

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cerdelga 84 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 84,4 mg di eliglustat (come tartrato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni capsula contiene 106 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula con testa opaca di colore blu-verde perlato e corpo opaco di colore bianco perlato con la dicitura "GZ02" impressa in inchiostro nero sul corpo della capsula. La capsula è di 'misura 2' (dimensioni di 18,0 x 6,4 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cerdelga è indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti adulti con malattia di Gaucher di tipo 1 (GD1) che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs), metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Cerdelga deve essere iniziata e supervisionata da un medico competente nella gestione della malattia di Gaucher.

Posologia

La dose raccomandata è 84 mg di eliglustat due volte al giorno nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6. La dose raccomandata è 84 mg di eliglustat una volta al giorno nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) per CYP2D6.

Dose saltata

Se una dose viene saltata, la dose prescritta deve essere assunta all'orario successivo previsto; la dose successiva non deve essere raddoppiata.

Popolazioni speciali

Metabolizzatori ultrarapidi (ultra-rapid metabolisers, URMs) e metabolizzatori indeterminati per CYP2D6

Eliglustat non deve essere utilizzato in pazienti che sono metabolizzatori ultrarapidi (URMs) o indeterminati per CYP2D6 (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

Eliglustat è controindicato nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) eliglustat non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio e la dose raccomandata è 84 mg di eliglustat due volte al giorno.

Nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) per CYP2D6 con qualsiasi grado di compromissione epatica eliglustat non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Cerdelga è controindicato nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica lieve o moderata che assumono un inibitore forte o moderato del CYP2D6 (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica lieve che assumono un inibitore debole del CYP2D6 o un inibitore forte, moderato o debole del CYP 3A4 si deve considerare una dose di 84 mg di eliglustat una volta al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione renale lieve, moderata o severa non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio e la dose raccomandata è 84 mg di eliglustat due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con malattia renale terminale (End Stage Renal Disease, ESRD) eliglustat non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o nei metabolizzatori lenti (poor metabolizers, PMs) per CYP2D6 con compromissione renale lieve, moderata o severa o ESRD eliglustat non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anziani

L'esperienza nel trattamento degli anziani con eliglustat è limitata. I dati indicano che non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cerdelga nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Cerdelga deve essere assunto per via orale. Le capsule devono essere deglutite intere, preferibilmente con acqua, e non devono essere frantumate, disciolte o aperte.

Le capsule possono essere assunte con o senza cibo. Evitare il consumo di pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti che sono metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 e che assumono un inibitore forte o moderato del CYP2D6 in concomitanza a un inibitore forte o moderato del CYP3A, e pazienti che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) per CYP2D6 e che assumono un inibitore forte del CYP3A. L'uso di Cerdelga in queste condizioni determina concentrazioni plasmatiche notevolmente aumentate di eliglustat (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Per il significativo aumento delle concentrazioni plasmatiche di eliglustat, Cerdelga è controindicato nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica severa e nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica moderata o lieve che assumono un inibitore forte o moderato del CYP2D6 (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Inizio della terapia: genotipizzazione di CYP2D6

Prima di iniziare il trattamento con Cerdelga è necessario determinare il genotipo di CYP2D6 dei pazienti, allo scopo di stabilire lo stato di metabolizzatore per CYP2D6 (vedere paragrafo 4.2, Popolazioni speciali).

Interazioni tra farmaci

Cerdelga è controindicato in pazienti che sono metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 e che assumono un forte o un moderato inibitore del CYP2D6 in concomitanza con un forte o moderato inibitore del CYP3A, e in pazienti che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) per CYP2D6 e che assumono un inibitore forte del CYP3A (vedere paragrafo 4.3).

Per l'uso di eliglustat con un inibitore forte o moderato del CYP2D6 o del CYP3A, vedere paragrafo 4.5.

L'uso di eliglustat con forti induttori del CYP3A riduce sostanzialmente l'esposizione a eliglustat, con conseguente possibile diminuzione dell'efficacia terapeutica di eliglustat; la somministrazione concomitante non è pertanto raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con condizioni cardiache preesistenti

L'uso di eliglustat in pazienti con condizioni cardiache preesistenti non è stato esaminato durante gli studi clinici. Dato che è prevedibile che eliglustat provochi lievi aumenti degli intervalli elettrocardiografici a concentrazioni plasmatiche sostanzialmente innalzate, l'uso di eliglustat deve essere evitato in pazienti con malattie cardiache (insufficienza cardiaca congestizia, recente infarto miocardico acuto, bradicardia, blocco cardiaco, aritmia ventricolare), sindrome del QT lungo e in associazione a farmaci antiaritmici di Classe IA (es. chinidina) e di Classe III (es. amiodarone, sotalolo).

Pazienti con compromissione epatica

Vi sono dati limitati sull'uso di eliglustat nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica moderata. L'uso di eliglustat in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Non vi sono dati o vi sono dati limitati sull'uso di eliglustat nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) per CYP2D6 con qualsiasi grado di compromissione epatica. L'uso di eliglustat in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

L'uso concomitante di eliglustat con inibitori del CYP2D6 o CYP3A4 nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con lieve compromissione epatica può risultare in un ulteriore aumento delle concentrazioni plasmatiche di eliglustat, con la grandezza dell'effetto dipendente dall'enzima inibito e dalla potenza dell'inibitore. Nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 che assumono un inibitore debole del CYP2D6 o un inibitore forte, moderato o debole del CYP3A4, si deve considerare una dose di 84 mg di eliglustat una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Non vi sono dati o vi sono dati limitati nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs), nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) per CYP2D6 con malattia renale terminale (ESRD) e nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) per CYP2D6 con compromissione renale lieve, moderata o severa; l'uso di eliglustat in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Monitoraggio della risposta clinica

Alcuni pazienti mai trattati prima (naïve) hanno mostrato una riduzione del volume della milza inferiore al 20% (risultato sub-ottimale) dopo 9 mesi di trattamento (vedere paragrafo 5.1). Per questi pazienti, si deve prendere in considerazione il monitoraggio per ulteriori miglioramenti o una modalità alternativa di trattamento.

Per pazienti con malattia stabile che passano da terapia enzimatica sostitutiva a eliglustat, deve essere messo in atto un monitoraggio per la progressione della malattia (ad es. dopo 6 mesi con monitoraggio regolare successivamente) per tutti i domini di malattia per valutare la stabilità della malattia. Nei singoli pazienti che hanno una risposta sub-ottimale, deve essere presa in considerazione la reintroduzione della terapia enzimatica sostitutiva o una modalità alternativa di trattamento.

Lattosio

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Eliglustat è metabolizzato principalmente dal CYP2D6 e in misura minore dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di sostanze che influenzano l'attività del CYP2D6 o del CYP3A4 può alterare le concentrazioni plasmatiche di eliglustat. Eliglustat è un inibitore della P-glicoproteina (P-gp) e del CYP2D6 *in vitro*; la somministrazione concomitante di eliglustat con sostanze che sono substrati della P-gp o del CYP2D6 può aumentare la concentrazione plasmatica di tali sostanze.

L'elenco di sostanze al paragrafo 4.5 non è una lista esaustiva e si consiglia al prescrittore di consultare i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di tutti gli altri medicinali prescritti per potenziali interazioni tra farmaci con eliglustat.

Agenti che possono aumentare l'esposizione a eliglustat

Cerdelga è controindicato in pazienti che sono metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 e che assumono un inibitore forte o moderato del CYP2D6 in concomitanza con un inibitore forte o moderato del CYP3A, e in pazienti che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) per CYP2D6 e che assumono un inibitore forte del CYP3A (vedere paragrafo 4.3). L'uso di Cerdelga in queste condizioni determina concentrazioni plasmatiche di eliglustat sostanzialmente aumentate.

Inibitori del CYP2D6

Nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) e metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs):

Dopo dosi ripetute di 84 mg di eliglustat due volte al giorno nei non metabolizzatori lenti (non poor metabolisers, non-PMs), la somministrazione concomitante di dosi ripetute di 30 mg una volta al giorno di paroxetina, un forte inibitore del CYP2D6, ha determinato un aumento rispettivamente di 7,3 e 8,9 volte della C_{max} e dell' AUC_{0-12} di eliglustat. Si deve prendere in considerazione una dose di eliglustat 84 mg una volta al giorno quando un forte inibitore del CYP2D6 (es. paroxetina, fluoxetina, chinidina, bupropione) è co-somministrato nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) e metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs).

Alla posologia di 84 mg di eliglustat due volte al giorno nei non metabolizzatori lenti (non poor metabolisers, non-PMs), si prevede che l'uso concomitante di inibitori moderati del CYP2D6 (es. duloxetina, terbinafina, moclobemide, mirabegron, cinacalcet, dronedarone) aumenti l'esposizione a eliglustat fino a circa 4 volte. Si deve usare cautela con inibitori moderati del CYP2D6 nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) e metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs).

Nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) con compromissione epatica lieve o moderata: vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4.

Nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) con compromissione epatica severa: vedere paragrafi 4.2 e 4.3.

Inibitori del CYP3A

Nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) e metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs):

Dopo dosi ripetute di 84 mg di eliglustat due volte al giorno nei non metabolizzatori lenti (non poor metabolisers, non-PMs), la somministrazione concomitante di dosi ripetute di 400 mg una volta al giorno di chetoconazolo, un forte inibitore del CYP3A, ha determinato un aumento rispettivamente di 3,8 e 4,3 volte della C_{max} e dell' AUC_{0-12} di eliglustat; si prevedono effetti simili per altri forti inibitori del CYP3A (es. claritromicina, chetoconazolo, itraconazolo, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina, conivaptan, boceprevir). Si deve usare cautela con forti inibitori del CYP3A nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) e metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs).

Alla posologia di 84 mg di eliglustat due volte al giorno nei non metabolizzatori lenti (non poor metabolisers, non-PMs), si prevede che l'uso concomitante di inibitori moderati del CYP3A (es. eritromicina, ciprofloxacina, fluconazolo, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina) aumenti l'esposizione a eliglustat di circa 3 volte. Si deve usare

cautela con inibitori moderati del CYP3A nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) e metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs).

Nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) con compromissione epatica lieve: vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) con compromissione epatica moderata o severa: vedere paragrafi 4.2 e 4.3.

Nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs):

Alla posologia di 84 mg di eliglustat una volta al giorno nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs), si prevede che l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A (es. chetoconazolo, claritromicina, itraconazolo, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina, conivaptan, boceprevir) aumenti di 4,3 e 6,2 volte la C_{max} e l' AUC_{0-24} di eliglustat. L'uso di forti inibitori del CYP3A è controindicato nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs).

Alla posologia di 84 mg di eliglustat una volta al giorno nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs), si prevede che l'uso concomitante di inibitori moderati del CYP3A (es. eritromicina, ciprofloxacina, fluconazolo, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina) aumenti rispettivamente di 2,4 e 3,0 volte la C_{max} e l' AUC_{0-24} di eliglustat. Non è raccomandato l'uso di un inibitore moderato del CYP3A con eliglustat nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs).

Si deve usare cautela con inibitori deboli del CYP3A (ad es. amlodipina, cilostazolo, fluvoxamina, idraste (Goldenseal - *Hydrastis canadensis*), isoniazide, ranitidina, ranolazina) nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs).

Uso concomitante di inibitori del CYP2D6 e inibitori del CYP3A

Nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) e metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs):

Alla posologia di 84 mg di eliglustat due volte al giorno nei non metabolizzatori lenti (non poor metabolisers, non-PMs), si prevede che l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2D6 e inibitori forti o moderati del CYP3A aumenti rispettivamente fino a 17 e 25 volte la C_{max} e l' AUC_{0-12} di eliglustat. L'uso di inibitori forti o moderati del CYP2D6 con inibitori forti o moderati del CYP3A è controindicato nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) e metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs).

I prodotti a base di pompelmo contengono uno o più componenti che inibiscono il CYP3A e possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di eliglustat. Il consumo di pompelmo o succo di pompelmo deve essere evitato.

Agenti che possono ridurre l'esposizione a eliglustat

Forti induttori del CYP3A

Dopo dosi ripetute di 127 mg di eliglustat due volte al giorno nei non metabolizzatori lenti (non poor metabolisers, non-PMs), la somministrazione concomitante di dosi ripetute di 600 mg una volta al giorno di rifampicina (un forte induttore del CYP3A, nonché del trasportatore di efflusso P-gp) ha determinato una riduzione di circa l'85% dell'esposizione a eliglustat. Dopo somministrazioni ripetute di eliglustat 84 mg due volte al giorno nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) la somministrazione concomitante di dosi ripetute di 600 mg una volta al giorno di rifampicina è risultata in una diminuzione di circa il 95% nell'esposizione a eliglustat. L'uso di un forte induttore del CYP3A (es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina ed erba di S. Giovanni) con eliglustat non è raccomandato nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs), nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) e nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs).

Agenti la cui esposizione può essere aumentata da eliglustat

Substrati della P-gp

Dopo una singola dose di 0,25 mg di digossina, un substrato della P-gp, la somministrazione concomitante di 127 mg di eliglustat due volte al giorno ha determinato un aumento rispettivamente di 1,7 volte e 1,5 volte della C_{max} e dell' AUC_{last} della digossina. Possono essere necessarie dosi inferiori di sostanze che sono substrati della P-gp (es. digossina, colchicina, dabigatran, fenitoina, pravastatina).

Substrati del CYP2D6

Dopo una singola dose di 50 mg di metoprololo, un substrato del CYP2D6, la somministrazione concomitante di dosi ripetute di 127 mg di eliglustat due volte al giorno ha determinato un aumento rispettivamente di 1,5 e 2,1 volte della C_{max} e dell' AUC del metoprololo. Possono essere necessarie dosi inferiori dei medicinali che sono substrati del CYP2D6, che includono alcuni antidepressivi (antidepressivi triciclici, es. nortriptilina, amitriptilina, imipramina e desipramina), fenotiazine, dextrometorfano e atomoxetina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati o vi sono dati limitati sull'uso di eliglustat in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Cerdelga durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se eliglustat/i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di eliglustat nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Cerdelga tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Sono stati osservati effetti sui testicoli e inibizione reversibile della spermatogenesi nei ratti (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cerdelga non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo generale delle reazioni avverse di Cerdelga è basato su 1.400 anni-paziente di esposizione al trattamento e sui risultati aggregati ottenuti nei periodi dell'analisi primaria e dei periodi di estensione di due studi autorizzativi di fase 3 (ENGAGE e ENCORE), di uno studio di fase 2 a lungo termine di 8 anni (studio 304), e di uno studio di supporto di fase 3b (EDGE). In questi 4 studi, un totale di 393 pazienti di età compresa fra 16 e 75 anni ha ricevuto eliglustat per una durata media di 3,5 anni (fino a 9,3 anni).

La reazione avversa segnalata più frequentemente con Cerdelga è dispepsia, in circa il 6% dei pazienti partecipanti a studi clinici.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza ([molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$)]). Le reazioni avverse estrapolate dai dati degli studi clinici a lungo termine e segnalate in almeno 4 pazienti sono presentate nella Tabella 1. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi ed organi	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*, capogiri*, disgeusia
Patologie cardiache	Palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione della gola
Patologie gastrointestinali	Dispepsia, dolore addominale superiore*, diarrea*, nausea, stipsi, dolore addominale*, reflusso gastroesofageo, distensione addominale*, gastrite, disfagia, vomito*, bocca secca, flatulenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Cute secca, orticaria*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, dolore a un arto*, dolore dorsale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento

* Nello studio autorizzativo controllato con placebo l'incidenza della reazione avversa è stata uguale o superiore con il placebo rispetto a Cerdelga.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La concentrazione plasmatica massima di eliglustat osservata fino ad ora è stata riscontrata in uno studio di Fase 1 a dose singola con incremento progressivo della dose in soggetti sani, in un soggetto che ha ricevuto una dose pari a circa 21 volte la dose raccomandata per i pazienti con GD1. In concomitanza con la concentrazione plasmatica massima (superiore di 59 volte rispetto a quella in normali condizioni terapeutiche) il soggetto ha accusato capogiri contraddistinti da mancanza di equilibrio, ipotensione, bradicardia, nausea e vomito.

Nell'eventualità di un sovradosaggio acuto, il paziente deve essere tenuto sotto attenta osservazione e ricevere trattamento sintomatico e cure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, prodotti vari per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo, codice ATC: A16AX10.

Meccanismo d'azione

Eliglustat è un potente inibitore specifico della glucosilceramide sintetasi e agisce come terapia di riduzione del substrato (substrate reduction therapy, SRT) per la GD1. La SRT mira a ridurre la velocità di sintesi del principale substrato glucosilceramide (GL-1) affinché corrisponda alla ridotta velocità di catabolismo nei pazienti con GD1, prevenendo pertanto l'accumulo di glucosilceramide e alleviando le manifestazioni cliniche.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici su pazienti con GD1 naïve al trattamento i livelli plasmatici di GL-1 sono risultati elevati nella maggioranza dei pazienti e sono diminuiti dopo il trattamento con Cerdelga. Inoltre, in uno studio clinico su pazienti con GD1 stabilizzati con terapia enzimatica sostitutiva (enzyme replacement therapy, ERT) (ossia che avevano già raggiunto gli obiettivi terapeutici dell'ERT prima di avviare il trattamento con Cerdelga) i livelli plasmatici di GL-1 erano normali nella maggioranza dei pazienti e sono diminuiti dopo il trattamento con Cerdelga.

Efficacia e sicurezza clinica

I regimi posologici raccomandati (vedere paragrafo 4.2), si basano su modelli, o su dati PK/PD ottenuti dai regimi di titolazione della dose applicati negli studi clinici per i metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) e metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs), o su dati di PK su base fisiologica per i metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs).

Studio autorizzativo su Cerdelga in pazienti con GD1 naïve al trattamento – studio 02507 (ENGAGE)

Lo studio 02507 era una sperimentazione clinica randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, multicentrica su 40 pazienti con GD1. Nel gruppo Cerdelga 3 pazienti (15%) hanno ricevuto una dose iniziale di 42 mg di eliglustat due volte al giorno durante il periodo dell'analisi primaria di 9 mesi e 17 pazienti (85%) sono stati sottoposti ad aumento progressivo della dose fino a 84 mg due volte al giorno in base alla concentrazione plasmatica minima.

Tabella 2: Cambiamento dal basale al Mese 9 (periodo dell'analisi primaria) in pazienti con GD1 naïve al trattamento in terapia con Cerdelga nello studio 02507

	Placebo* (n=20) ^a	Cerdelga (n=20) ^a	Differenza (Cerdelga – Placebo) [IC al 95%]	Valore p ^b
Variazione percentuale del volume della milza MN (%) (endpoint primario)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
Variazione assoluta del livello di emoglobina (g/dl) (endpoint secondario)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
Variazione percentuale del volume del fegato MN (%) (endpoint secondario)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Variazione percentuale della conta piastrinica (%) (endpoint secondario)	-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001

MN = multipli della norma, IC = intervallo di confidenza

^a Al basale, i volumi della milza medi erano rispettivamente 12,5 e 13,9 MN nei gruppi placebo e Cerdelga e i volumi medi del fegato erano 1,4 MN per entrambi i gruppi. I livelli medi di emoglobina erano rispettivamente 12,8 e 12,1 g/dl e le conte piastriniche 78,5 e 75,1 x 10⁹/l.

^b Stime e valori p sono basati su un modello ANCOVA

* Tutti i pazienti sono passati al trattamento con Cerdelga dopo il mese 9.

Durante il periodo di trattamento a lungo termine in aperto con Cerdelga (fase di estensione), tutti i pazienti con dati completi che hanno continuato ad assumere Cerdelga hanno evidenziato ulteriori miglioramenti durante la fase di estensione. I risultati (cambiamenti rispetto al basale) dopo 18 mesi, 30 mesi e 4,5 anni di esposizione a Cerdelga negli endpoint seguenti sono stati: cambiamento assoluto del livello di emoglobina (g/dL) 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35], e 1,4 (1,31) [n=12]; aumento medio della conta piastrinica (mm³) 58,5% (40,57%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35], e 86,8% (54,20%) [n=12]; riduzione media del volume della milza (MN) 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32], e 65,6% (7,43%) [n=13]; e riduzione media del volume del fegato (MN) 13,7% (10,65%) [n= 38], 18,5% (11,22%) [n=32], e 23,4% (10,59%) [n=13].

Esiti clinici a lungo termine in pazienti con GD1 naïve al trattamento – studio 304

Lo studio 304 era una sperimentazione multicentrica, in aperto, a braccio singolo di Cerdelga su 26 pazienti. Diciannove pazienti hanno completato 4 anni di trattamento. Quindici di questi pazienti (79%) sono stati sottoposti ad aumento progressivo della dose fino a 84 mg di eliglustat due volte al giorno; 4 pazienti (21%) hanno continuato a ricevere 42 mg due volte al giorno.

Diciotto pazienti hanno completato 8 anni di trattamento. Un paziente (6%) ha ricevuto un ulteriore aumento di dose a 127 mg due volte al giorno. Quattordici (78%) hanno continuato a 84 mg di Cerdelga due volte al giorno. Tre (17%) pazienti hanno continuato a ricevere 42 mg due volte al giorno. Sedici pazienti hanno avuto una valutazione dell'endpoint di efficacia all'anno 8.

Cerdelga ha dimostrato di determinare miglioramenti sostenuti nel volume degli organi e nei parametri ematologici durante il periodo di trattamento di 8 anni (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Cambiamento dal basale all'anno 8 nello studio 304

	N	Valore basale (media)	Variazione rispetto al basale (media)	Deviazione Standard
Volume della milza (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Livello di emoglobina (g/dL)	16	11,33	2,08	1,75
Volume del fegato (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Conta piastrinica ($\times 10^9/L$)	16	67,53	109,8%	114,73

MN = Multipli della norma

Studio autorizzativo di Cerdelga in pazienti con GD1 provenienti da ERT – studio 02607 (ENCORE)

Lo studio 02607 era uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, di non inferiorità su 159 pazienti precedentemente stabilizzati con ERT. Nel gruppo Cerdelga 34 pazienti (32%) sono stati sottoposti ad aumento progressivo della dose fino a 84 mg di eliglustat due volte al giorno e 51 pazienti (48%) fino a 127 mg due volte al giorno durante il periodo di 12 mesi dell'analisi primaria, e 21 pazienti (20%) hanno continuato a ricevere 42 mg due volte al giorno.

In base ai dati aggregati di tutte le dosi esaminate in questo studio, Cerdelga ha rispettato i criteri stabiliti in questo studio per essere dichiarato non inferiore a Cerezyme (imiglucerasi) nel mantenere la stabilità del paziente. Dopo 12 mesi di trattamento, la percentuale di pazienti che ha raggiunto l'endpoint composito primario (composto da tutti i quattro componenti indicati in Tabella 4) era dell'84,8% [intervallo di confidenza al 95%: 76,2% - 91,3%] per il gruppo Cerdelga rispetto al 93,6% [intervallo di confidenza al 95%: 82,5% - 98,7%] per il gruppo Cerezyme. Tra i pazienti che non soddisfacevano i criteri di stabilità per i singoli componenti, 12 dei 15 pazienti trattati con Cerdelga e 3 dei 3 pazienti trattati con Cerezyme rimanevano entro gli obiettivi terapeutici per GD1.

Non sono state osservate differenze clinicamente significative tra gruppi per nessuno dei quattro singoli parametri di malattia (vedere Tabella 4).

Tabella 4: Cambiamenti dal basale al Mese 12 (periodo dell'analisi primaria) in pazienti con GD1 passati a Cerdelga nello studio 02607

	Cerezyme (N=47)** Media [IC al 95%]	Cerdelga (N=99) Media [IC al 95%]
Volume della milza		
Percentuale di pazienti con volume della milza stabile*	100%	95,8%
Variazione percentuale del volume della milza MN (%)*	-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
Livello di emoglobina		
Percentuale di pazienti con livello di emoglobina stabile ^a	100%	94,9%
Variazione assoluta del livello di emoglobina (g/dL)	0,038 [-0,16, 0,23]	-0,21 [-0,35, -0,07]
Volume del fegato		
Percentuale di pazienti con volume del fegato stabile ^a	93,6%	96,0%
Variazione percentuale del volume del fegato MN (%)	3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
Conta piastrinica		
Percentuale di pazienti con conta piastrinica stabile ^a	100%	92,9%
Variazione percentuale della conta piastrinica (%)	2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

MN = multipli della norma, IC = intervallo di confidenza

* Esclusi i pazienti con splenectomia totale.

** Tutti i pazienti sono passati al trattamento con Cerdelga dopo 52 settimane.

^a I criteri di stabilità si basavano sui cambiamenti osservati nel periodo dal basale a 12 mesi: diminuzione del livello di emoglobina $\leq 1,5$ g/dL, diminuzione della conta piastrinica $\leq 25\%$, aumento del volume del fegato $\leq 20\%$ e aumento del volume della milza $\leq 25\%$.

Numero complessivo di pazienti (N) = Popolazione Per Protocollo.

Durante il periodo di trattamento a lungo termine in aperto con Cerdelga (fase di estensione) la percentuale di pazienti con dati completi che soddisfacevano l'endpoint composito di stabilità si è mantenuta all'84,6% (n=136) dopo 2 anni, 84,4% (n=109) dopo 3 anni e 91,1% (n=45) dopo 4 anni. La maggior parte delle interruzioni nella fase di estensione erano dovute alla transizione verso il prodotto commerciale a partire dal terzo anno in poi. I singoli parametri di malattia volume della milza, volume del fegato, livelli di emoglobina e conta piastrinica, sono rimasti stabili per 4 anni (vedere tabella 5).

Tabella 5: Cambiamenti dal mese 12 (periodo di analisi primaria) al mese 48 in pazienti con GD1 nel periodo di trattamento a lungo termine con Cerdelga nello studio 02607

	Anno 2		Anno 3		Anno 4	
	Cerezyme /Cerdelga ^a Media [IC 95%]	Cerdelga ^b Media [IC 95%]	Cerezyme /Cerdelga ^a Media [IC 95%]	Cerdelga ^b Media [IC 95%]	Cerezyme /Cerdelga ^a Media [IC 95%]	Cerdelga ^b Media [IC 95%]
Pazienti all'inizio dell'anno (N)	51	101	46	98	42	96
Pazienti alla fine dell'anno (N)	46	98	42	96	21	44
Pazienti con dati disponibili (N)	39	97	16	93	3	42
Volume della milza						
Pazienti con volume della milza stabile (%)*	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]
Cambiamento del volume della milza 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]
Livello di emoglobina						
Pazienti con livello di emoglobina stabile (%)	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]
Cambiamento dal basale del livello di emoglobina (g/dL)	0,034[-0,31, 0,38]	-0,112[-0,26, 0,04]	0,363[-0,01, 0,74]	-0,103[-0,27, 0,07]	0,383[-1,62, 2,39]	0,290[0,06, 0,53]
Volume del fegato						
Pazienti con volume del fegato stabile (%)	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]
Cambiamento dal basale del volume del fegato 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]
Conta piastrinica						
Pazienti con conta piastrinica stabile (%)	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]
Cambiamento della conta piastrinica (%)	-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]
Endpoint composito di stabilità						
Pazienti che sono stabili con Cerdelga (%)	30/39 (76,9) [0,607, 0,889]	85/97 (87,6) [0,794, 0,934]	12/16 (75,0) [0,476, 0,927]	80/93 (86,0) [0,773, 0,923]	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	38/42 (90,5) [0,774, 0,973]

MN = multipli della norma, IC = intervallo di confidenza

* Esclusi i pazienti con splenectomia totale.

a Cerezyme/Cerdelga – Originariamente randomizzati a Cerezyme

b Cerdelga - Originariamente randomizzati a Cerdelga

Esperienza clinica nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) e nei metabolizzatori ultrarapidi (ultra-rapid metabolisers, URM) per CYP2D6

Vi è esperienza limitata nel trattamento con Cerdelga di pazienti che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) o metabolizzatori ultrarapidi (ultra-rapid metabolisers, URM). Nei periodi di analisi primaria dei 3 studi clinici, sono stati trattati con Cerdelga in totale 5 metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) e 5 metabolizzatori ultrarapidi (ultra-rapid metabolisers, URM). Tutti i metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) hanno ricevuto 42 mg di eliglustat due volte al giorno, e quattro di essi (80%) hanno avuto una adeguata risposta clinica. La maggioranza dei metabolizzatori ultrarapidi (ultra-rapid metabolisers, URM) (80%) ha ricevuto una dose incrementata a 127 mg di eliglustat due volte al giorno, tutti hanno avuto una adeguata risposta clinica. Il paziente metabolizzatore ultrarapido (ultra-rapid metaboliser, URM) che ha ricevuto 84 mg due volte al giorno non ha ottenuto una risposta adeguata.

Nei pazienti che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) con 84 mg una volta al giorno si prevedono esposizioni che sono simili alle esposizioni osservate con 84 mg di eliglustat due volte al giorno in metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) per CYP2D6. Pazienti che sono metabolizzatori ultrarapidi (ultra-rapid metabolisers, URM) potrebbero non raggiungere concentrazioni adeguate per ottenere un effetto terapeutico. Non si possono dare raccomandazioni di dose per i metabolizzatori ultrarapidi (ultra-rapid metabolisers, URM).

Effetti sulla patologia scheletrica

Dopo 9 mesi di trattamento, nello studio 02507, l'infiltrazione del midollo osseo da cellule di Gaucher, come determinata dal punteggio totale del coinvolgimento midollare (bone marrow burden, BMB), valutato mediante risonanza magnetica nella colonna lombare e nel femore, è diminuito in media di 1,1 punti nei pazienti trattati con Cerdelga (n=19) rispetto a nessun cambiamento nei pazienti che hanno ricevuto placebo (n=20). Cinque pazienti trattati con Cerdelga (26%) hanno raggiunto una riduzione di almeno 2 punti del punteggio BMB.

Dopo 18 e 30 mesi di trattamento, il punteggio BMB è diminuito in media di 2,2 punti (n=18) e 2,7 (n=15), rispettivamente nei pazienti originariamente randomizzati a Cerdelga, rispetto a una diminuzione media di 1 punto (n=20) e 0,8 (n=16) in quelli originariamente randomizzati al placebo.

Dopo 18 mesi di trattamento con Cerdelga nella fase di estensione in aperto, il punteggio T-score medio (DS) della densità minerale ossea (bone marrow density, BMD) della colonna lombare è aumentato da -1,14 (1,0118) al basale (n=34) a -0,918 (1,1601) (n=33) nell'intervallo normale. Dopo 30 mesi e 4,5 anni di trattamento, il punteggio T-score è aumentato ulteriormente a -0,722 (1,1250) (n=27) e -0,533 (0,8031) (n=9), rispettivamente.

I risultati dello studio 304 indicano che i miglioramenti scheletrici si mantengono o continuano ad aumentare durante almeno 8 anni di trattamento con Cerdelga.

Nello studio 02607, i T-score e Z-score di BMD a livello lombare e femorale sono stati mantenuti nell'intervallo di normalità fino a 4 anni nei pazienti trattati con Cerdelga.

Valutazione elettrocardiografica

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo di prolungamento dell'intervallo QTc per dosi singole fino a 675 mg.

L'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca usando la correzione di Fridericia (QTcF) è stato valutato in uno studio randomizzato, controllato con placebo e controllo attivo (moxifloxacina 400 mg), di cross-over, a dose singola su 47 soggetti sani. In questa sperimentazione, con capacità dimostrata di rilevare effetti ridotti, il limite superiore dell'intervallo di confidenza monolaterale al 95% per il QTcF massimo corretto per il placebo e il basale era inferiore a 10 msec, la soglia per problemi di natura regolatoria. Sebbene non sia stato osservato alcun effetto evidente sulla frequenza cardiaca, sono stati rilevati aumenti correlati alla concentrazione nella variazione rispetto al basale

corretta per il placebo degli intervalli PR, QRS e QTc. In base ai modelli PK/PD, si prevede che concentrazioni plasmatiche di eliglustat 11 volte la C_{max} prevista nell'uomo provochino aumenti medi (limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95%) degli intervalli PR, QRS e QTcF rispettivamente di 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) e 12,3 (14,2) msec.

Anziani

Negli studi clinici è stato arruolato un numero limitato di pazienti di età pari o superiore a 65 anni (n=10). Non sono state riscontrate differenze significative tra i profili di efficacia e sicurezza dei pazienti anziani e quelli dei pazienti più giovani.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi condotti con Cerdelga in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la malattia di Gaucher di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Cerdelga in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica da 24 mesi a meno di 18 anni per la malattia di Gaucher di tipo 1 e tipo 3 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il tempo mediano al raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche massime è pari a 1,5-6 ore dopo la somministrazione, con bassa biodisponibilità orale (<5%) a causa di un significativo metabolismo di primo passaggio. Eliglustat è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp. L'assunzione di cibo non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di eliglustat. In seguito a somministrazione ripetuta di eliglustat 84 mg due volte al giorno nei non metabolizzatori lenti (non poor metabolisers, non-PMs) e una volta al giorno nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) lo stato stazionario viene raggiunto entro 4 giorni, con un tasso di accumulo di 3 volte o inferiore.

Distribuzione

Eliglustat si lega moderatamente alle proteine plasmatiche umane (dal 76 all'83%) ed è distribuito principalmente nel plasma. In seguito a somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione è di 816 L, suggerendo un'ampia distribuzione nei tessuti nell'uomo. Studi non clinici hanno dimostrato un'ampia distribuzione di eliglustat nei tessuti, compreso il midollo osseo.

Biotrasformazione

Eliglustat viene ampiamente metabolizzato, con un'elevata clearance, principalmente dal CYP2D6 e in misura minore dal CYP3A4. Le principali vie metaboliche di eliglustat comportano l'ossidazione sequenziale della porzione ottanoil seguita da ossidazione della porzione 2,3-diidro-1,4-benzodiossano o una combinazione delle due vie, che producono vari metaboliti ossidativi.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale, la maggior parte della dose somministrata viene escreta nell'urina (41,8%) e nelle feci (51,4%), principalmente come metaboliti. In seguito a somministrazione endovenosa, la clearance corporea totale di eliglustat è di 86 L/h. Dopo dosi orali ripetute di 84 mg di eliglustat due volte al giorno, l'emivita di eliminazione di eliglustat è di circa 4-7 ore nei non metabolizzatori lenti (non poor metabolisers, non-PMs) e di 9 ore nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs).

Caratteristiche in gruppi specifici

Fenotipo del CYP2D6

L'analisi farmacocinetica di popolazione indica che il fenotipo di CYP2D6 predetto in base al genotipo è il fattore più importante che influenza la variabilità farmacocinetica. I soggetti con fenotipo predetto di metabolizzatore lento per CYP2D6 (circa dal 5 al 10% della popolazione) presentano concentrazioni più alte di eliglustat rispetto ai metabolizzatori intermedi o estensivi per CYP2D6.

Sesso, peso corporeo, età e razza

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, sesso, peso corporeo, età e razza hanno un impatto limitato o nullo sulla farmacocinetica di eliglustat.

Compromissione epatica

Gli effetti della compromissione epatica lieve e moderata sono stati valutati in uno studio di fase 1 con dose singola. Dopo una singola dose di 84 mg, la C_{max} e l' AUC di eliglustat erano 1,2 e 1,2 volte maggiori nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica lieve, e 2,8 e 5,2 volte maggiori nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica moderata rispetto ai metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 sani.

Dopo dosi ripetute di 84 mg due volte al giorno di Cerdelga, la C_{max} e l' AUC_{0-12} sono previste essere 2,4 e 2,9 volte maggiori nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica lieve, e 6,4 e 8,9 volte maggiori nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica moderata rispetto ai metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 sani.

Dopo dosi ripetute di 84 mg una volta al giorno di Cerdelga, la C_{max} e l' AUC_{0-24} sono previste essere 3,1 e 3,2 volte maggiori nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica moderata rispetto ai metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 sani che ricevono Cerdelga 84 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non è stato possibile prevedere l'esposizione farmacocinetica allo stato stazionario nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) e nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) per CYP2D6 con compromissione epatica lieve o moderata per l'assenza di dati o la presenza di dati limitati con dose singola.

Gli effetti della compromissione epatica severa non sono stati studiati in soggetti con qualsiasi fenotipo CYP2D6 (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Compromissione renale

Gli effetti della compromissione renale severa sono stati valutati in uno studio di fase 1 con dose singola. Dopo una singola dose di 84 mg, la C_{max} e l' AUC di eliglustat erano simili nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione renale severa rispetto ai metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 sani.

Non vi sono dati o vi sono dati limitati in pazienti con ESRD e nei metabolizzatori intermedi (IMs) o nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) per CYP2D6 con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I principali organi bersaglio per eliglustat negli studi tossicologici sono il tratto GI, gli organi linfoidi, il fegato solo nel ratto e, solo nel ratto maschio, il sistema riproduttivo. Gli effetti di eliglustat negli studi tossicologici sono risultati reversibili e non hanno evidenziato tossicità ritardata o ricorrente. I margini di sicurezza negli studi di tossicità cronica su ratto e cane variavano tra 8 e 15 volte usando l'esposizione plasmatica totale e 1-2 volte usando esposizioni plasmatiche alla frazione non legata (frazione libera).

Eliglustat non ha dimostrato effetti sul SNC o sulla funzione respiratoria. Sono stati osservati effetti cardiaci dipendenti dalla concentrazione negli studi non clinici: inibizione dei canali ionici cardiaci umani, compresi quelli di potassio, sodio e calcio, a concentrazioni ≥ 7 volte la C_{max} predetta nell'uomo; effetti mediati dai canali ionici di sodio in uno studio elettrofisiologico ex-vivo in fibre del Purkinje di cane (2 volte la C_{max} plasmatica della frazione non legata nell'uomo); e aumenti degli intervalli QRS e PR in studi di telemetria e conduzione cardiaca in cani anestetizzati, con effetti osservati a concentrazioni 14 volte la C_{max} plasmatica totale predetta nell'uomo o 2 volte la C_{max} plasmatica della frazione libera predetta nell'uomo.

Eliglustat non è risultato mutageno in una serie standard di test di genotossicità e non ha evidenziato alcun potenziale cancerogeno in saggi in vivo standard per la durata della vita degli animali in topi e ratti. Le esposizioni negli studi di valutazione della cancerogenicità erano rispettivamente circa 4 volte e 3 volte superiori in topi e ratti rispetto all'esposizione plasmatica totale predetta a eliglustat nell'uomo o inferiori a 1 volta usando l'esposizione plasmatica alla frazione non legata.

In ratti maschi maturi non sono stati osservati effetti sui parametri spermatici a dosi sistemiche non tossiche. È stata osservata inibizione reversibile della spermatogenesi nel ratto a un'esposizione 10 volte quella predetta nell'uomo in base all'AUC, una dose sistemica tossica. In studi di tossicità a dose ripetuta sono state osservate degenerazione dell'epitelio seminifero e ipoplasia segmentale dei testicoli a un'esposizione 10 volte quella predetta nell'uomo in base all'AUC.

Nei ratti è stato osservato trasferimento placentare di eliglustat e dei suoi metaboliti. Dopo 2 e 24 ore post-dose, è stato rilevato nel tessuto fetale rispettivamente lo 0,034% e lo 0,013% della dose marcata.

Nei ratti, a dosi tossiche per la madre i feti hanno evidenziato un'incidenza maggiore di ventricoli cerebrali dilatati, numero anomalo di coste o vertebre lombari e molte ossa hanno mostrato una scarsa ossificazione. Lo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli non risulta influenzato fino a esposizioni clinicamente rilevanti (in base all'AUC).

Uno studio sulla lattazione nel ratto ha indicato che lo 0,23% della dose marcata era trasferito ai cuccioli nelle 24 ore post-dose, a indicare un'escrezione di eliglustat nel latte e/o nei materiali correlati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Glicerolo dibeeato

Involucro della capsula

Gelatina
Silicato di potassio e alluminio (E555)
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Indigotina (E132)

Inchiostro di stampa

Gomma lacca
Ossido di ferro nero (E172)
Glicole propilenico
Soluzione di ammoniacca concentrata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PETG/COC.PETG/PCTFE-alluminio

Ogni confezione blister (a portafoglio) contiene 14 capsule rigide.

Ogni confezione contiene 14, 56 o 196 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/974/001 56 capsule

EU/1/14/974/002 196 capsule

EU/1/14/974/003 14 capsule

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 gennaio 2015

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di Cerdelga in ciascuno Stato Membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione, e ogni ulteriore aspetto del programma, con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'AIC deve assicurare che in ciascuno Stato membro dove Cerdelga è commercializzato, a tutto il personale sanitario che può prescrivere Cerdelga sia fornita una guida per il prescrittore.

La guida per il prescrittore deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Cerdelga è indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti adulti con malattia di Gaucher di tipo 1 (GD1).
- Prima di iniziare il trattamento con Cerdelga è necessario determinare il genotipo di CYP2D6 dei pazienti, allo scopo di stabilire lo stato di metabolizzatore per CYP2D6. Cerdelga è indicato in pazienti che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs), metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6.
- La dose raccomandata è 84 mg di eliglustat due volte al giorno nei metabolizzatori intermedi per CYP2D6 (intermediate metabolisers, IMs) e nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs). La dose raccomandata è 84 mg di eliglustat una volta al giorno nei metabolizzatori lenti per CYP2D6 (poor metabolisers, PMs).
- I pazienti devono essere informati che il consumo di pompelmo o succo di pompelmo deve essere evitato.
- Eliglustat è controindicato in pazienti che sono metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 e che assumono un forte o un moderato inibitore del CYP2D6 in concomitanza con un forte o moderato inibitore del CYP3A. Eliglustat è anche controindicato in pazienti che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) per CYP2D6 e che assumono un inibitore forte del CYP3A. L'uso di eliglustat in queste condizioni determina concentrazioni plasmatiche di eliglustat sostanzialmente aumentate. Questo può provocare lievi aumenti degli intervalli PR, QRS e QTc.
- L'uso di eliglustat con forti induttori del CYP3A riduce sostanzialmente l'esposizione a eliglustat, con conseguente possibile diminuzione dell'efficacia terapeutica di eliglustat; la somministrazione concomitante non è pertanto raccomandata. L'uso di un inibitore moderato del CYP3A4 con eliglustat non è raccomandato nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs).
- Si deve considerare una singola dose di eliglustat 84 mg una volta al giorno quando viene usato contemporaneamente un inibitore forte del CYP2D6 nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) e nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs).
- Si deve esercitare cautela con inibitori moderati del CYP2D6 nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) e nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs). Si deve esercitare cautela con inibitori forti o moderati del CYP3A nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) e nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs). Si deve esercitare cautela con inibitori deboli del CYP3A nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs).
- Cerdelga è controindicato nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica severa. Cerdelga è controindicato nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica lieve o moderata che assumono un inibitore forte o moderato del CYP2D6,
- Si deve considerare una dose di eliglustat 84 mg una volta al giorno nei metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 con compromissione epatica lieve che assumono un inibitore debole del CYP2D6 o un inibitore forte, moderato o debole del CYP3A.
- Cerdelga non è raccomandato nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) per CYP2D6 con qualsiasi grado di compromissione epatica.

Il titolare dell'AIC deve assicurare che in ciascuno Stato membro dove Cerdelga è commercializzato, a tutti i pazienti cui viene prescritto Cerdelga sia fornita una scheda di allerta per il paziente. La scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

Informazioni per il personale sanitario:

- Questo paziente sta usando eliglustat (Cerdelga) per il trattamento della malattia di Gaucher di tipo 1.

- Eliglustat non deve essere usato in concomitanza con medicinali che possono avere un impatto sugli enzimi epatici che hanno un ruolo nel metabolismo di eliglustat. Inoltre, lo stato epatico o renale del paziente può avere un impatto sul metabolismo di eliglustat.
- L'uso di eliglustat con tali prodotti o in pazienti con compromissione epatica o renale può rendere eliglustat meno efficace, oppure può aumentare i livelli di eliglustat nel sangue del paziente.

Informazioni per il paziente:

- Consultare sempre il medico che ha prescritto eliglustat prima di iniziare ad usare altri medicinali.
- Non consumare prodotti a base di pompelmo.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Per valutare la sicurezza a lungo termine di eliglustat in pazienti cui viene prescritto eliglustat, il titolare dell'AIC deve creare un sotto-registro al Registro Gaucher per l'International Collaborative Gaucher Group (ICGG) per raccogliere dati di sicurezza secondo un protocollo concordato.	Rapporti dal sotto-registro devono essere presentati con ogni PSUR.