

# LYSO JOURNAL

*Gaucher*

La rassegna selezionata  
per te

## **Osteonecrosis in Gaucher Disease in the era of multiple therapies: biomarker set for risk stratification from a tertiary referral center**

**Basiri M, Ghaffari ME, Ruan J, et al. Osteonecrosis in Gaucher Disease in the era of multiple therapies: biomarker set for risk stratification from a tertiary referral center. *Elife*. 2023;12:e87537.**

**sanofi**

## ABSTRACT

**Introduzione:** uno degli effetti benefici dei trattamenti in uso per la malattia di Gaucher (GD) è stata la riduzione dell'incidenza dell'osteonecrosi avascolare (AVN). Tuttavia, ci sono segnalazioni di AVN in pazienti sottoposti a terapia enzimatica sostitutiva (ERT) e **non è noto se sia correlata a singoli trattamenti, specifici genotipi GBA, fenotipi, biomarcatori di attività residua della malattia o anticorpi anti-farmaco.**

**Obiettivo:** sulla base dell'osservazione dello sviluppo di AVN in diversi pazienti trattati con ERT, obiettivo dello studio è stato **delineare i fattori determinanti dell'AVN** nei pazienti che hanno ricevuto ERT o terapia di riduzione del substrato, eliglustat (SRT), nell'arco di 20 anni, in un centro di riferimento terziario.

**Metodi:** i *follow-up* longitudinali di **155 pazienti** con GD tra il 2001 e il 2021 sono stati analizzati per identificare episodi di AVN in terapia, il tipo di terapia, il genotipo *GBA1*, lo stato della milza, i biomarcatori e altri indicatori di malattia. Abbiamo **applicato un modello logistico a effetti misti** per delineare i correlati indipendenti dell'AVN durante il trattamento.

**Risultati:** i pazienti hanno ricevuto complessivamente 1382 anni di trattamento. Si sono verificati 16 episodi di AVN in 14 pazienti (con due episodi, ciascuno dei quali verificatosi in due

pazienti). I pazienti eteroallelici GD1 con p.Asn409Ser avevano 10 volte (IC 95%, 1,5 - 67,2) più probabilità rispetto ai pazienti omozigoti con p.Asn409Ser di sviluppare osteonecrosi durante il trattamento. L'occorrenza in anamnesi di AVN prima dell'inizio del trattamento è stata associata ad un aumento del rischio di AVN durante il trattamento di 4,8 volte (IC 95%, 1,5-15,2). **Il rischio di AVN tra i pazienti trattati con velaglucerasi è stato 4,68 volte superiore rispetto ai pazienti trattati con imiglucerasi (IC 95%, 1,67-13). Nessun paziente trattato con eliglustat ha sofferto di AVN. È stata evidenziata una correlazione significativa tra i livelli di GlcSph e AVN. Insieme, questi biomarcatori hanno predetto in modo affidabile il rischio di AVN durante la terapia (ROC AUC 0,894,  $p < 0,001$ ).**

### CLASSIFICAZIONE CERDELGA

Cerdelga confezione da 56 capsule rigide 84 mg  
Prezzo al pubblico (al lordo degli sconti di legge): € 34.419,95  
Classificazione ai fini della fornitura: RRL - specialisti dei centri regionali per le malattie rare  
Classe di rimborsabilità: A/PHT

### CLASSIFICAZIONE CEREZYME

Cerezyme 400 Unità 1 flaconcino polvere per concentrato per soluzione per infusione  
Prezzo (inteso come prezzo al pubblico): € 2.193,00  
Prezzo massimo di cessione al SSN: € 1.328,76  
Classificazione ai fini della fornitura: RR  
Classe di rimborsabilità: H

**Per maggiori informazioni chiedi a MedInfo**

# Cerdelga - Capsule rigide

▼ 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, URM) 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 metabolisers, 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

# Cerdelga - Capsule rigide

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 (naive) 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. duloxetine, 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

# Cerdelga - Capsule rigide

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, rifabutin 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 autorizzati 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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 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,

# Cerdelga - Capsule rigide

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) <sup>a</sup>	Cerdelga (n=20) <sup>a</sup>	Differenza (Cerdelga – Placebo) [IC al 95%]	Valore p <sup>b</sup>
Variatione percentuale del volume della milza MN (%) (endpoint primario)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
Variatione assoluta del livello di emoglobina (g/dL) (endpoint secondario)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
Variatione percentuale del volume del fegato MN (%) (endpoint secondario)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Variatione 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

<sup>a</sup> 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 10<sup>9</sup>/L.

<sup>b</sup> 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 (mm<sup>3</sup>) 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)	Variatione 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 (x 10 <sup>9</sup> /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%]
<b>Volume della milza</b>		
Percentuale di pazienti con volume della milza stabile*	100%	95,8%
Variatione percentuale del volume della milza MN (%)*	-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
<b>Livello di emoglobina</b>		
Percentuale di pazienti con livello di emoglobina stabile*	100%	94,9%
Variatione assoluta del livello di emoglobina (g/dL)	0,038 [-0,16, 0,23]	-0,21 [-0,35, -0,07]

# Cerdelga - Capsule rigide

	Cerezyme (N=47)** Media [IC al 95%]	Cerdelga (N=99) Media [IC al 95%]
<b>Volume del fegato</b>		
Percentuale di pazienti con volume del fegato stabile <sup>a</sup>	93,6%	96,0%
Variazione percentuale del volume del fegato MN (%)	3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
<b>Conta piastrinica</b>		
Percentuale di pazienti con conta piastrinica stabile <sup>a</sup>	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.

<sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> Media [IC 95%]	Cerdelga <sup>b</sup> Media [IC 95%]	Cerezyme /Cerdelga <sup>a</sup> Media [IC 95%]	Cerdelga <sup>b</sup> Media [IC 95%]	Cerezyme /Cerdelga <sup>a</sup> Media [IC 95%]	Cerdelga <sup>b</sup> 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
<b>Volume della milza</b>						
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]
<b>Livello di emoglobina</b>						
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]
<b>Volume del fegato</b>						
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]
<b>Conta piastrinica</b>						
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]
<b>Endpoint composito di stabilità</b>						
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.

<sup>a</sup> Cerezyme/Cerdelga – Originariamente randomizzati a Cerezyme

<sup>b</sup> Cerdelga - Originariamente randomizzati a Cerdelga

# Cerdelga - Capsule rigide

## Esperienza clinica nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) e nei metabolizzatori ultrarapidi (ultra-rapid metabolisers, URMs) 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, URMs). 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, URMs). 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, URMs) (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, URMs) 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, URMs) potrebbero non raggiungere concentrazioni adeguate per ottenere un effetto terapeutico. Non si possono dare raccomandazioni di dose per i metabolizzatori ultrarapidi (ultra-rapid metabolisers, URMs).

## 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 massivo 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<sub>0-12</sub> 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<sub>0-24</sub> 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).



# Cerdelga - Capsule rigide

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  $\geq 7$  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 dibeenato

#### 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 ammoniaca 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: 16/12/2019

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2019

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

Confezione da 56 capsule rigide 84 mg

Prezzo al pubblico (al lordo degli sconti di legge): € 34.419,95

Classificazione ai fini della fornitura: RRL - specialisti dei centri regionali per le malattie rare

Classe di rimborsabilità: A/PHT

Pubblicità rivolta ai medici depositata in AIFA il 03/07/2023  
VIETATA LA DISTRIBUZIONE/ESPOSIZIONE AL PUBBLICO  
Codice deposito aziendale: MAT-IT-2301462

# Cerezyme 400U

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cerezyme 400 Unità polvere per concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 400 unità\* di imiglucerasi\*\*.

La soluzione ricostituita contiene 40 unità (circa 1,0 mg) di imiglucerasi per ml (400 U/10 ml).

Ogni flaconcino deve essere ulteriormente diluito prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

\*Una unità enzimatica (U) corrisponde alla quantità di enzima necessaria per catalizzare l'idrolisi di una micromole del substrato sintetico paranitrofenil-β-D-glucopiranoside (pNP-Glc) in un minuto a 37 °C.

\*\*L'imiglucerasi è una forma modificata di β-glucosidasi acida umana prodotta mediante tecniche di DNA ricombinante da colture cellulari di ovaio di criceto cinese (CHO) con modifica del mannosio per l'orientamento dei macrofagi.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino contiene 41 mg di sodio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

Cerezyme è una polvere di colore da bianco a biancastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cerezyme (imiglucerasi) è indicato per l'uso come terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine, in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Gaucher non neuropatica (Tipo 1) o neuropatica cronica (Tipo 3), i quali evidenzino inoltre significative manifestazioni cliniche non neurologiche della malattia. Le manifestazioni non neurologiche della malattia di Gaucher includono una o più delle condizioni seguenti:

- anemia dopo esclusione di altri fattori causali, quali carenza di ferro;
- trombocitopenia;
- interessamento osseo dopo esclusione di altri fattori causali quali carenza di Vitamina D;
- epatomegalia o splenomegalia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La gestione della malattia deve essere seguita da medici esperti nel trattamento del morbo di Gaucher.

#### Posologia

A causa della eterogeneità e della natura multisistemica della malattia di Gaucher, il dosaggio deve essere personalizzato per ciascun paziente sulla base di una valutazione complessiva di tutte le manifestazioni cliniche della malattia. Una volta stabilita correttamente la risposta dei singoli pazienti a tutte le manifestazioni cliniche rilevanti, i dosaggi e la frequenza di somministrazione possono essere regolati con l'obiettivo di conservare i parametri ottimali già raggiunti per tutte le manifestazioni cliniche o migliorare ulteriormente i parametri clinici non ancora normalizzati.

Vari regimi posologici si sono dimostrati efficaci per alcune o per tutte le manifestazioni non neurologiche della patologia. Le dosi iniziali sino a 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane hanno dimostrato un miglioramento dei parametri ematologici e viscerali entro 6 mesi di terapia e l'uso continuato ha arrestato la progressione o ha migliorato i problemi ossei. La somministrazione di basse dosi quali 15 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane ha dimostrato di migliorare i parametri ematologici e l'organomegalia, ma non i parametri ossei. La frequenza normale di infusione è una volta ogni 2 settimane; si tratta della frequenza di infusione per la quale sono disponibili più dati.

#### Popolazione pediatrica

Non è necessaria alcuna correzione della dose per la popolazione pediatrica.

L'efficacia di Cerezyme sui sintomi neurologici dei pazienti con malattia di Gaucher neuropatica cronica non è stata stabilita con esattezza e non è possibile raccomandare uno specifico regime posologico per queste manifestazioni (vedere paragrafo 5.1).

#### Modo di somministrazione

Una volta ricostituito e diluito, il preparato viene somministrato mediante infusione endovenosa. Nelle infusioni iniziali, Cerezyme deve essere somministrato a una velocità non superiore a 0,5 unità per kg di peso corporeo al minuto. Alle successive somministrazioni, la velocità di infusione può essere aumentata, ma senza superare 1 unità per kg di peso corporeo al minuto. Gli incrementi della velocità di infusione devono avvenire sotto la supervisione di un operatore sanitario.

Per i pazienti che tollerano bene le infusioni per diversi mesi, può essere presa in considerazione la possibilità di eseguire l'infusione di Cerezyme a domicilio. La decisione di passare all'infusione domiciliare per il paziente deve essere presa dopo la valutazione e raccomandazione da parte del medico curante. L'infusione di Cerezyme eseguita a domicilio dal paziente o da una persona che se ne prende cura richiede la formazione da

parte di un operatore sanitario in un contesto clinicamente controllato. Il paziente o la persona che se ne prende cura verranno istruiti sulla tecnica di infusione e nella compilazione di un diario di trattamento. I pazienti che manifestano eventi avversi durante l'infusione devono immediatamente **interrompere il processo di infusione** e rivolgersi ad un operatore sanitario. Le infusioni successive potrebbero dover essere somministrate in un contesto clinicamente controllato. La dose e la velocità dell'infusione devono rimanere invariate in caso di somministrazione domiciliare e non devono essere modificate senza la supervisione di un operatore sanitario. Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Il personale medico è invitato a registrare i pazienti affetti da morbo di Gaucher, inclusi i pazienti con manifestazioni neuropatiche croniche, nel "ICGG Gaucher Registry" (vedere paragrafo 5.1).

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Ipersensibilità

I dati attuali, ottenuti da uno screening ELISA seguito da un'analisi di radio immunoprecipitazione di conferma, suggeriscono che durante il primo anno di terapia, nel 15% dei pazienti trattati si sviluppano anticorpi della classe IgG anti-imiglucerasi. Sembra che i pazienti che sviluppano anticorpi della classe IgG lo facciano con maggior frequenza entro i primi 6 mesi di trattamento e raramente lo facciano dopo 12 mesi di terapia. Si suggerisce di monitorare periodicamente la formazione di anticorpi IgG anti imiglucerasi nei pazienti in cui si sospetta una diminuzione della risposta al trattamento. I pazienti con anticorpi all'imiglucerasi hanno un rischio più elevato di sviluppare reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8). Nel caso in cui un paziente dovesse manifestare una reazione che indica ipersensibilità, si consiglia di eseguire ulteriori prove sugli anticorpi anti-imiglucerasi. Come per qualsiasi prodotto proteico per infusione endovenosa, sono possibili gravi reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, anche se si verificano con una frequenza non comune. Se tali reazioni si manifestano, si raccomanda l'interruzione immediata dell'infusione di Cerezyme e l'instaurazione del trattamento medico appropriato. Vanno osservate le pratiche mediche standard in vigore per i trattamenti di emergenza. I pazienti che hanno sviluppato anticorpi o sintomi di ipersensibilità verso il Ceredase (alglucerasi) devono essere trattati con cautela durante la somministrazione di Cerezyme (imiglucerasi).

#### Sodio

Questo medicinale contiene 41 mg sodio per flaconcino, equivalente a 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto. Viene somministrato in soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per infusione endovenosa (vedere paragrafo 6.6). Da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a contenuto controllato di sodio.

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

#### Gravidanza

È disponibile una limitata esperienza derivante dagli esiti di 150 gravidanze (basata principalmente su segnalazioni spontanee e su revisione della letteratura), che suggerisce come l'uso di Cerezyme sia utile per controllare la malattia di Gaucher durante la gravidanza. Inoltre questi dati non evidenziano un effetto tossico teratogenico (malfornativo) per il feto da parte di Cerezyme, sebbene tale evidenza sia modesta dal punto di vista statistico. In rari casi è stata riferita morte del feto, sebbene non sia chiara la sua correlazione all'uso di Cerezyme o alla malattia di Gaucher di fondo. Non sono stati eseguiti studi in animali per valutare gli effetti di Cerezyme su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale. Non è noto se Cerezyme passi attraverso la placenta al feto in gestazione.

Nelle pazienti Gaucher in gravidanza o che intendono procreare è necessario procedere a una valutazione caso per caso del rapporto rischio-beneficio del trattamento. Le pazienti con malattia di Gaucher in stato di gravidanza possono andare incontro ad un periodo di intensificazione della patologia durante la gravidanza e il puerperio. Ciò include un aumentato rischio di manifestazioni scheletriche, esacerbazione della citopenia, emorragia e maggiore bisogno di trasfusioni. È risaputo che sia la gravidanza che l'allattamento stressano l'omeostasi materna del calcio ed accelerano il turnover osseo. Ciò può contribuire al carico di malattia a livello scheletrico indotto dalla malattia di Gaucher.

Si deve consigliare alle donne naïve al trattamento di considerare l'avvio della terapia prima del concepimento, per ottimizzare lo stato di salute. Nelle donne che ricevono Cerezyme deve essere preso in considerazione il proseguimento della terapia per l'intera gravidanza. Per individuare la dose in base alle esigenze e alla risposta terapeutica della paziente è necessario un attento monitoraggio della gravidanza e delle manifestazioni cliniche della malattia di Gaucher.

#### Allattamento al seno

Non è noto se questo principio attivo venga escreto nel latte umano, tuttavia è probabile che l'enzima venga digerito nel tratto gastrointestinale del bambino.

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione sistemica organica e alla frequenza (comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )) nella tabella di seguito. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, cefalea, parestesia*	
Patologie cardiache		Tachicardia*, cianosi*	
Patologie vascolari		Vampate*, ipotensione*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea*, tosse*		
Patologie gastrointestinali		Vomito, nausea, crampi addominali, diarrea	
Disturbi del Sistema immunitario	Reazioni da ipersensibilità		Reazioni anafilattoidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria/angioedema*, prurito*, eritema*		
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, mal di schiena*	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Fastidio in sede di infusione, bruciore in sede di infusione, gonfiore in sede di infusione, ascesso sterile in sede di infusione, fastidio al torace*, febbre, irrigidimenti, affaticamento	

Complessivamente nel 3% circa dei pazienti sono comparsi sintomi riconducibili ad una ipersensibilità verso il prodotto (\* indicati nella tabella precedente). L'insorgenza di questi sintomi è avvenuta durante o poco dopo le infusioni. In generale questi sintomi rispondono al trattamento con antistaminici e/o corticosteroidi. I pazienti devono essere informati circa l'opportunità di sospendere il trattamento e contattare il personale medico quando si verificano questi sintomi.

### 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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Nei pazienti sono stati usati dosaggi fino a 240 U/kg di peso corporeo una volta ogni due settimane.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: enzima-imiglucerasi ( $\beta$ -glucocerebrosidasi ricombinante mirata ai macrofagi) Codice ATC: A16AB02.

### Meccanismo d'azione

La malattia di Gaucher è un raro disturbo metabolico ereditario dovuto a un deficit dell'enzima lisosomiale  $\beta$ -glucosidasi acida umana. Tale enzima scompone il glucosilceramide, un componente chiave della struttura lipidica delle membrane cellulari, in glucosio e ceramide. Negli individui affetti dalla malattia di Gaucher, la degradazione del glucosilceramide è insufficiente, con un conseguente accumulo di grandi quantità di tale substrato all'interno dei lisosomi dei macrofagi (denominati "cellule di Gaucher") e conducendo a una diffusa patologia secondaria.

Le cellule di Gaucher si trovano principalmente nel fegato, nella milza e nel midollo osseo, oltre che occasionalmente in polmoni, reni e intestino. Clinicamente, la malattia di Gaucher presenta uno spettro fenotipico eterogeneo. Le manifestazioni più frequenti della malattia sono epatosplenomegalia, trombocitopenia, anemia e patologie scheletriche. Le anomalie scheletriche sono in genere le caratteristiche più debilitanti e invalidanti della malattia di Gaucher. Tali manifestazioni scheletriche includono infiltrazione del midollo osseo, osteonecrosi, dolore osseo e crisi ossee, osteopenia e osteoporosi, fratture patologiche e arresto della crescita. La malattia di Gaucher è associata a un incremento della produzione di glucosio e del tasso di dispendio energetico a riposo, in grado di contribuire all'affaticamento e alla cachessia. I pazienti affetti dalla malattia di Gaucher possono inoltre presentare un profilo infiammatorio di grado basso. In aggiunta, la malattia di Gaucher è stata associata a un maggiore rischio di anomalie dell'immunoglobuline, come l'iperimmunoglobulinemia, la gammopatia policlonale, la gammopatia monoclonale ad origine indeterminata (MGUS) e il mieloma multiplo. La storia naturale della malattia di Gaucher mostra in genere una progressione, con il rischio di complicazioni irreversibili che interessano nel tempo vari organi. Le manifestazioni cliniche della malattia di Gaucher possono influire negativamente

sulla qualità di vita. La malattia di Gaucher è associata a una maggiore morbosità e a una mortalità precoce.

Segni e sintomi presenti nell'infanzia rappresentano in genere casi più gravi della malattia di Gaucher. Nei bambini, la malattia di Gaucher può causare ritardi della crescita e della pubertà.

L'ipertensione polmonare è una complicazione nota della malattia di Gaucher. I pazienti sottoposti a splenectomia hanno un rischio maggiore di ipertensione polmonare. La terapia con Cerezyme riduce la necessità di una splenectomia in gran parte dei casi, inoltre un trattamento precoce con Cerezyme è stato associato a un minore rischio di ipertensione polmonare. Si raccomanda una valutazione di routine per rilevare la presenza di ipertensione polmonare dopo la diagnosi di malattia di Gaucher e nel corso del tempo. In particolare, i pazienti a cui è stata diagnosticata un'ipertensione polmonare, devono ricevere dosaggi adeguati di Cerezyme, al fine di controllare la malattia di Gaucher sottostante così come devono essere valutati per la necessità di trattamenti aggiuntivi specifici per l'ipertensione polmonare.

#### Effetti farmacodinamici

L'imiglucerasi ( $\beta$ -glucosidasi acida ricombinante mirata ai macrofagi) sostituisce l'attività dell'enzima mancante, idrolizzando il glucosilceramide, correggendo la patofisiologia iniziale e impedendo una patologia secondaria. Cerezyme riduce le dimensioni di milza e fegato, migliora o normalizza la trombocitopenia e l'anemia, migliora o normalizza la densità minerale ossea e il carico del midollo osseo e riduce o elimina il dolore osseo e le crisi ossee. Cerezyme riduce il tasso di dispendio energetico a riposo.

È stato mostrato che Cerezyme migliora gli aspetti fisici e psichici della qualità della vita della malattia di Gaucher. Cerezyme riduce la chitotriosidasi, un biomarker per l'accumulo di glucosilceramide nei macrofagi e per la risposta al trattamento. Nei bambini, è stato mostrato che Cerezyme consente il normale sviluppo puberale e incrementa la crescita, portando a un'altezza e a una densità minerale ossea normali in età adulta.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Il tasso e l'estensione della risposta al trattamento con Cerezyme dipendono dalla dose. In genere, i miglioramenti negli organi e apparati con un tasso di ricambio più rapido, come il sistema ematopoietico, si notano molto più rapidamente rispetto a quelli con un ricambio più lento, come le ossa. In un'analisi dell'ICGG Gaucher Registry di una grande coorte di pazienti (n=528) con malattia di Gaucher di tipo 1, è stato osservato un effetto dipendente da durata e dose per il Cerezyme relativamente ai parametri ematologici e viscerali (conteggio delle piastrine, concentrazione dell'emoglobina, volume di milza e fegato) all'interno della gamma di dose da 15, 30 e 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane.

I pazienti trattati con 60 U/kg di peso corporeo ogni 2 settimane hanno mostrato un miglioramento più rapido e un maggiore effetto massimo del trattamento rispetto ai pazienti che hanno assunto le dosi inferiori.

In modo simile, in un'analisi dell'ICGG Gaucher Registry della densità minerale ossea utilizzando l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) in 342 pazienti, dopo 8 anni di trattamento, è stata ottenuta una densità minerale ossea normale con una dose di Cerezyme di 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane, ma non con dosi inferiori di 15 e 30 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane (Wenstrup et al, 2007).

In uno studio che ha valutato 2 coorti di pazienti trattati con una dose mediana di 80 U/kg di peso corporeo ogni 4 settimane e una dose mediana di 30 U/kg di peso corporeo ogni 4 settimane, tra i pazienti con un punteggio di carico del midollo osseo  $\geq 6$ , più pazienti nella coorte a dosaggio maggiore (33%; n=22) hanno ottenuto una riduzione nel punteggio di 2 punti dopo 24 mesi di trattamento con Cerezyme rispetto ai pazienti nella coorte a dosaggio inferiore (10%; n=13) (de Fost et al, 2006).

Il trattamento con Cerezyme a un dosaggio di 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane ha mostrato un miglioramento nel dolore osseo dopo solo 3 mesi, una riduzione delle crisi ossee entro 12 mesi e un miglioramento nella densità minerale ossea dopo 24 mesi di trattamento (Sims et al, 2008).

L'abituale frequenza di infusione è una volta ogni due settimane (vedere paragrafo 4.2). La terapia di mantenimento con infusione ogni 4 settimane (Q4) al medesimo dosaggio cumulativo dello schema bisettimanale (Q2) è stata studiata in pazienti adulti con Malattia di Gaucher di tipo 1 residua in fase stabile. Costituiscono un endpoint composto predefinito variazioni dal valore basale dei livelli di emoglobina, delle piastrine, dei volumi epatico e splenico, crisi ossee, e manifestazioni di malattia ossea; costituiva un ulteriore endpoint il raggiungimento o il mantenimento di obiettivi terapeutici stabiliti della malattia di Gaucher per i parametri ematologici e viscerali.

Il 63% dei pazienti trattati ogni 4 settimane (Q4) e l'81% di quelli infusi ogni 2 settimane (Q2) raggiungevano l'endpoint composto al mese 24.

La differenza non era statisticamente significativa in base all'IC del 95% (-0.357, 0.058). L'89% dei pazienti trattati Q4 e il 100% di quelli Q2 raggiungevano l'endpoint basato sugli obiettivi terapeutici. La differenza non era statisticamente significativa in base all'IC del 95% (-0.231, 0.060). Un regime d'infusione ogni 4 settimane potrebbe essere un'opzione terapeutica per alcuni pazienti con malattia di Gaucher residua in fase stabile, ma i dati clinici a supporto sono limitati.

Non sono stati effettuati studi controllati per valutare l'efficacia di Cerezyme sulle manifestazioni neurologiche della malattia. Pertanto non si possono trarre conclusioni sull'effetto della terapia enzimatica sostitutiva sulle manifestazioni neurologiche della malattia.

Il personale medico è invitato a registrare i pazienti affetti da morbo di Gaucher, inclusi pazienti con manifestazioni neuropatiche croniche, nel "ICGG Gaucher Registry". I dati dei pazienti verranno raccolti in modo anonimo. Gli obiettivi del "ICGG Gaucher Registry" sono quelli di migliorare la comprensione del morbo di Gaucher e di valutare l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva con conseguente miglioramento della sicurezza ed efficacia dell'uso di Cerezyme.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Durante 1 ora di infusione endovenosa di quattro dosi (7.5, 15, 30, 60 U/kg) di imiglucerasi una condizione di equilibrio in cui l'attività enzimatica è costante viene raggiunta in 30 minuti. Dopo l'infusione, l'attività enzimatica plasmatica diminuisce rapidamente con una emivita di 3.6 – 10.4 minuti. La clearance plasmatica varia tra 9.8 e 20.3 ml/min/kg (media  $\pm$  DS 14.5  $\pm$  4.0 l/min/kg).

Il volume di distribuzione corretto in base al peso varia da 0,09 a 0,15 l/kg (media  $\pm$  DS 0.12  $\pm$  0.02 l/kg). Queste variabili non sembrano essere influenzate dalla dose e dalla durata dell'infusione. Tuttavia, sono stati studiati solo 1 o 2 pazienti per ciascun livello di dose e per velocità di infusione.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo,  
sodio citrato (per regolare il pH),  
acido citrico monoidrato (per regolare il pH),  
polisorbato 80.

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

Flaconcini intatti:

3 anni.

#### Soluzione diluita:

Dal punto di vista della sicurezza microbiologica, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso contrario, la conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso saranno di responsabilità dell'utilizzatore e non dovranno superare 24 ore a 2 °C-8 °C, al riparo dalla luce.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto della confezione

Cerezyme è fornito in flaconcini di vetro borosilicato tipo I (trasparente) da 20 ml. La chiusura è costituita da un tappo di materiale siliconato con capsula di tenuta con aletta. Per avere un volume sufficiente da permettere una somministrazione accurata, ogni flaconcino è formulato per contenere un'eccedenza di 0.6 ml.

Confezioni: 1, 5 o 25 flaconcini per cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ciascun flaconcino di Cerezyme è esclusivamente monouso.

La polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili (p.p.i.), diluita con una soluzione di sodio cloruro allo 0.9% per infusione endovenosa e somministrata per via endovenosa. Determinare il numero di flaconcini che deve essere ricostituito in base alle posologie degli schemi terapeutici dei singoli pazienti e togliere i flaconcini dal frigorifero.

Occasionalmente, si possono fare piccoli aggiustamenti nel dosaggio per evitare di scartare flaconcini parzialmente utilizzati. I dosaggi possono essere arrotondati alla quantità che corrisponde al completo uso del flaconcino, purché il dosaggio somministrato mensilmente rimanga sostanzialmente inalterato.

#### Utilizzare una tecnica asettica

##### *Ricostituzione*

Ricostituire ciascun flaconcino con 10.2 ml di acqua p.p.i.; è necessario evitare che il getto di acqua sulla polvere sia forte e, miscelando delicatamente, evitare la formazione di schiuma nella soluzione; il volume ricostituito è di 10.6 ml. Il pH della soluzione ricostituita è circa 6.2.

Dopo la ricostituzione, è un liquido trasparente, incolore, privo di materiale estraneo. La soluzione ricostituita deve essere diluita ulteriormente. Prima di una ulteriore diluizione, la soluzione ricostituita di ciascun flaconcino deve essere controllata visivamente in modo da escludere l'eventuale presenza di particelle estranee e di decolorazione. Non usare i flaconcini che presentino particelle estranee o decolorazione.

Dopo la ricostituzione, diluire immediatamente i flaconcini e non conservare per un uso successivo.

##### *Diluizione*

La soluzione ricostituita contiene 40 unità di imiglucerasi per ml. Il volume ricostituito consente di aspirare con precisione 10.0 ml (pari a 400 unità) da ciascun flaconcino. Prelevare 10.0 ml di soluzione ricostituita da ciascun flaconcino e combinare i volumi estratti. A questo punto diluire i volumi combinati con una soluzione di sodio cloruro 0.9% per somministrazioni endovenose per ottenere un volume finale da 100 a 200 ml. Miscelare lentamente la soluzione per infusione.

##### *Somministrazione*

Si raccomanda di somministrare la soluzione diluita attraverso un filtro in linea a basso legame proteico da 0.2 µm per asportare qualunque particella proteica. Questo non causerà alcuna perdita di attività dell'imiglucerasi. Si raccomanda di somministrare la soluzione diluita entro le 3 ore. Il prodotto diluito in soluzione di sodio cloruro allo 0.9% per infusione endovenosa manterrà la stabilità chimica, se conservato fino a 24 ore tra 2 °C e

8 °C al buio, ma la sicurezza a livello microbiologico dipenderà dal fatto che la ricostituzione e la diluizione siano state effettuate in modo asettico. Cerezyme non contiene conservanti. Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Paesi Bassi

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

EU/1/97/053/003

EU/1/97/053/004

EU/1/97/053/005

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 novembre 1997

Data dell'ultimo rinnovo: 17/09/2007

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Maggio 2023

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Cerezyme 400 Unità 1 flaconcino polvere per concentrato per soluzione per infusione

Prezzo (inteso come prezzo al pubblico): € 2.193,00

Prezzo massimo di cessione al SSN: € 1.328,76

Classificazione ai fini della fornitura: RR

Classe di rimborsabilità: H

Pubblicità rivolta ai medici depositata in AIFA il 03/07/2023

VIETATA LA DISTRIBUZIONE/ESPOSIZIONE AL PUBBLICO

Codice deposito aziendale: MAT-IT-2301462