

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cerdelga 21 mg σκληρά καψάκια

Cerdelga 84 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Cerdelga 21 mg σκληρό καψάκιο

Κάθε καψάκιο περιέχει 21 mg ελιγλουστάτης (ως τρυγική).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει 27 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Cerdelga 84 mg σκληρό καψάκιο

Κάθε καψάκιο περιέχει 84,4 mg ελιγλουστάτης (ως τρυγική).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει 106 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Cerdelga 21 mg σκληρό καψάκιο

Καψάκιο με αδιαφανές λευκό περλέ πώμα και αδιαφανές λευκό περλέ σώμα με τυπωμένο το «GZ04» με μαύρο μελάνι στο καψάκιο. Το μέγεθος του καψακίου είναι «μέγεθος 4» (διαστάσεις 14 x 5 mm).

Cerdelga 84 mg σκληρό καψάκιο

Καψάκιο με αδιαφανές μπλε πράσινο περλέ πώμα και αδιαφανές λευκό περλέ σώμα με τυπωμένο το «GZ02» με μαύρο μελάνι πάνω στο σώμα του καψακίου. Το μέγεθος του καψακίου είναι «μέγεθος 2» (διαστάσεις 18 x 6,4 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Το Cerdelga ενδείκνυται για τη μακροχρόνια θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τη νόσο Gaucher τύπου 1 (Gaucher disease type 1, GD1), οι οποίοι παρουσιάζουν περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (poor metabolisers, PMs), ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα (intermediate metabolisers, IMs) ή εκτενή μεταβολική ικανότητα (extensive metabolisers, EMs) του CYP2D6.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας από 6 έως < 18 ετών) με σωματικό βάρος ≥ 15 kg

Το Cerdelga ενδείκνυται για παιδιατρικούς ασθενείς με GD1 που είναι 6 ετών και άνω με ελάχιστο σωματικό βάρος 15 kg, οι οποίοι είναι σταθεροί υπό θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (ERT) και οι οποίοι παρουσιάζουν PM, IM ή EM του CYP2D6.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Cerdelga πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της νόσου Gaucher.

Επιλογή ασθενών

Πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με Cerdelga, πρέπει να πραγματοποιηθεί γονοτυπικός προσδιορισμός του CYP2D6 στους ασθενείς για να προσδιοριστεί η μεταβολική ικανότητα του CYP2D6.

Η ελιγλουστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με υπερταχεία μεταβολική ικανότητα (ultra-rapid metabolisers, URM) του CYP2D6 ή απροσδιόριστη μεταβολική ικανότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως σε IMs και EMs του CYP2D6.

Η συνιστώμενη δόση είναι 84 mg ελιγλουστάτης εφάπαξ ημερησίως σε PMs του CYP2D6.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας από 6 έως <18 ετών) με σωματικό βάρος ≥ 15 kg

Πίνακας 1: Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας από 6 έως <18 ετών) με σωματικό βάρος ≥ 15 kg

Σωματικό βάρος	EMs και IMs του CYP2D6	PMs του CYP2D6
≥ 50 kg	84 mg δις ημερησίως	84 mg άπαξ ημερησίως
25 έως < 50 kg	84 mg δις ημερησίως	42 mg άπαξ ημερησίως
15 έως < 25 kg	42 mg δις ημερησίως	21 mg άπαξ ημερησίως

Το Cerdelga προορίζεται για από του στόματος λήψη σε παιδιά που μπορούν να καταπιούν το καψάκιο άθικτο.

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η συνταγογραφημένη δόση πρέπει να ληφθεί στην επόμενη προγραμματισμένη ώρα η επόμενη δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί.

Ηλικιωμένοι

Η εμπειρία σχετικά με τη θεραπεία ηλικιωμένων με ελιγλουστάτη είναι περιορισμένη. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Πίνακας 2: Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Τύπος μεταβολικής ικανότητας του CYP2D6	Ηπατική Δυσλειτουργία	Αναστολείς	Προσαρμογή της δόσης
EM	Ήπια (κατηγορία A κατά Child-Pugh)	Ελιγλουστάτη μόνο	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης
	Μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh)	Ελιγλουστάτη μόνο	Δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.2)
	Σοβαρή (κατηγορία C κατά Child-Pugh)	Ελιγλουστάτη μόνο Ελιγλουστάτη + Οποιοσδήποτε αναστολέας του CYP	Αντενδείκνυνται (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2)
	Ήπια (κατηγορία A κατά Child-Pugh) ή μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh)	Ελιγλουστάτη + ισχυρός ή μέτριος αναστολέας του CYP2D6	Αντενδείκνυνται (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2)
	Ήπια (κατηγορία A κατά Child-Pugh)	Ελιγλουστάτη + ασθενής αναστολέας του CYP2D6, ή ισχυρός, μέτριος ή ασθενής αναστολέας του CYP3A	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης άπαξ ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)
IM ή PM	Οποιαδήποτε	N/A	Δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.2)

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Πίνακας 3: Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Τύπος μεταβολικής ικανότητας του CYP2D6	Νεφρική δυσλειτουργία	Προσαρμογή της δόσης
EM	Ήπια, μέτρια ή σοβαρή	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)
	Νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD)	Δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)
IM ή PM	Ήπια, μέτρια ή σοβαρή, ή ESRD	Δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας <6 ετών) με σωματικό βάρος <15 kg

Τα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ελιγλουστάτης είναι περιορισμένα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση της ελιγλουστάτης σε παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο των 15 kg. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1.

Τρόπος χορήγησης

Το Cerdelga προορίζεται για από του στόματος λήψη. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, κατά προτίμηση με νερό και δεν πρέπει να συνθλίβονται ή να διαλύονται.

Τα καψάκια μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση

γκρέιπφρουτ ή του χυμού του (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ανάμιξη του περιεχομένου του καψακίου (κόνις ελιγλουστάτης) με τρόφιμα ή ροφήματα δεν έχει μελετηθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Cerdelga αντενδείκνυται σε ασθενείς με IMs ή EMs του CYP2D6 που λαμβάνουν έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6 ταυτόχρονα με έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A και σε ασθενείς με PMs του CYP2D6 που λαμβάνουν έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Cerdelga αντενδείκνυται σε EMs του CYP2D6 με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς και σε EMs του CYP2D6 με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6 (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις

Η χρήση της ελιγλουστάτης σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις δεν έχει μελετηθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Επειδή η ελιγλουστάτη έχει προβλεφθεί ότι προκαλεί ήπιες αυξήσεις στα διαστήματα του ΗΚΓ σε σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, η χρήση της ελιγλουστάτης πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με καρδιακή νόσο (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, βραδυκαρδία, καρδιακό αποκλεισμό, κοιλιακή αρρυθμία) σύνδρομο μακρού QT, και σε συνδυασμό με αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα της Κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη) και της Κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ταυτόχρονη χρήση της ελιγλουστάτης με αναστολείς του CYP2D6 ή του CYP3A4 σε EMs του CYP2D6 με ήπια ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω αύξηση των συγκεντρώσεων της ελιγλουστάτης στο πλάσμα, με το μέγεθος της επίδρασης να εξαρτάται από το ένζυμο που αναστέλλεται και τη δραστηριότητα του αναστολέα. Σε EMs του CYP2D6 με ήπια ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν έναν ασθενή αναστολέα του CYP2D6 ή έναν ισχυρό, μέτριο ή ασθενή αναστολέα του CYP3A, συνιστάται η άπαξ ημερησίως χορήγηση δόσης (π.χ., εάν η δόση των 84 mg ελιγλουστάτης λαμβάνεται δις ημερησίως, θα πρέπει να προσαρμοστεί στη δόση των 84 mg άπαξ ημερησίως) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα για EMs, IMs ή PMs με ESRD, καθώς και σε IMs ή PMs του CYP2D6 με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση της ελιγλουστάτης σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παρακολούθηση της κλινικής ανταπόκρισης

Κάποιοι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία έδειξαν μικρότερη από 20% μείωση στον όγκο του σπλήνα (υποβέλτιστα αποτελέσματα) μετά από 9 μήνες θεραπευτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 5.1). Για τους ασθενείς αυτούς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης για περαιτέρω βελτίωση ή εναλλακτικής μεθόδου θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Για τους ασθενείς με σταθεροποιημένη νόσο, οι οποίοι μεταβαίνουν από θεραπεία ενζυμικής

υποκατάστασης στην ελιγλουστάτη, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου (π.χ. μετά από 6 μήνες με τακτική παρακολούθηση στη συνέχεια) για όλους τους τομείς της νόσου για να αξιολογηθεί η σταθερότητα της νόσου. Η επανέναρξη της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης ή μια εναλλακτική μέθοδος θεραπευτικής αντιμετώπισης πρέπει να εξετάζεται στους μεμονωμένους ασθενείς με υποβέλτιστη ανταπόκριση.

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ελιγλουστάτη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Η ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών που επηρεάζουν τη δράση του CYP2D6 ή του CYP3A4 ενδέχεται να αλλάξει τις συγκεντρώσεις της ελιγλουστάτης στο πλάσμα. Η ελιγλουστάτη είναι ένας αναστολέας της P-gp και του CYP2D6 *in vitro*: η ταυτόχρονη χορήγηση της ελιγλουστάτης με P-gp ή ουσίες υποστρώματα του CYP2D6 ενδέχεται να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα αυτών των ουσιών.

Ο κατάλογος των ουσιών στην παράγραφο 4.5 δεν είναι εξαντλητικός και συνιστάται ο συνταγογράφος να συμβουλευεται την ΠΧΠ όλων των υπολοίπων συνταγογραφούμενων φαρμάκων για δυνητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με την ελιγλουστάτη.

Παράγοντες που ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση στην ελιγλουστάτη

Το Cerdelga αντενδείκνυται στους ασθενείς με IMs ή EMs του CYP2D6 που λαμβάνουν έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6 ταυτόχρονα με έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A και στους ασθενείς που είναι PMs του CYP2D6 και λαμβάνουν έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.3). Η χρήση της ελιγλουστάτης κάτω από αυτές τις συνθήκες έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις της ελιγλουστάτης στο πλάσμα.

Αναστολείς του CYP2D6 σε IMs και EMs

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως σε μη PMs, η ταυτόχρονη επαναλαμβανόμενη χορήγηση άπαξ ημερησίως δόσεων 30 mg παροξετίνης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 7,3 και 8,9 φορές της τιμής C_{max} και της τιμής AUC_{0-12} της ελιγλουστάτης, αντίστοιχα. Συνιστάται η άπαξ ημερησίως χορήγηση δόσης ελιγλουστάτης σε EMs και IMs όταν ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6 (π.χ. παροξετίνη, φλουοξετίνη, κινιδίνη, βουπροπιόνη) χρησιμοποιείται ταυτόχρονα σε IMs και EMs.

Στη δοσολογία των 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως σε μη PMs, προβλέπεται ότι η ταυτόχρονη χρήση μέτριων αναστολέων του CYP2D6 (π.χ. δουλοξετίνη, τερμπιναφίνη, μοκλοβεμίδη, μιραμπεγκρόνη, κινακαλσέτη, δρονεδαρόνη) θα αύξανε την έκθεση στην ελιγλουστάτη κατά περίπου μέχρι 4 φορές. Προσοχή πρέπει να δίνεται με τους μέτριους αναστολείς του CYP2D6 στους IMs και στους EMs.

Αναστολείς του CYP2D6 σε EMs με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία

Βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4.

Αναστολείς του CYP2D6 σε EMs με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3.

Αναστολείς του CYP3A σε IMs και EMs

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις ελιγλουστάτης 84 mg δις ημερησίως σε μη PMs, η ταυτόχρονη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων άπαξ ημερησίως 400 mg κετοκοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 3,8 και 4,3 φορές της τιμής C_{max} και της τιμής AUC_{0-12} της ελιγλουστάτης, αντίστοιχα· παρόμοιες επιδράσεις θα αναμένονταν για άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (π.χ. κλαριθρομυκίνη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη, τελαπρεβίρη, τιπραναβίρη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, τελιθρομυκίνη, κονιβαπτάνη, βοσεπρεβίρη). Προσοχή πρέπει να δίνεται με τους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A στους IMs και στους EMs.

Στη δόση 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως σε μη PMs, προβλέπεται ότι η ταυτόχρονη χρήση μέτριων αναστολέων του CYP3A (π.χ. ερυθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, φλουκοναζόλη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, απρεπιτάντη, αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, φοσαμπρεναβίρη, ιματινίμη, σιμετιδίνη) θα αυξήσει την έκθεση στην ελιγλουστάτη κατά περίπου 3 φορές. Προσοχή πρέπει να δίνεται με τους μέτριους αναστολείς του CYP3A στους IMs και στους EMs.

Αναστολείς του CYP3A σε EMs με ήπια ηπατική δυσλειτουργία
Βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Αναστολείς του CYP3A σε EMs με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
Βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3

Αναστολείς του CYP3A σε PMs

Στη δοσολογία των 84 mg ελιγλουστάτης εφάπαξ ημερησίως σε PMs, προβλέπεται ότι η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A (π.χ. κετοκοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη, τελαπρεβίρη, τιπραναβίρη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, τελιθρομυκίνη, κονιβαπτάνη, βοσεπρεβίρη) θα αύξανε τη C_{max} και την AUC_{0-24} της ελιγλουστάτης 4,3 και 6,2 φορές. Η χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A αντενδείκνυται στους PMs.

Στη δοσολογία των 84 mg ελιγλουστάτης εφάπαξ ημερησίως σε PMs, προβλέπεται ότι η ταυτόχρονη χρήση μέτριων αναστολέων CYP3A (π.χ. ερυθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, φλουκοναζόλη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, απρεπιτάντη, αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, φοσαμπρεναβίρη, ιματινίμη, σιμετιδίνη) θα αύξανε τη C_{max} και την AUC_{0-24} της ελιγλουστάτης 2,4 και 3,0 φορές, αντίστοιχα. Η χρήση ενδιάμεσου αναστολέα του CYP3A με την ελιγλουστάτη δεν συνιστάται στους PMs.

Προσοχή πρέπει να δίνεται με τους ήπιους αναστολείς του CYP3A [π.χ. αμλοδιπίνη, σιλοσταζόλη, φλουβοξαμίνη, goldenseal, ισονιαζίδη, ρανιτιδίνη, ρανολαζίνη] στους PMs.

Αναστολείς του CYP2D6 που χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP3A

Σε IMs και EMs

Στη δόση 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως σε μη PMs, προβλέπεται ότι η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP2D6 και ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A θα αύξανε τη C_{max} και την AUC_{0-12} μέχρι 17 και 25 φορές, αντίστοιχα. Η χρήση ενός ισχυρού ή μέτριου αναστολέα του CYP2D6 ταυτόχρονα με έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A αντενδείκνυται στους IMs και στο EMs.

Τα προϊόντα του γκρέιπφρουτ περιέχουν ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A και μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ελιγλουστάτης στο πλάσμα . Πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση γκρέιπφρουτ ή του χυμού του.

Παράγοντες που ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση στην ελιγλουστάτη

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις ελιγλουστάτης 127 mg δις ημερησίως σε μη PMs, η ταυτόχρονη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων άπαξ ημερησίως ριφαμπικίνης 600 mg (ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A και του μεταφορέα εκροής P-gp) είχε ως αποτέλεσμα μείωση της έκθεσης στην ελιγλουστάτη κατά περίπου 85%. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις ελιγλουστάτης 84 mg δις ημερησίως σε PMs, η ταυτόχρονη χορήγηση επαναλαμβανόμενων εφάπαξ ημερησίως δόσεων ριφαμπικίνης 600 mg είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση περίπου 95% της έκθεσης στην ελιγλουστάτη. Δεν συνιστάται η χρήση ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, ριφαμπουτίνη και βαλσαμόχορτο) μαζί με την ελιγλουστάτη σε IMs, EMs και PMs.

Παράγοντες των οποίων η έκθεση ενδέχεται να αυξηθεί από την ελιγλουστάτη

Υποστρώματα P-gp

Μετά από άπαξ δόση διγοξίνης 0,25 mg, ένα υπόστρωμα της P-gp, η ταυτόχρονη χορήγηση δόσεων ελιγλουστάτης 127 mg δις ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 1,7 και 1,5 φορές της τιμής C_{max} και της τιμής AUC_{last} της διγοξίνης, αντίστοιχα. Ενδέχεται να απαιτηθούν χαμηλότερες δόσεις ουσιών που αποτελούν υποστρώματα της P-gp (π.χ. διγοξίνη, κολχικίνη, δαβιγατράνη, φαινοτοΐνη, πραβαστατίνη).

Υποστρώματα του CYP2D6

Μετά από άπαξ δόση μετοπρολόλης 50 mg, ένα υπόστρωμα του CYP2D6, η ταυτόχρονη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων ελιγλουστάτης 127 mg δις ημερησίως προκάλεσε μια αύξηση κατά 1,5 και 2,1 φορές της τιμής C_{max} και της τιμής AUC της μετοπρολόλης, αντίστοιχα. Ενδέχεται να απαιτηθούν χαμηλότερες δόσεις φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP2D6. Αυτά περιλαμβάνουν ορισμένα αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, π.χ. νορτριπυλίνη, αμιτριπυλίνη, ιμιπραμίνη και δεσιπραμίνη), φαινοθειαζίνες, δεξτρομεθορφάνη και ατομοζετίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από την χρήση ελιγλουστάτης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, συνιστάται να αποφεύγεται η χρήση του Cerdelga κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η ελιγλουστάτη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ελιγλουστάτης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Cerdelga λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Παρατηρήθηκαν επιδράσεις στους όρχεις και αναστρέψιμη αναστολή της σπερματογένεσης σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Η σχετικότητα αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Cerdelga μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων σε ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη μετά τη χορήγησή του.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια με την ελιγλουστάτη είναι η δυσπεψία, η οποία αναφέρθηκε σε περίπου 6% του συνόλου των ενήλικων ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες και στο 10,5% (και για τις δύο κοόρτες) των παιδιατρικών ασθενών από τη μελέτη ELIKIDS. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας της ελιγλουστάτης σε παιδιατρικούς ασθενείς που παρατηρήθηκε στα πλαίσια της κλινικής ανάπτυξης ήταν σε συμφωνία με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας στους ενήλικες.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται βάσει κατηγορίας οργανικού συστήματος και συχνότητας [πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από δεδομένα μακροπρόθεσμων κλινικών μελετών που αναφέρονται σε τουλάχιστον 4 ασθενείς παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 4: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*, ζάλη*, δυσγευσία
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Ερεθισμός του λαιμού, βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσπεψία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας*, διάρροια*, ναυτία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος *, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διάταση της κοιλίας *, γαστρίτιδα, δυσφαγία, έμετος, ξηροστομία, φούσκωμα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ξηροδερμία, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, πόνος στα άκρα*, πόνος στην πλάτη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση

* Η επίπτωση της ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν η ίδια ή μεγαλύτερη με το εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με την ελιγλουστάτη σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο βασική μελέτη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην Κοόρτη 1 (μονοθεραπεία με ελιγλουστάτη) της παιδιατρικής μελέτης ELIKIDS, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η δυσπεψία (9,8%) και η ξηροδερμία (3,6%). Στην Κοόρτη 2 (θεραπεία με συνδυασμό ελιγλουστάτης/ιμιγλουκεράσης), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η κεφαλαλγία, η δυσπεψία, η γαστρίτιδα και η κόπωση (κάθε μία εμφανίστηκε σε 16,7% (1/6) των ασθενών). Από τους 57 ασθενείς που εντάχθηκαν, 53 (93%, 48/51 στην Κοόρτη 1) εκδήλωσαν τουλάχιστον ένα εμφανιζόμενο κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητο συμβάν (TEAE) χωρίς ουσιαστική διαφορά με βάση την ηλικιακή ομάδα, το φύλο ή τον τύπο της GD. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω TEAE.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562, Χολαργός, Αθήνα
Τηλ.: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>
<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475, Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη συγκέντρωση της ελιγλουστάτης στο πλάσμα που παρατηρήθηκε έως σήμερα σημειώθηκε σε μια Φάσης 1 μελέτη εφάπαξ δόσης, κλιμακούμενης δόσης σε υγιείς συμμετέχοντες, σε έναν συμμετέχοντα που έλαβε μια δόση ισοδύναμη με περίπου 21 φορές τη συνιστώμενη δόση για τους ασθενείς με GD1. Όταν παρατηρήθηκε η υψηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα (59 φορές υψηλότερη από τις κανονικές θεραπευτικές συνθήκες), ο συμμετέχοντας ένιωσε ζάλη που συνοδευόταν από έλλειψη ισορροπίας, υπόταση, βραδυκαρδία, ναυτία και έμετο.

Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρατηρείται προσεκτικά και να λάβει συμπτωματική θεραπευτική αγωγή και υποστηρικτική περίθαλψη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα της πεπτικής οδού και μεταβολισμού, διάφορα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX10

Μηχανισμός δράσης

Η ελιγλουστάτη είναι ένας ισχυρός και ειδικός αναστολέας της συνθάσης του γλυκοσυλκεραμιδίου και λειτουργεί ως θεραπεία μείωσης του υποστρώματος (substrate reduction therapy, SRT) για την GD1. Η SRT στοχεύει στη μείωση του ρυθμού σύνθεσης του κύριου υποστρώματος, του γλυκοσυλκεραμιδίου (GL-1), για να αντιστοιχεί με τον μειωμένο ρυθμό καταβολισμού σε ασθενείς με GD1, αποτρέποντας έτσι τη συσσώρευση γλυκοσυλκεραμιδίου και αμβλύνοντας τις κλινικές εκδηλώσεις.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με GD1 χωρίς προηγούμενη θεραπεία, τα επίπεδα GL-1 πλάσματος ήταν αυξημένα στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών και μειώθηκαν με τη θεραπευτική αγωγή με ελιγλουστάτη. Επιπρόσθετα, σε μια κλινική δοκιμή με ασθενείς με GD1 σε σταθερή κατάσταση λόγω θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης (ERT) (δηλ. έχοντας ήδη πετύχει τους θεραπευτικούς στόχους με την ERT πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με ελιγλουστάτη), τα επίπεδα GL-1 στο πλάσμα ήταν φυσιολογικά στους περισσότερους ασθενείς και μειώθηκαν με τη θεραπευτική αγωγή με ελιγλουστάτη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα (βλ. παράγραφο 4.2) βασίζονται σε μοντελοποίηση, είτε των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών δεδομένων από τα σχήματα τιτλοποίησης δόσης που εφαρμόζονται στις κλινικές μελέτες για τους IMs και EMs, είτε των φαρμακοκινητικών δεδομένων βάσει φυσιολογίας για τους PMs.

Βασική μελέτη της ελιγλουστάτης σε ασθενείς με GD1 χωρίς προηγούμενη θεραπεία – Μελέτη 02507(ENGAGE)

Η μελέτη 02507 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη σε 40 ασθενείς με GD1. Στην ομάδα της ελιγλουστάτης 3 (15%) ασθενείς λάμβαναν μία δόση έναρξης 42 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως στη διάρκεια της εννεάμηνης περιόδου κύριας ανάλυσης και 17 (85%) ασθενείς λάμβαναν κλιμακούμενη δόση έως τα 84 mg δις ημερησίως με βάση την ελάχιστη συγκέντρωση στο πλάσμα.

Πίνακας 5: Μεταβολή από την αρχική τιμή έως τον μήνα 9 (περίοδος κύριας ανάλυσης) σε ασθενείς με GD1 χωρίς προηγούμενη θεραπεία που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με ελιγλουστάτη στη μελέτη 02507

		Εικονικό φάρμακο* (n=20) ^a	Ελιγλουστάτη (n=20) ^a	Διαφορά (Ελιγλουστάτη – Εικονικό φάρμακο) [95% CI]	τιμή p ^b
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του σπλήνα MN (%) (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)		2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
Απόλυτη μεταβολή στο επίπεδο αιμοσφαιρίνης (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)	(g/dL)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
	(mmol/L)	-0,34	0,43	0,76 [0,35, 1,17]	
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του ήπατος MN (%) (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)		1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072

Ποσοστιαία μεταβολή στον αριθμό αιμοπεταλίων (%) (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)	-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001
--	-------	-------	-------------------------	----------

MN = πολλαπλάσια του φυσιολογικού (Multiples of Normal), CI = διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval)

^α Κατά την αρχική μέτρηση, οι μέσοι όγκοι του σπλήνα ήταν 12,5 και 13,9 MN στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και στην ομάδα της ελιγλουστάτης, αντίστοιχα, ενώ οι μέσοι όγκοι του ήπατος ήταν 1,4 MN και για τις δύο ομάδες. Τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ήταν 12,8 g/dL (7,954 mmol/L) και 12,1 g/dL (7,51 mmol/L) και οι αριθμοί αιμοπεταλίων ήταν 78,5 και 75,1 x 10⁹/l, αντίστοιχα.

^β Οι εκτιμήσεις και οι τιμές p βασίζονται σε ένα μοντέλο ANCOVA.

* Όλοι οι ασθενείς μετέβησαν σε θεραπεία με ελιγλουστάτη μετά τον Μήνα 9.

Κατά τη διάρκεια της ανοικτής, μακροχρόνιας περιόδου θεραπείας με ελιγλουστάτη (φάση επέκτασης), όλοι οι ασθενείς με πλήρη δεδομένα που συνέχισαν να λαμβάνουν ελιγλουστάτη παρουσίασαν περαιτέρω βελτίωση καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης επέκτασης. Τα αποτελέσματα (μεταβολή από την αρχική τιμή) μετά από 18 μήνες, 30 μήνες και 4,5 έτη έκθεσης στην ελιγλουστάτη αναφορικά με τα ακόλουθα καταληκτικά σημεία ήταν: απόλυτη μεταβολή στο επίπεδο αιμοσφαιρίνης 1,1 g/dL (1,03) [0,68 mmol/L (0,64), n=39], 1,4 g/dL (0,93) [0,87 mmol/L (0,58), n=35] και 1,4 g/dL (1,31) [0,87 mmol/L (0,81), n=12], μέση αύξηση στον αριθμό αιμοπεταλίων (mm³) 58,5% (40,57%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35], και 86,8% (54,20%) [n=12], μέση μείωση στον όγκο του σπλήνα (MN) 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32], και 65,6% (7,43%) [n=13] και μέση μείωση στον όγκο του ήπατος (MN) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32], και 23,4% (10,59%) [n=13].

Μακροπρόθεσμες κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με GD1 χωρίς προηγούμενη θεραπεία – Μελέτη 304

Η μελέτη 304 ήταν μια μονού σκέλους, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη της ελιγλουστάτης σε 26 ασθενείς από τους οποίους 19 ολοκλήρωσαν 4 έτη θεραπευτικής αγωγής. Από αυτούς τους ασθενείς, 15 (79%) έλαβαν μια κλιμακούμενη δόση έως τα 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως· 4 (21%) ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν 42 mg δις ημερησίως.

Στη μελέτη, 18 ασθενείς ολοκλήρωσαν 8 έτη θεραπευτικής αγωγής. Από αυτούς τους 18 ασθενείς, ένας (6%) έλαβε μια επιπλέον κλιμακούμενη δόση έως τα 127 mg δις ημερησίως, 14 (78%) συνέχισαν με 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως και 3 ασθενείς (17%) συνέχισαν να λαμβάνουν 42 mg δις ημερησίως. Στο 8^ο έτος, 16 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα στο τελικό σημείο.

Η ελιγλουστάτη έδειξε βιώσιμες βελτιώσεις στον όγκο των οργάνων και στις αιματολογικές παραμέτρους στη διάρκεια της οκταετούς θεραπευτικής περιόδου (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Μεταβολή από την αρχική τιμή έως το έτος 8 στη μελέτη 304

	N	Αρχική τιμή (Μέση)	Μεταβολή από την αρχική τιμή (Μέση)	Τυπική απόκλιση
Όγκος σπλήνα (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Επίπεδο αιμοσφαιρίνης (g/dL)	16	11,33	2,08	1,75
		7,04	1,29	1,09
Όγκος ήπατος (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Αριθμός αιμοπεταλίων (x10 ⁹ /L)	16	67,53	109,8%	114,73

MN = Πολλαπλάσια του φυσιολογικού

Βασική μελέτη της ελιγλουστάτης σε ασθενείς με GD1 που άλλαξαν από θεραπεία ERT – Μελέτη 02607 (ENCORE)

Η μελέτη 02607 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική, κλινική μελέτη μη κατωτερότητας σε 159 ασθενείς που είχαν προηγουμένως σταθεροποιηθεί με θεραπεία ERT. Στην ομάδα της ελιγλουστάτης, 34 (32%) ασθενείς έλαβαν μια κλιμακούμενη δόση έως τα 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως και 51 (48%) έως 127 mg δις ημερησίως στη διάρκεια της δωδεκάμηνης περιόδου κύριας ανάλυσης και 21 (20%) ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν 42 mg δις ημερησίως.

Σύμφωνα με τα συγκεντρωτικά δεδομένα από όλες τις δόσεις που δοκιμάστηκαν στην παρούσα μελέτη, η ελιγλουστάτη πληρούσε τα κριτήρια που ορίστηκαν στη μελέτη αυτή ώστε να δηλωθεί ότι δεν ήταν κατώτερο της ιμιγλουκεράσης στη διατήρηση της σταθερότητας των ασθενών. Μετά από 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, το ποσοστό των ασθενών που πετυχαίνουν το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο (προκύπτει και από τα τέσσερα στοιχεία που αναφέρονται στον Πίνακα 7) ήταν 84,8% [95% διάστημα εμπιστοσύνης 76,2% - 91,3%] για την ομάδα της ελιγλουστάτης σε σύγκριση με 93,6% [95% διάστημα εμπιστοσύνης 82,5% - 98,7%] για την ομάδα της ιμιγλουκεράσης. Από τους ασθενείς που δεν πέτυχαν τα κριτήρια σταθερότητας για τα μεμονωμένα στοιχεία, 12 από τους 15 ασθενείς που έλαβαν ελιγλουστάτη και 3 από τους 3 ασθενείς που έλαβαν ιμιγλουκεράση παρέμειναν εντός θεραπευτικών στόχων για την GD1.

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων για καμία από τις τέσσερις μεμονωμένες παραμέτρους της νόσου (βλ. Πίνακα 7).

Πίνακας 7: Αλλαγές από την αρχική τιμή έως τον Μήνα 12 (περίοδος κύριας ανάλυσης) σε ασθενείς με GD1 που μετέβησαν σε ελιγλουστάτη στη μελέτη 02607

		Ιμιγλουκεράση (N=47) ** Μέση τιμή [95% CI]	Ελιγλουστάτη (N=99) Μέση τιμή [95% CI]
Όγκος σπλήνα			
Ποσοστό ασθενών με σταθερό όγκο σπλήνα ^a		100%	95,8%
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του σπλήνα MN (%) [*]		-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
Επίπεδο αιμοσφαιρίνης			
Ποσοστό ασθενών με σταθερό επίπεδο αιμοσφαιρίνης ^a		100%	94,9%
Απόλυτη μεταβολή στο επίπεδο αιμοσφαιρίνης	(g/dL)	0,038 [-0,16, 0,23]	-0,21 [-0,35, -0,07]
	(mmol/L)	0,024 [-0,099, 0,14]	-0,13 [-0,22, -0,043]
Όγκος ήπατος			
Ποσοστό ασθενών με σταθερό όγκο ήπατος ^a		93,6%	96,0%
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του ήπατος MN (%)		3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
Αριθμός αιμοπεταλίων			
Ποσοστό ασθενών με σταθερό αριθμό αιμοπεταλίων ^a		100%	92,9%
Ποσοστιαία μεταβολή στον αριθμό αιμοπεταλίων (%)		2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

MN = πολλαπλάσια του κανονικού, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

^{*} Εξαιρούνται οι ασθενείς με ολική σπληνεκτομή.

^{**} Όλοι οι ασθενείς μετέβησαν σε θεραπεία με ελιγλουστάτη μετά από 52 εβδομάδες

^a Τα κριτήρια σταθερότητας σύμφωνα με τις μεταβολές μεταξύ της αρχικής τιμής και στους 12 μήνες: μείωση επιπέδου αιμοσφαιρίνης ≤ 1,5 g/ dL (0,93 mmol/L), μείωση αριθμού αιμοπεταλίων ≤ 25%, αύξηση όγκου ήπατος ≤ 20% και αύξηση όγκου σπλήνα ≤ 25%.

Κατά τη διάρκεια της ανοιχτής μακροχρόνιας περιόδου θεραπείας με ελιγλουστάτη (φάση επέκτασης) το ποσοστό των ασθενών με ολοκληρωμένα δεδομένα που πληρούσαν το σύνθετο καταληκτικό σημείο σταθερότητας διατηρήθηκε στο 84,6% (n=136) μετά από 2 έτη, στο 84,4% (n=109) μετά από 3 έτη και στο 91,1% (n=45) μετά από 4 έτη. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων διακοπής στη φάση επέκτασης οφειλόταν στη μετάβαση σε εμπορικά διαθέσιμο προϊόν από το έτος 3 και έπειτα. Οι μεμονωμένες παράμετροι της νόσου δηλ. ο όγκος σπλήνα, ο όγκος ήπατος, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός αιμοπεταλίων παρέμειναν σταθερές στη διάρκεια των 4 ετών (βλ. Πίνακα 8).

Πίνακας 8: Μεταβολές από τον μήνα 12 (περίοδος κύριας ανάλυσης) έως τον μήνα 48 σε ασθενείς με GD1 κατά τη μακροχρόνια περίοδο θεραπείας με ελιγλουστάτη στη μελέτη 02607

		Έτος 2		Έτος 3		Έτος 4	
		Ιμιγλουκεράση /Ελιγλουστάτη ^a Μέση τιμή [95% CI]	Ελιγλουστάτ η ^b Μέση τιμή [95% CI]	Ιμιγλουκεράσ η /Ελιγλουστάτ η ^a Μέση τιμή [95% CI]	Ελιγλουστάτ η ^b Μέση τιμή [95% CI]	Ιμιγλουκερά ση /Ελιγλουστά τη ^a Μέση τιμή [95% CI]	Ελιγλουστάτ η ^b Μέση τιμή [95% CI]
Ασθενείς στην αρχή του έτους (N)		51	101	46	98	42	96
Ασθενείς στο τέλος του έτους (N)		46	98	42	96	21	44
Ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα (N)		39	97	16	93	3	42
Όγκος σπληνός							
Ασθενείς με σταθερό όγκο σπληνός (%)*		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]
Μεταβολή του όγκου του σπληνός 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]
Επίπεδο αιμοσφαιρίνης							
Ασθενείς με σταθερό επίπεδο αιμοσφαιρίνης (%)		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]
Μεταβολή του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης από την έναρξη της μελέτης	(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]
	(mmol/L)	0,021[-0,19, 0,24]	-0,077[-0,16, 0,025]	0,23[-0,006, 0,46]	-0,064[-0,17, 0,043]	0,24 [-1,01, 1,48]	0,18 [0,0374, 0,33]
Όγκος ήπατος							
Ασθενείς με σταθερό όγκο ήπατος (%)*		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]
Μεταβολή του όγκου του ήπατος από την έναρξη της μελέτης 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]
Αριθμός αιμοπεταλίων							
Ασθενείς με σταθερό αριθμό αιμοπεταλίων (%)		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]
Μεταβολή του αριθμού των αιμοπεταλίων (%)		-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]
Σύνθετο καταληκτικό σημείο σταθερότητας							

Ασθενείς που είναι σταθεροί υπό θεραπεία με ελιγλουστάτη (%)	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 = Πολλαπλότητα του φυσιολογικού, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

* Εξαιρούνται οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ολική σπληνεκτομή.

a Ιμιγλουκεράση/Ελιγλουστάτη – Αρχικά είχαν τυχαιοποιηθεί σε ιμιγλουκεράση

b Ελιγλουστάτη – Αρχικά είχαν τυχαιοποιηθεί σε ελιγλουστάτη

Κλινική εμπειρία σε PMs και URMIs του CYP2D6

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη θεραπευτική αγωγή με ελιγλουστάτη ασθενών που είναι PMs ή URMIs. Στις περιόδους της κύριας ανάλυσης των τριών κλινικών μελετών, ένα σύνολο 5 PMs και 5 URMIs αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με την ελιγλουστάτη. Όλοι οι PMs έλαβαν 42 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως, και τέσσερις από αυτούς (80%) είχαν επαρκή κλινική ανταπόκριση. Η πλειοψηφία των URMIs (80%) έλαβαν μια κλιμακούμενη δόση έως 127 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως, εκ των οποίων όλοι είχαν επαρκείς κλινικές ανταποκρίσεις. Ο ένας URM που έλαβε 84 mg δις ημερησίως δεν είχε επαρκή ανταπόκριση.

Οι προβλεπόμενες εκθέσεις με 84 mg ελιγλουστάτης εφάπαξ ημερησίως σε ασθενείς που είναι PMs αναμένονται να είναι παρόμοιες με τις εκθέσεις που παρατηρούνται με 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως στους IMs του CYP2D6. Ασθενείς που είναι URMIs ενδέχεται να μην επιτύχουν επαρκείς συγκεντρώσεις για την επίτευξη ενός θεραπευτικού αποτελέσματος. Δεν μπορεί να δοθεί σύσταση για τη δοσολογία για τους URMIs.

Επιδράσεις στην παθολογία του σκελετού

Μετά από 9 μήνες θεραπείας στη Μελέτη 02507, η διήθηση του μυελού των οστών από κύτταρα Gaucher, όπως καθορίστηκε με βάση τη συνολική βαθμολογία Φορτίου στο Μυελό των Οστών (Bone Marrow Burden, BMB) (αξιολογήθηκε με MRI στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και το μηριαίο οστό) μειώθηκε κατά μέσο όρο κατά 1,1 βαθμούς στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ελιγλουστάτη (n=19), ενώ δεν μεταβλήθηκε στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (n=20). Πέντε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ελιγλουστάτη (26%) πέτυχαν μείωση τουλάχιστον 2 βαθμών στη βαθμολογία BMB.

Μετά από 18 μήνες και 30 μήνες θεραπευτικής αγωγής, η βαθμολογία BMB μειώθηκε κατά μέσον όρο κατά 2,2 βαθμούς (n=18) και 2,7 βαθμούς (n=15), αντίστοιχα, για τους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί αρχικά σε ελιγλουστάτη, σε σύγκριση με μια μέση μείωση κατά 1 βαθμό (n=20) και 0,8 βαθμούς (n=16) στους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί αρχικά σε εικονικό φάρμακο.

Μετά από 18 μήνες θεραπευτικής αγωγής με ελιγλουστάτη στη φάση ανοικτής επέκτασης, η μέση (standard deviation, SD) βαθμολογία T-score της οστικής πυκνότητας (Bone Mineral Density) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης αυξήθηκε από -1,14 (1,0118) στην Έναρξη (n=34) σε -0,918 (1,1601) (n=33) εντός του φυσιολογικού εύρους. Μετά από 30 μήνες και 4,5 έτη θεραπείας, η βαθμολογία T-score αυξήθηκε περαιτέρω σε -0,722 (1,1250) (n=27) και -0,533 (0,8031) (n=9), αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης 304 υποδηλώνουν ότι οι σκελετικές βελτιώσεις διατηρούνται ή συνεχίζουν να βελτιώνονται τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των 8 ετών θεραπευτικής αγωγής με ελιγλουστάτη.

Στη μελέτη 02607, οι βαθμολογίες T και Z της BMD της οσφυϊκής μοίρας και του μηριαίου οστού διατηρήθηκαν εντός του φυσιολογικού εύρους σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ελιγλουστάτη για έως 4 έτη.

Ηλεκτροκαρδιογραφική αξιολόγηση

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ελιγλουστάτης που να επιμηκύνει το διάστημα QTc για τις εφάπαξ δόσεις έως τα 675 mg.

Το διάστημα QT με διόρθωση καρδιακού ρυθμού χρησιμοποιώντας τη μέθοδο διόρθωσης κατά Fridericia (QTcF) αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο (μοξιφλοξασίνη 400 mg), διασταυρούμενη μελέτη εφάπαξ δόσης σε 47 υγιείς συμμετέχοντες. Σε αυτήν τη δοκιμή που έδειξε ότι μπορεί να ανιχνεύσει μικρές επιδράσεις, το ανώτατο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% μίας πλευράς για το μεγαλύτερο, ρυθμιζόμενο με εικονικό φάρμακο διάστημα QTcF που διορθώθηκε κατά την αρχική μέτρηση ήταν κάτω από τα 10 msec, τον ουδό για ανησυχία από κανονιστικής άποψης. Ενώ δεν υπήρχε προφανής επίδραση στον καρδιακό ρυθμό, παρατηρήθηκαν αυξήσεις που σχετίζονταν με τη συγκέντρωση για την αλλαγή από την αρχική μέτρηση με διόρθωση εικονικού φαρμάκου στα διαστήματα PR, QRS και QTc. Με βάση τη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση, συγκεντρώσεις της ελιγλουστάτης στο πλάσμα 11 φορές την προβλεπόμενη ανθρώπινη τιμή C_{max} αναμένεται να προκαλέσουν μέσες (ανώτατο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95%) αυξήσεις στα διαστήματα PR, QRS και QTcF της τάξης των 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) και 12,3 (14,2) msec, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών (n=10) και πάνω εντάχθηκαν σε κλινικές μελέτες. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των ηλικιωμένων και των νεότερων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 2 έως < 18 ετών)

Η EFC13738 (ELIKIDS) είναι μία εν εξελίξει Φάσης 3, ανοιχτή, δύο κοορτών, πολυκεντρική μελέτη αξιολόγησης της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής (PK) της ελιγλουστάτης μόνο (Κοόρτη 1) ή σε συνδυασμό με την ιμιγλουκεράση (Κοόρτη 2) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών με GD1 και GD3. Στην Κοόρτη 1 εντάχθηκαν ασθενείς με GD1 και GD3 που λάμβαναν ERT για τουλάχιστον 24 μήνες και πέτυχαν τους προκαθορισμένους θεραπευτικούς στόχους όσον αφορά το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης τους (ηλικίες 2 έως < 12 ετών: $\geq 11,0$ g/dL (6,827 mmol/L), για ηλικίες 12 έως < 18 ετών: $\geq 11,0$ g/dL (6,827 mmol/L) για τις θήλεις ασθενείς και $\geq 12,0$ g/dL (7,452 mmol/L) για τους άρρενες ασθενείς), τον αριθμό των αιμοπεταλίων ($\geq 100.000/\text{mm}^3$), καθώς και τον όγκο του σπληνός (< 10,0 MN) και τον όγκο του ήπατος (< 1,5 MN), και δεν είχαν σχετιζόμενη με τη νόσο Gaucher πνευμονοπάθεια, σοβαρή οστική νόσο ή εμμένουσα θρομβοπενία. Στην Κοόρτη 2 εντάχθηκαν ασθενείς με GD1 και GD3 οι οποίοι, παρά τη συνεχή ERT για ≥ 36 μήνες, είχαν τουλάχιστον μία σοβαρή κλινική εκδήλωση της GD (π.χ., πνευμονοπάθεια, συμπτωματική οστική νόσο ή εμμένουσα θρομβοπενία).

Εντάχθηκαν 51 ασθενείς στην Κοόρτη 1 (n=46 με GD1 και n=5 με GD3) και 6 στην Κοόρτη 2 (n=3 με GD1 και n=3 με GD3). Η δόση χορηγήθηκε στους ασθενείς σύμφωνα με τον προβλεπόμενο φαινότυπο του CYP2D6 (EM, IM, PM) και την κατηγορία του σωματικού βάρους με πιθανή αύξηση της δόσης λόγω αυξημένου σωματικού βάρους και χαμηλότερης PK έκθεσης (με βάση τα αποτελέσματα ατομικών αναλύσεων και αναλύσεων υποομάδων PK). Στη μελέτη δεν εντάχθηκε κανένας ασθενής που ήταν κάτω των 15 kg κατά την έναρξη της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της περιόδου των 52 εβδομάδων, η δόση αυξήθηκε τουλάχιστον μία φορά σε 28 ασθενείς (49,2%).

Το προφίλ ασφάλειας της ελιγλουστάτης που παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη είναι σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας της ελιγλουστάτης στους ενήλικες και δεν εντοπίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8).

Τα κύρια καταληκτικά σημεία της αποτελεσματικότητας για την Κοόρτη 1 περιελάμβαναν τη μεταβολή της αιμοσφαιρίνης (g/dL), των αιμοπεταλίων (%), του όγκου του σπληνός (%) και του όγκου του ήπατος (%) στις 52 εβδομάδες (περίοδος κύριας ανάλυσης) σε σχέση με την έναρξη της μελέτης. Η πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης (96%) που έλαβαν μονοθεραπεία με ελιγλουστάτη διατήρησαν τις σχετιζόμενες με τη νόσο Gaucher κλινικές παραμέτρους (Πίνακας 9) εντός των προκαθορισμένων θεραπευτικών στόχων για την είσοδο στη μελέτη. Από τους τρεις ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών που έλαβαν μονοθεραπεία με ελιγλουστάτη, δύο μεταπήδησαν σε ιμιγλουκεράση.

Από τους 51 ασθενείς, 47 στην Κοόρτη 1 διατηρήθηκαν σε μονοθεραπεία με ελιγλουστάτη για 52 εβδομάδες.

Τέσσερις ασθενείς (n=2 με GD1, n=2 με GD3) χρειάστηκε να μεταπηδήσουν σε θεραπεία με ιμιγλουκεράση λόγω μείωσης των κλινικών παραμέτρων που σχετίζονται με τη νόσο Gaucher. Από τους 4 ασθενείς, ένας (GD3) διέκοψε τη μελέτη και 3 ξεκίνησαν θεραπεία διάσωσης. Επιπλέον, ένας (GD1) από τους 3 ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία διάσωσης αποσύρθηκε από τη μελέτη κατά την περίοδο της κύριας ανάλυσης.

Από τους πέντε ασθενείς με GD3 που έλαβαν μονοθεραπεία με ελιγλουστάτη, ένας διέκοψε τη συμμετοχή στη μελέτη λόγω COVID-19 και 2 ασθενείς πληρούσαν τις προϋποθέσεις για λήψη θεραπείας διάσωσης. Από τους δύο που πληρούσαν τις προϋποθέσεις για λήψη θεραπείας διάσωσης, ο ένας ασθενής διέκοψε τη μελέτη και ο άλλος ολοκλήρωσε την PAP υπό θεραπεία διάσωσης όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της ελιγλουστάτης ως μονοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών (n=3) και με GD3 (n=5) είναι περιορισμένα. Δεν μπορεί να εξαχθεί κανένα κλινικά ουσιαστικό συμπέρασμα.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για τους ασθενείς στην Κοόρτη 2 ήταν το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση στη(στις) σοβαρή(-ές) εκδήλωση(-ώσεις) που κατέστησε(-αν) τον ασθενή επιλέξιμο για ένταξη στην Κοόρτη 2 μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας. Για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού, 4 στους 6 ασθενείς δεν πληρούσαν το κύριο καταληκτικό σημείο. Δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα ως προς τη χρήση θεραπείας συνδυασμού στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Πίνακας 9: Μεταβολές στις 52 εβδομάδες (περίοδος κύριας ανάλυσης) σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σε ασθενείς με GD που έλαβαν μονοθεραπεία με ελιγλουστάτη (Κοόρτη 1) στη μελέτη EFC13738

Ηλικία (έτη) [n]	Σχετιζόμενες με τη νόσο Gaucher κλινικές παράμετροι	Μέση (SD) τιμή στην έναρξη της μελέτης	Μέση (SD) τιμή την εβδομάδα 52	Μέση μεταβολή (SD)
2 έως < 6 [n = 3]	Επίπεδο αιμοσφαιρίνης (g/dL) (mmol/L)	12,25 (0,76)	11,93 (0,60)	-0,32 g/dL (0,20)
		7,61 (0,47)	7,41 (0,37)	-0,25 mmol/L (0,01)
GD1: n = 2 GD3: n = 1	Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^9/L$)	261,50 (59,33)	229,33 (90,97)	-12,19% (26,05)
	Όγκος σπληνός (MN)	3,84 (1,37)	5,61 (2,56)	42,12% (16,64)
	Όγκος ήπατος (MN)	1,22 (0,27)	1,43 (0,02)	21,23% (26,97)
6 έως < 12 [n = 15]	Επίπεδο αιμοσφαιρίνης (g/dL) (mmol/L)	13,70 (1,17)	13,21 (1,22)	-0,49 g/dL (1,17)
		8,51 (0,73)	8,2 (0,76)	-0,3 mmol/L (0,73)
GD1: n = 14 GD3: n = 1	Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^9/L$)	216,40 (51,80)	231,73 (71,62)	7,25% (20,50)
	Όγκος σπληνός (MN)	3,01 (0,86)	2,93 (0,82)	0,11% (19,52)
	Όγκος ήπατος (MN)	1,02 (0,20)	1,03 (0,16)	2,22% (13,86)
12 έως < 18 [n = 33]	Επίπεδο αιμοσφαιρίνης (g/dL) (mmol/L)	13,75 (0,97)	13,37 (1,20)	-0,38 g/dL (1,01)
		8,54 (0,60)	8,3 (0,75)	-0,24 mmol/L (0,63)
GD1: n = 30 GD3: n = 3	Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^9/L$)	210,64 (49,73)	177,11 (50,92)	-14,36% (20,67)
	Όγκος σπληνός (MN)	3,48 (1,78)	3,41 (1,65)	1,79% (26,11)
	Όγκος ήπατος (MN)	0,93 (0,16)	0,92 (0,18)	-1,47% (10,39)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ελιγλουστάτη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη νόσο Gaucher τύπου 2 (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα κυμαίνεται από 1,5 έως 6 ώρες μετά τη δόση, με χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος (< 5%) εξαιτίας εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η ελιγλουστάτη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής P-grp. Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ελιγλουστάτης. Μετά την επαναλαμβανόμενη δόση ελιγλουστάτης 84 mg δις ημερησίως σε άτομα με μη περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (non-PMs) και άπαξ ημερησίως σε άτομα με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα, επιτεύχθηκε η σταθερή κατάσταση στις 4 ημέρες, με μια τριπλάσια ή μικρότερη αναλογία συσσώρευσης.

Κατανομή

Η ελιγλουστάτη δεσμεύεται σε μέτριο βαθμό στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (76 έως 83%) και κατανέμεται κυρίως στο πλάσμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής ήταν 816 l, υποδηλώνοντας ευρεία κατανομή στους ιστούς στους ανθρώπους. Μη κλινικές μελέτες κατέδειξαν ευρεία κατανομή της ελιγλουστάτης στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του μυελού των οστών.

Βιομετασχηματισμός

Η ελιγλουστάτη μεταβολίζεται εκτενώς με υψηλή κάθαρση, κυρίως από το CYP2D6 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Οι κύριες οδοί μεταβολισμού της ελιγλουστάτης περιλαμβάνουν διαδοχική οξείδωση του τμήματος οκτανοϋλίου ακολουθούμενη από οξείδωση του τμήματος 2,3-διυδρο-1,4-βενζοδιοξανίου ή έναν συνδυασμό των δύο οδών, με αποτέλεσμα πολλαπλούς οξειδωτικούς μεταβολίτες.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση, το μεγαλύτερο μέρος της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα (41,8%) και τα κόπρανα (51,4%), κυρίως ως μεταβολίτες. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η ολική κάθαρση της ελιγλουστάτης από το σώμα ήταν 86 l/h. Μετά από επαναλαμβανόμενες από του στόματος δόσεις 84 mg ελιγλουστάτης δις ημερησίως, ο χρόνος ημιζωής αποβολής της ελιγλουστάτης είναι περίπου 4-7 ώρες σε μη PMs και 9 ώρες σε PMs.

Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες

Φαινότυπος του CYP2D6

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού δείχνει ότι ο προβλεπόμενος φαινότυπος του CYP2D6 που βασίζεται στο γονότυπο είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα. Τα άτομα με προβλεπόμενο φαινότυπο CYP2D6 με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα (περίπου 5 έως 10% του πληθυσμού) παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις ελιγλουστάτης από τα άτομα με ενδιάμεση ή εκτενή μεταβολική ικανότητα του CYP2D6.

Φύλο, σωματικό βάρος, ηλικία και φυλή

Σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, το φύλο, το σωματικό βάρος, η ηλικία και η φυλή έχουν περιορισμένη ή μηδενική επίπτωση στη φαρμακοκινητική της ελιγλουστάτης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλιμακούμενα δοσολογικά σχήματα με βάση το σωματικό βάρος (βλ. παράγραφο 4.2), οι τιμές της έκθεσης σε σταθερή κατάσταση (C_{max} και AUC) ήταν συγκρίσιμες και εντός του εύρους που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι επιδράσεις της ήπιας και μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας αξιολογήθηκαν σε μία εφάπαξ δόση μελέτης φάσης 1. Μετά από εφάπαξ δόση 84 mg, οι C_{max} και AUC της ελιγλουστάτης ήταν κατά 1,2 και 1,2 φορές υψηλότερες σε άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα (EMs) του CYP2D6 και ήπια ηπατική δυσλειτουργία και κατά 2,8 και 5,2 φορές υψηλότερες σε EMs του CYP2D6 με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με τους υγιείς EMs του CYP2D6.

Μετά από επαναλαμβανόμενες δις ημερησίως χορηγούμενες δόσεις ελιγλουστάτης των 84 mg, οι C_{max} και AUC₀₋₁₂ αναμένεται να είναι κατά 2,4 και 2,9 φορές υψηλότερες σε EMs του CYP2D6 με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και κατά 6,4 και 8,9 φορές υψηλότερες σε EMs του CYP2D6 με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με τους υγιείς EMs του CYP2D6.

Μετά από επαναλαμβανόμενες μία φορά ημερησίως χορηγούμενες δόσεις ελιγλουστάτης των 84 mg, οι C_{max} και AUC₀₋₂₄ αναμένεται να είναι κατά 3,1 και 3,2 φορές υψηλότερες σε EMs του CYP2D6 με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς EMs του CYP2D6 που λαμβάνουν ελιγλουστάτη 84 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Η PK έκθεση σε σταθερή κατάσταση δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί σε IMs και PMs του CYP2D6 με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, λόγω περιορισμένων δεδομένων ή έλλειψης δεδομένων σχετικά με την εφάπαξ δόση. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας δεν μελετήθηκε σε άτομα με οποιοδήποτε φαινότυπο CYP2D6 (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσης 1 εφάπαξ δόσης. Μετά από εφάπαξ χορήγηση δόσης 84 mg, οι C_{max} και AUC της ελιγλουστάτης ήταν παρόμοιες στους EMs του CYP2D6 με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και στους υγιείς EMs του CYP2D6.

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ESRD και σε IMs ή PMs του CYP2D6 με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα κύρια όργανα-στόχοι για την ελιγλουστάτη στις τοξικολογικές μελέτες είναι η γαστρεντερική οδός, τα λεμφοειδή όργανα, το ήπαρ μόνο στον αρουραίο και το σύστημα αναπαραγωγής μόνο στον αρσενικό αρουραίο. Οι επιδράσεις της ελιγλουστάτης σε τοξικολογικές μελέτες ήταν αναστρέψιμες και δεν παρουσίασαν ενδείξεις καθυστερημένης ή επαναλαμβανόμενης τοξικότητας. Τα περιθώρια ασφαλείας για τις χρόνιες μελέτες σε αρουραίους και σκύλους κυμαίνονται από το οκταπλάσιο και το δεκαπενταπλάσιο χρησιμοποιώντας έκθεση σε ολικό πλάσμα και μία έως δύο φορές χρησιμοποιώντας εκθέσεις στο μη δεσμευμένο φάρμακο (ελεύθερο κλάσμα) στο πλάσμα.

Η ελιγλουστάτη δεν είχε επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) ή στις αναπνευστικές λειτουργίες. Παρατηρήθηκαν καρδιακές επιδράσεις ανάλογα με τη συγκέντρωση σε μη κλινικές μελέτες: αναστολή των ανθρώπινων καρδιακών ιοντικών διαύλων, συμπεριλαμβανομένων των διαύλων καλίου, νατρίου και ασβεστίου, σε συγκεντρώσεις ≥ 7 φορές την προβλεπόμενη ανθρώπινη τιμή C_{max} · επιδράσεις μεσολάβησης διαύλου ιόντων νατρίου σε μια *ex-vivo* μελέτη ηλεκτροφυσιολογίας σε ίνες Purkinje σκύλου (2 φορές την προβλεπόμενη ανθρώπινη τιμή C_{max} χωρίς δέσμευση στο πλάσμα)· και αυξήσεις στα διαστήματα QRS και PR σε μελέτες τηλεμετρίας σε σκύλους και σε μελέτες καρδιακής αγωγιμότητας σε αναισθητοποιημένους σκύλους, με επιδράσεις να παρατηρούνται σε συγκεντρώσεις 14 φορές την προβλεπόμενη ανθρώπινη τιμή C_{max} σε ολικό πλάσμα ή 2 φορές την προβλεπόμενη ανθρώπινη τιμή C_{max} χωρίς δέσμευση στο πλάσμα.

Η ελιγλουστάτη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε μια βασική συστοιχία δοκιμασιών γονιδιοτοξικότητας και δεν επέδειξε καρκινογενετικό δυναμικό σε βασικές βιοδοκιμές για τη διάρκεια ζωής σε ποντίκια

και αρουραίους. Οι εκθέσεις στις μελέτες καρκινογένεσης ήταν περίπου 4 φορές και 3 φορές μεγαλύτερες σε ποντίκια και αρουραίους αντίστοιχα από τη μέση προβλεπόμενη ολική έκθεση ελιγλουστάτης στο ανθρώπινο πλάσμα ή μικρότερη από 1 φορά χρησιμοποιώντας την έκθεση του μη δεσμευμένου, στο πλάσμα.

Στους ώριμους αρσενικούς αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο σπέρμα με συστηματικά μη τοξικές δόσεις. Παρατηρήθηκε αναστρέψιμη αναστολή της σπερματογένεσης στον αρουραίο με τη δεκαπλάσια της προβλεπόμενης έκθεσης στον άνθρωπο με βάση την AUC, μια συστηματικά τοξική δόση. Στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους, παρατηρήθηκε εκφύλιση του επιθηλίου των σπερματοφόρων σωληναρίων και τμηματική υποπλασία των όρχεων στη δεκαπλάσια της προβλεπόμενης ανθρώπινης έκθεσης με βάση την AUC.

Παρατηρήθηκε μεταφορά της ελιγλουστάτης και των μεταβολιτών της μέσω του πλακούντα στους αρουραίους. Στις 2 και στις 24 ώρες μετά τη δόση, το 0,034 % και το 0,013 % της επισημασμένης δόσης ανιχνεύτηκε στον εμβρυϊκό ιστό, αντίστοιχα.

Σε μητρικές τοξικές δόσεις σε αρουραίους, τα έμβρυα έδειξαν υψηλότερη επίπτωση διεσταλμένων εγκεφαλικών κοιλιών, μη φυσιολογικό αριθμό πλευρών ή οσφυϊκών σπονδύλων και πολλά οστά παρουσίασαν ανεπαρκή οστεοποίηση. Η ανάπτυξη του κυήματος/εμβρύου στους αρουραίους και τα κουνέλια δεν επηρεάστηκε έως την κλινικά σχετική έκθεση (με βάση την AUC).

Μια μελέτη γαλουχίας σε αρουραίους έδειξε ότι 0,23% της επισημασμένης δόσης του φαρμάκου μεταφέρθηκε στα νεογνά σε διάρκεια 24 ωρών μετά τη δόση, υποδεικνύοντας απέκκριση της ελιγλουστάτης και/ή των σχετικών υλικών της στο γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)
Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη 15 mPa.S, 2910
Διβεχενικός εστέρας της γλυκερίνης

Περίβλημα καψακίου

21 mg σκληρό καψάκιο
Ζελατίνη (E441)
Αργίλιο κάλιο πυριτικό (E555)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

84 mg σκληρό καψάκιο
Ζελατίνη
Αργίλιο κάλιο πυριτικό (E555)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Τυπογραφικό μελάνι

Κόμμεα λάκκας
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)

Διάλυμα αμμωνίας, συμπυκνωμένο (E527)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Cerdelga 21 mg σκληρό καψάκιο

2 χρόνια

Cerdelga 84 mg σκληρό καψάκιο

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από PETG/COC.PETG/PCTFE-αλουμίνιο

Cerdelga 21 mg σκληρό καψάκιο

Κάθε κυψέλη περιέχει 14 σκληρά καψάκια.

Κάθε συσκευασία περιέχει 56 σκληρά καψάκια.

Μέγεθος συσκευασίας: 56 σκληρά καψάκια σε 4 κυψέλες των 14 καψακίων η καθεμία.

Cerdelga 84 mg σκληρό καψάκιο

Κάθε καρτέλα με κυψέλη περιέχει 14 σκληρά καψάκια.

Κάθε συσκευασία περιέχει 14, 56 ή 196 σκληρά καψάκια.

Μέγεθος συσκευασίας: 14 σκληρά καψάκια σε 1 καρτέλα με κυψέλη, 56 σκληρά καψάκια σε 4 καρτέλες με κυψέλες των 14 καψακίων η καθεμία ή 196 σκληρά καψάκια σε 14 καρτέλες με κυψέλες των 14 καψακίων η καθεμία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Cerdelga 21 mg σκληρό καψάκιο

EU/1/14/974/004 56 καψάκια

Cerdelga 84 mg σκληρό καψάκιο

EU/1/14/974/001 56 καψάκια

EU/1/14/974/002 196 καψάκια

EU/1/14/974/003 14 καψάκια

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Ιανουαρίου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Δεκεμβρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

06/12/2024

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>