостаточность

Влияние тяжелой почечной недостаточности оценивалось в клиническом исследовании 1 фазы по применению однократной дозы. После однократного приема элиглустата в дозе 84 мг C_{max} и AUC были сопоставимыми у БМ по изоферменту CYP2D6 с тяжелой почечной недостаточностью с таковыми у здоровых БМ по изоферменту CYP2D6.

Имеются ограниченные или отсутствуют данные о влиянии терминальной стадии почечной недостаточности и тяжелой почечной недостаточности на фармакокинетику элиглустата у пациентов, являющихся ПМ и ММ по изоферменту CYP2D6 (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

113724

Показания к применению

Препарат Церестел показан для длительной терапии взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа (БГ1), которые являются медленными метаболизаторами (ММ), промежуточными метаболизаторами (ПМ) или быстрыми метаболизаторами (БМ) по изоферменту CYP2D6.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Препарат противопоказан пациентам, которые являются промежуточными метаболизаторами (ПМ) или быстрыми метаболизаторами (БМ) по изоферменту CYP2D6 и принимают сильный или умеренный ингибитор изофермента CYP2D6 одновременно с сильным или умеренным ингибитором изофермента CYP3A, а также пациентам, которые являются медленными метаболизаторами (ММ) по изоферменту CYP2D6 и принимают сильный ингибитор изофермента CYP3A. Применение препарата Церестел при этих состояниях приводит к существенному повышению плазменных концентраций элиглустата (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).
- Препарат противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью любой степени тяжести, которые являются промежуточными метаболизаторами (ПМ) или медленными метаболизаторами (ММ) по изоферменту CYP2D6, так как печеночный метаболизм является главным путем выведения элиглустата (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Особые группы пациентов»).
- Препарат противопоказан пациентам, которые являются быстрыми метаболизаторами (БМ) по изоферменту CYP2D6 с печеночной недостаточностью средней степени тяжести и тяжелой печеночной недостаточностью, принимающим сильный или умеренный ингибитор

113724

изофермента CYP2D6 в связи со значительным повышением плазменных концентраций элиглустата (см. раздел «Фармакокинетика» подраздел «Особые группы пациентов»).

- Беременность.
- Возраст до 18 лет.
- 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».

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Каких-либо клинических исследований по применению препарата Церестел у беременных женщин не проводилось. Данные об использовании элиглустата у беременных женщин отсутствуют либо представлены в ограниченном количестве. Исследования, проведенные на животных, не указывают на наличие прямых либо непрямых токсических эффектов на репродуктивную систему. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения 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 следовых количеств элиглустата или его метаболитов в грудное молоко. Нельзя исключить риск для грудных детей. 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.

113724

Способ применения и дозы

Терапию препаратом Церестел должен начинать и контролировать врач, компетентный в отношении лечения болезни Гоше.

Режим дозирования

Для промежуточных метаболизаторов (ПМ) и быстрых метаболизаторов (БМ) по изоферменту CYP2D6 рекомендованная доза составляет 84 мг элиглустата два раза в сутки. Для медленных метаболизаторов (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 приема внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, предпочтительно запивая водой; их не следует измельчать, растворять или раскрывать.

Побочное действие

Краткое описание профиля безопасности

Большинство нежелательных реакций являются слабо выраженными и преходящими. Нежелательной реакцией, о которой сообщалось наиболее часто, является диспепсия – она возникает примерно у 6 % пациентов. Около 2 % пациентов, получавших постоянно препарат Церестел в клинических исследованиях, прекратили лечение из-за развития какой-либо нежелательной реакции.

Табличный перечень нежелательных реакций

Общий профиль нежелательных реакций при применении препарата Церестел основан на данных 1400 пациенто-лет лечения и объединяет результаты из

113724

JIII-00386/-041218

периодов первичных анализов и периодов продления исследований двух основных клинических исследований 3-й фазы (ENGAGE и ENCORE), одного 8-летнего исследования 2 фазы (исследование 304) и одного поддерживающего исследования 3b фазы (EDGE). В этих четырех исследованиях в общей сложности 393 пациента в возрасте от 16 до 75 лет, получали лечение элиглустатом с медианой продолжительности лечения 3,5 года (до 9,3 лет).

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения в соответствии со следующей классификацией: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<10000). Все нежелательные реакции, о развитии которых сообщалось более чем у 2 % пациентов, представлены в Таблице 5. В пределах каждой частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 5: Нежелательные реакции, возникавшие при приеме препарата Церестел у > 2 % пациентов в базовых исследованиях (ENGAGE и ENCORE), клиническом исследовании 2 фазы (304) и поддерживающем исследовании 3b фазы (EDGE)

Системно-органный класс	**Часто**
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*, головокружение*
Нарушения со стороны сердца	Сердцебиение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диспепсия, боли в верхнем отделе живота*, диарея*, тошнота, запор, боли в животе*, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вздутие живота*, гастрит
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия

113724

Общие расстройства и нарушения в месте введения	Упадок сил

* В плацебо-контролируемом базовом клиническом исследовании ENGAGE частота развития нежелательных реакций была сопоставимой или большей при применении плацебо, по сравнению с применением препарата Церестел.

Передозировка

Наиболее высокие значения плазменной концентрации элиглустата, наблюдавшиеся к настоящему времени, отмечались в исследовании 1 фазы с применением повышающихся однократных доз, проведенном у здоровых добровольцев. Она была установлена у добровольца, принявшего дозу, примерно в 21 раз превышающую рекомендованную дозу для пациентов с БГ1. В момент достижения наивысшей плазменной концентрации (в 59 раз превышающей концентрацию элиглустата в обычных терапевтических условиях) у этого добровольца отмечалось головокружение, характеризующееся нарушением равновесия, гипотензия, брадикардия, тошнота и рвота.

В случае острой передозировки пациент должен быть тщательно обследован, и ему должна проводиться симптоматическая терапия и терапия, направленная на поддержание основных жизненно-важных функций организма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Возможность воздействия других лекарственных средств на элиглустат

Элиглустат метаболизируется преимущественно с помощью изофермента CYP2D6 и в меньшей степени – с помощью изофермента CYP3A4. Одновременное применение веществ, влияющих на активность изофермента CYP2D6 или изофермента CYP3A4, может изменять плазменные концентрации элиглустата. Кроме этого препарата Церестел также является субстратом эффлюксного транспортера Р-гликопротеина (P-gp).

Перечень веществ в данном разделе не является исчерпывающим, и врачу, назначающему препарат, рекомендуется обратиться к инструкциям по

113724

применению всех других назначаемых лекарственных препаратов с целью получения информации о потенциальных лекарственных взаимодействиях с элиглустатом.

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

Ингибиторы изофермента CYP2D6

У промежуточных (ПМ) и быстрых метаболизаторов (БМ) по изоферменту CYP2D6

После повторного приема элиглустата в дозе 84 мг два раза в сутки у лиц, не являющихся ММ по изоферменту CYP 2D6, одновременное применение пароксетина 30 мг один раз в сутки (сильного ингибитора изофермента CYP2D6) приводило к повышению C_{max} и AUC_{0-12} элиглустата в 7,3 и в 8,9 раз, соответственно. У промежуточных метаболизаторов (ПМ) и быстрых метаболизаторов (БМ) по изоферменту CYP2D6 при одновременном применении сильного ингибитора изофермента CYP2D6 (например, пароксетина, флуоксетина, хинидина, бупропиона) может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Церестел в дозе 84 мг один раз в сутки.

При приеме препарата Церестел в дозе 84 мг два раза в сутки у лиц, не являющихся ММ по изоферменту CYP2D6, прогнозируется, что одновременное применение умеренных ингибиторов изофермента CYP2D6

113724

(например, дулоксетина, тербинафина, моклобемида, мирабегрона, цинакалцета, дронедарона) будет увеличивать системную экспозицию элиглустата примерно до 4-х раз. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении умеренных ингибиторов изофермента CYP2D6 у ПМ и БМ по изоферменту CYP2D6.

У пациентов, являющихся БМ по изоферменту CYP2D6 с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести

См. раздел «Особые указания».

У пациентов, являющихся БМ по изоферменту CYP2D6 с печеночной недостаточностью средней степени тяжести и тяжелой печеночной недостаточностью

См. раздел «Противопоказания».

Ингибиторы изофермента CYP3A

У промежуточных метаболизаторов (ПМ) и быстрых метаболизаторов (БМ) по изоферменту CYP2D6

После приема повторных доз препарата Церестел по 84 мг два раза в сутки у лиц, не являющихся ММ по изоферменту CYP2D6, одновременное применение сильного ингибитора изофермента CYP3A кетоконазола по 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 ожидаться при одновременном применении других сильных ингибиторов изофермента CYP3A (например, кларитромицина, кетоконазола, итраконазола, кобицистата, индинавира, лопинавира, ритонавира, саквинавира, телапревира, типранавира, позаконазола, вориконазола, телитромицина, конивaптана, боцепревира). Предполагается, что умеренные ингибиторы изофермента CYP3A (такие как эритромицин, флуконазол, ципрофлоксацин, дилтиазем, верапамил, апрепитант, атазанавир, дарунавир, фосампренавир, иматиниб,

113724

циметидин) могут увеличивать системную экспозицию элиглустата примерно до троекратных значений. У пациентов, являющихся ПМ или БМ по изоферменту CYP2D6 следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратом Церестел сильных и умеренных ингибиторов изофермента CYP3A.

У пациентов, являющихся БМ по изоферменту CYP2D6 с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести

См. раздел «Особые указания».

У пациентов, являющихся БМ по изоферменту CYP2D6 с печеночной недостаточностью средней степени тяжести и тяжелой печеночной недостаточностью

См. раздел «Противопоказания».

У медленных метаболизаторов (ММ) по изоферменту CYP2D6

При применении элиглустата в дозе 84 мг один раз в сутки у ММ по изоферменту CYP2D6 прогнозируется, что одновременное применение сильных ингибиторов изофермента CYP3A (например, кетоконазола, кларитромицина, итраконазола, кобицистата, индинавира, лопинавира, ритонавира, саквинавира, телапревира, типранавира, позаконазола, вориконазола, телитромицина, конивaптана, боцепревира) будет увеличивать C_{max} и AUC_{0-24} элиглустата в 4,3 и 6,2 раза. Применение сильных ингибиторов изофермента CYP3A у ММ по изоферменту CYP2D6 одновременно с препаратом Церестел противопоказано.

При применении элиглустата в дозе 84 мг один раз в сутки у ММ по изоферменту CYP2D6 прогнозируется, что одновременное применение умеренных ингибиторов изофермента CYP3A (например, эритромицина, ципрофлоксацина, флуконазола, дилтиазема, верапамила, апрепитанта, атазанавира, дарунавира, фосампренавира, иматиниба, циметидина) будет

113724

увеличивать C_{max} и AUC_{0-24} элиглустата в 2,4 и 3 раза, соответственно. Применение умеренных ингибиторов изофермента CYP3A с препаратом Церестел у пациентов, являющихся ММ по изоферменту CYP2D6 не рекомендуется.

Следует соблюдать осторожность при использовании у ММ по изоферменту CYP2D6 слабых ингибиторов изофермента CYP3A (например, амлодипина, цилостазола, флувоксамина, препаратов гидрастиса канадского, изониазида, ранитидина, ранолазина.

Ингибиторы изофермента CYP2D6, принимаемые одновременно с ингибиторами изофермента CYP3A

У промежуточных (ПМ) и быстрых метаболизаторов (БМ) по изоферменту CYP2D6:

При применении элиглустата в дозе 84 мг два раза в сутки у лиц, не являющихся ММ по изоферменту CYP2D6, прогнозируется, что одновременное применение сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2D6 и сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP3A будет увеличивать C_{max} и AUC_{0-12} вплоть до 17 - 25 раз, соответственно. Использование сильного или умеренного ингибитора изофермента CYP2D6 одновременно с сильным или умеренным ингибитором изофермента CYP3A у ПМ и БМ по изоферменту CYP 2D6 противопоказано.

Для всех пациентов

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

Средства, которые могут уменьшать эффекты элиглустата

Мощные индукторы изофермента CYP3A

113724

После повторного приема элиглустата в дозе 127 мг два раза в сутки у лиц, не являющихся ММ по изоферменту CYP2D6, сопутствующее повторное применение рифампицина в дозе 600 мг один раз в сутки (сильного индуктора изофермента CYP3A, а также индуктора эффлюксного транспортера P-gp) приводило к уменьшению системной экспозиции элиглустата примерно на 85 %. После приема повторных доз препарата Церестел в дозе 84 мг два раза в сутки у ММ по изоферменту CYP2D6 одновременное применение рифампицина в дозе 600 мг один раз в сутки приводило к уменьшению воздействия элиглустата примерно на 95 %. Применение сильного индуктора изофермента CYP3A (например, рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, рифабутина и препаратов зверобоя продырявленного) с элиглустатом у ПМ, БМ и ММ по изоферменту CYP2D6 не рекомендуется.

Возможное воздействие препарата Церестел на другие лекарственные препараты

Элиглустат является ингибитором P-gp и изофермента CYP2D6 in vitro; одновременное применение элиглустата с веществами, являющимися субстратами P-gp или изофермента CYP2D6, может повышать плазменную концентрацию этих веществ.

Субстраты Р-гликопротеина (P-gp)

После приема однократной дозы дигоксина 0,25 мг (субстрата P-gp) одновременное применение элиглустата в дозе 127 мг два раза в сутки приводило к увеличению C_{max} и AUC дигоксина в 1,7 и 1,5 раза, соответственно. Может потребоваться применение меньших доз препаратов, которые являются субстратами P-gp (например, дигоксина, колхицина, дабигатрана этексилата, фенитоина, правастатина).

Субстраты изофермента CYP2D6

113724

После приема однократной дозы метопролола 50 мг (субстрат изофермента CYP2D6) одновременный прием повторных доз препарата Церестел в дозе 127 мг два раза в сутки приводил к увеличению C_{max} и AUC метопролола в 1,5 и 2,1 раза соответственно. Может потребоваться применение меньших доз лекарственных препаратов, которые являются субстратами изофермента CYP2D6 и P-gp. К этим препаратам относятся определенные антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, например, нортриптилин, амитриптилин, имипрамин и дезипрамин), фенотиазины, декстрометорфан и атомоксетин.

Препарат Церестел и прием пищи

Препарат Церестел можно принимать независимо от приема пищи. Следует избегать употребления грейпфрутов и грейпфрутового сока.

Особые указания

Начало терапии: CYP2D6 - генотипирование

Перед началом лечения препаратом Церестел пациентам необходимо пройти генотипирование CYP2D6 с целью определения у них статуса метаболизатора по изоферменту CYP2D6 (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Особые группы пациентов»).

Лекарственные взаимодействия

Препарат Церестел противопоказан пациентам, которые являются промежуточными метаболизаторами (ПМ) или быстрыми метаболизаторами (БМ) по изоферменту CYP2D6 и принимают сильный (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин) или умеренный (например, дулоксетин, тербинафин) ингибитор изофермента CYP2D6 одновременно с сильным (например, кларитромицин, интраконазол) или умеренным (например, эритромицин, флуконазол) ингибитором изофермента CYP3A, а также пациентам, которые являются медленными метаболизаторами (ММ) по изоферменту CYP2D6 и

113724

ЛП-003867-041218

принимают сильный ингибитор изофермента CYP3A. В этих условиях нарушаются оба основных пути метаболизма элиглустата, что сопровождается прогнозируемым значительным повышением его плазменных концентраций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Хотя при тщательном исследовании интервала QT у здоровых добровольцев (клиническое исследование TQT) 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 QTc (см. разделы «Фармакодинамика», подраздел «Электрокардиографическая оценка»).

Для получения информации о приеме препарата Церестел с одним сильным или умеренным ингибитором изофермента CYP2D6 либо изофермента CYP3A см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Применение препарата Церестел с сильными ингибиторами изофермента CYP3A (такими как рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, препараты зверобоя продырявленного) существенно уменьшает системную экспозицию элиглустата, что может снижать его терапевтическую эффективность; таким образом, их одновременное применение не рекомендуется (смотрите раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с ранее существовавшими заболеваниями сердца

Применение препарата Церестел у пациентов с ранее существовавшими заболеваниями сердца в клинических исследованиях не изучалось. Поскольку согласно прогнозам препарат Церестел будет вызывать незначительное удлинение ЭКГ-интервалов при существенно повышенных плазменных концентрациях, следует избегать применения препарата Церестел у пациентов

113724

с заболеваниями сердца (застойной сердечной недостаточностью, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда, брадикардией, блокадами сердца, желудочковыми нарушениями ритма сердца), синдромом удлиненного интервала QT и в комбинации с антиаритмическими лекарственными препаратами IA класса (например, с хинидином) или III класса (например, амиодароном, соталолом).

Пациенты с печеночной и почечной недостаточностью

Одновременное применение препарата Церестел с ингибиторами изоферментов CYP2D6 или CYP3A4 у пациентов, являющихся быстрыми метаболизаторами (БМ) по изоферменту CYP2D6 с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести может приводить к дополнительному повышению плазменных концентраций элиглустата, величина которого зависит от ингибируемого изофермента и силы ингибитора. У пациентов, являющихся БМ по изоферменту CYP2D6 с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести, принимающих слабый ингибитор изофермента CYP2D6 или сильный, умеренный или слабый ингибитор изофермента CYP3A, следует рассмотреть вопрос о применении элиглустата в дозе 84 мг 1 раз в сутки (см. разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

Имеются ограниченные данные у пациентов, являющихся БМ, ПМ и ММ по изоферменту CYP2D6, с терминальной стадией почечной недостаточности и у пациентов, являющихся ПМ и ММ по изоферменту CYP2D6, с легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью; применение препарата Церестел у этих пациентов не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Мониторинг клинического ответа

У некоторых ранее не получавших лечения пациентов было продемонстрировано уменьшение объема селезенки менее чем на 20 %

113724

(субоптимальные результаты) через 9 месяцев лечения (см. 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 элиглустатом с ферментзаместительной терапии, следует проводить 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 группы пациентов

Сверхбыстрые метаболизаторы (СБМ) и пациенты с неопределенным статусом метаболизма по изоферменту CYP2D6

Препарат Церестел не следует использовать у пациентов, которые являются сверхбыстрыми метаболизаторами (СБМ) и у пациентов, статус метаболизма по изоферменту CYP2D6 у которых не определен (см. раздел «Фармакодинамика», подраздел «Опыт клинического применения у медленных метаболизаторов (ММ) и сверхбыстрых метаболизаторов (СБМ) по изоферменту CYP2D6).

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

В клиническое исследование было включено ограниченное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше. Не было выявлено значимых различий в

113724

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 механизмами

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-PCTFE 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-PCTFE и фольги алюминиевой, плотно запечатанной в картонный «карман». По 1 картонному «карману» помещают в картонный «рукав». По 4 картонных «рукава» вместе с инструкцией по

113724

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 истечению срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия.

IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland.

Владелец регистрационного удостоверения:

Джензайм Европа Б.В., Нидерланды

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство АО «Санофи-авентис груп»

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, Ирландия

IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland.

Вторичная (потребительская) упаковка и выпускающий контроль

113724

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

Менеджер по регистрации О.М. Ковбасенко

CCDS v. 06-08

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4

113724