

## **Sammanfattning av riskhanteringsplan (RMP) för Cerdelga (eliglustat)**

### **VI.2 Sektionerna av den offentliga sammanfattningen**

Detta är en sammanfattning av riskhanteringsplanen (RMP) för Cerdelga, som specificerar de åtgärder som ska vidtas för att säkerställa att Cerdelga används så säkert som möjligt. För mer information om RMP-sammanfattningar, se [här](#).

Denna RMP-sammanfattning bör läsas tillsammans med sammanfattningen av EPAR (offentligt europeiskt utredningsprotokoll) och produktinformationen för Cerdelga, som finns på [Cerdelgas EPAR-sida](#).

#### ***VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst***

Cerdelga är ett läkemedel som används för behandling av Gauchers sjukdom typ 1 (GD1), en sällsynt ärftlig sjukdom som kännetecknas av att patienten har brist på ett enzym som kallas glukocerebrosidas (även kallat surt beta-glukosidas). Detta enzym bryter normalt ned ett fettämne som kallas glukosylceramid (eller glukocerebrosid) och vid avsaknad av detta ansamlas fett i kroppen, vanligtvis i levern, mjälten och benvävnad, vilket orsakar ett antal tecken och symtom såsom anemi (lågt antal röda blodkroppar), trötthet, lätt att få blåmärken och blödningsbenägenhet, förstörd mjälte och lever samt skelettsmärta och -frakturer.

Cerdelga används till vuxna som lider av Gauchers sjukdom typ 1, den typ som vanligtvis påverkar levern, mjälten och benvävningen. Mellan 1 till 3 av 100 000 personer inom Europeiska unionen lider av Gauchers sjukdom typ 1.

#### ***VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen***

Cerdelga innehåller den aktiva substansen eliglustat och finns som kapslar. Det verkar genom att bromsa produktionen av glukosylceramid, vilket förhindrar dess ansamling i organen.

Cerdelga är endast avsett för användning till vuxna med normal eller långsam nedbrytning av detta läkemedel i kroppen. Innan behandling med Cerdelga inleds bör ett test utföras för att fastställa hur snabbt läkemedlet bryts ned i patientens kropp.

Cerdelga har visat sig vara effektivt vid behandling av Gauchers sjukdom i två huvudstudier.

Den första studien omfattade 40 tidigare obehandlade patienter med Gauchers sjukdom typ 1 och undersökte i huvudsak minskningen av storleken på patientens mjälte. Efter 9 månaders behandling uppvisade de patienter som behandlades med eliglustat en genomsnittlig minskning av mjältens storlek på 28 %, jämfört med en ökning på 2 % hos de som behandlades med placebo (skenbehandling). Patienter som behandlades med Cerdelga uppvisade även en förbättring i övriga sjukdomstecken, såsom minskning av leverns storlek och ökade nivåer av hemoglobin (det protein som finns i röda blodkroppar och som transporterar syre i kroppen).

Cerdelga visade sig även vara effektivt i en annan studie som omfattade 160 patienter med Gauchers sjukdom typ 1, som tidigare behandlats med ersättningsbehandling för det avsaknade enzymet och vars sjukdomssymtom var under kontroll. Vissa patienter behandlades med Cerdelga, medan andra behandlades med enzymsättningsbehandling. Efter ett års behandling visade denna studie att sjukdomen förblev stabil hos 85 % av de patienter som behandlades med Cerdelga jämfört med 94 % av de patienter som fortsatte med enzymsättningsbehandlingen.

### VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Informationen om de långsiktiga behandlingseffekterna av Cerdelga hos vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 är begränsad.

### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

#### Viktiga identifierade risker

Det finns inga betydande identifierade risker.

#### Viktiga potentiella risker

Risk	Vad är känt
Interaktioner med andra läkemedel som kan minska nedbrytningen av Cerdelga eller med grapefruktprodukter (användning i kombination med CYP2D6- och/eller CYP3A-hämmare)	Vissa läkemedel och grapefruktprodukter kan öka nivån av Cerdelga i blodet ("CYP2D6- och/eller CYP3A-hämmare"). Cerdelga får inte användas i kombination med starka eller måttliga CYP2D6- eller CYP3A-hämmare. Intag av grapefrukt eller grapefruktjuice bör undvikas. <ul style="list-style-type: none"><li>Exempel på läkemedel som kan ha en kraftig effekt på Cerdelga är: paroxetin och fluoxetin (används för behandling av depression), kinidin (används för behandling av oregelbundna hjärtslag) samt itrakonazol och klaritromycin (används för behandling av infektioner).</li><li>Exempel på läkemedel som kan ha en mindre kraftig (måttlig) effekt på Cerdelga är: duloxetin (används för behandling av depression och ångeststörningar) samt terbinafin, flukonazol och erytromycin (används för behandling av infektioner).</li></ul>
Interaktioner med andra läkemedel som kan påskynda nedbrytningen av Cerdelga (användning i kombination med starka CYP3A-inducerare)	Det finns även vissa läkemedel som kan minska nivån av Cerdelga i blodet och därigenom minska effekten av Cerdelga ("starka CYP3A-inducerare"). Därför rekommenderas inte behandling med Cerdelga i kombination med dessa läkemedel.
Interaktioner med andra läkemedel vars nedbrytning kan bromsas av Cerdelga (användning i kombination med P-gp- eller CYP2D6-substrat)	Cerdelga kan öka nivån av vissa läkemedel i blodet ("P-gp-substrat och CYP2D6-substrat"). Dosen av dessa läkemedel kan behöva reduceras.
Användning till patienter vars hastighet för nedbrytning av Cerdelga i kroppen är okänd	Med vilken hastighet kroppen bryter ned Cerdelga skiljer sig åt mellan individer, vilket beror på funktionen hos ett specifikt enzym i levern. Som ett resultat av detta kan nivån av Cerdelga i blodet variera. Ett test bör utföras innan behandling med Cerdelga inleds för att fastställa om patientens kropp bryter ned Cerdelga med nödvändig normal eller långsam hastighet.

<b>Risk</b>	<b>Vad är känt</b>
Oregelbundna eller onormala hjärtslag och sjukdomar som påverkar hjärtrytmen (hjärtledningsrubbningar och arytmier)	Ett fåtal av de patienter som behandlades med Cerdelga i de kliniska studierna drabbades av lindriga episoder med oregelbundna eller onormala hjärtslag. I de flesta fall ansågs dessa inte vara relaterade till behandlingen med Cerdelga.  Det finns en risk för oregelbundna eller onormala hjärtslag samt förändringar i hjärtats elektriska aktivitet (vilket kan påverka hjärtrytmen) vid mycket höga nivåer av Cerdelga i blodet. Situationer som kan leda till mycket höga nivåer av Cerdelga i blodet bör undvikas.
Svimning (vasovagal synkope)	I de kliniska studierna drabbades ett fåtal av de kvinnliga patienterna av svimningar under behandlingen med Cerdelga. I dessa fall kunde svimningarna förklaras med andra medicinska orsaker än behandlingen med Cerdelga. Samtliga patienter kunde fortsätta behandlingen med Cerdelga.
Ej godkänd (off-label) användning vid Gauchers sjukdom typ 2 och 3	Cerdelga är inte avsett för annan användning än till vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1. Användning vid andra subtyper av sjukdomen än typ 1 har inte studerats i tillräcklig omfattning.
En nervsjukdom som kan orsaka svaghet, stickningar eller domningar (perifer neuropati)	Ett fåtal av de patienter som behandlades med Cerdelga i de kliniska prövningarna drabbades av domningar och/eller stickningar i händer och/eller fötter. I dessa fall kunde dessa fynd förklaras med andra medicinska orsaker än behandlingen med Cerdelga. Episoderna med domningar och/eller stickningar var lindriga och icke-allvarliga, och patienterna kunde fortsätta behandlingen med Cerdelga.

### *Uppgifter saknas*

<b>Risk</b>	<b>Vad är känt</b>
Användning till patienter med hjärtsjukdom eller hjärtrytmrubbningar (användning till patienter med nyligen genomgången hjärtischemi eller hjärtsvikt, kliniskt signifikanta arytmier eller ledningsbesvär i anamnesen)	Patienter med hjärtsjukdom eller hjärtrytmrubbningar exkluderades från de kliniska studierna med Cerdelga, eftersom det finns en potentiell risk för effekt på hjärtats elektriska aktivitet vid mycket höga nivåer av Cerdelga i blodet. Därför bör användning av Cerdelga till patienter med hjärtsjukdom eller hjärtrytmrubbningar undvikas.
Användning till patienter med leverbesvär (nedsatt leverfunktion)	Cerdelga bryts ned i levern. Patienter med leverbesvär exkluderades från studierna med Cerdelga. Således finns inga data tillgängliga gällande användning av Cerdelga till dessa patienter.
Användning till barn	De studier som hittills utförts på patienter med Gauchers sjukdom typ 1 har endast innefattat ett mycket litet antal barn. Inga slutsatser kan dras.

Risk	Vad är känt
Användning till gravida eller ammande patienter	Studier på djur påvisade inga skadliga effekter hos avkomman, ingen övergång av Cerdelga i mjölk och ingen överföring av Cerdelga till det ofödda djuret.  Dock kan inga slutsatser dras då gravida och ammande kvinnor exkluderades från de kliniska studierna med Cerdelga. Därför rekommenderas att behandling med Cerdelga undviks under graviditet.  Det är inte känt om Cerdelga utsöndras i mänsklig mjölk. Amning rekommenderas inte under behandling med Cerdelga.
Säkerhet vid långtidsbehandling	Den aktuella säkerhetsprofilen för Cerdelga har fastställts baserat på data som samlats in från patienter som behandlats i genomsnitt i upp till 3 år. Ingen information finns tillgänglig om längre behandlingar än 3 år.
Användning till patienter med snabb nedbrytning av Cerdelga i kroppen (användning till patienter som är ultrasnabba metaboliserare eller "URM" [ultra-rapid metaboliser] av CYP2D6)	Det finns en möjlighet att Cerdelga inte har tillräcklig effekt hos URM-patienter som behandlas med 100 mg två gånger dagligen. Dock kan inga slutsatser dras baserat på begränsade, tillgängliga data. Cerdelga ska inte användas till URM-patienter.
Användning till patienter med njurbesvär (nedsatt njurfunktion)	Patienter med njurbesvär exkluderades från de kliniska studierna med Cerdelga. Således finns inga data tillgängliga gällande användning av Cerdelga till dessa patienter.

### VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder efter säkerhetsfrågor

För alla läkemedel finns en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och övrig hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet ska användas, och som beskriver risker samt rekommendationer för att minimera dessa. Information för patienter finns tillgänglig på lekmanaspråk i bipacksedeln. De åtgärder som finns angivna i dessa dokument kallas "rutinmässiga riskminimeringsåtgärder".

Produktresumén och bipacksedeln är en del av läkemedlets produktinformation. Produktinformationen för Cerdelga finns på [Cerdelgas EPAR-sida](#).

Detta läkemedel har speciella villkor och begränsningar för säker och effektiv användning ("ytterligare riskminimeringsåtgärder"). Fullständig information om dessa villkor och de viktigaste delarna av eventuellt utbildningsmaterial finns i Bilaga II i produktinformationen som finns publicerad på Cerdelgas EPAR-sida. Hur dessa implementeras i vardera land beror dock på överenskommelsen mellan innehavaren av godkännande för försäljning och de nationella myndigheterna.

Dessa ytterligare riskminimeringsåtgärder gäller för följande risker:

***Interaktion med andra läkemedel som kan öka eller minska nivån av Cerdelga i blodet, med grapefruktprodukter samt med läkemedel vars nedbrytning kan bromsas av Cerdelga (användning i kombination med CYP2D6- och/eller CYP3A-hämmare - användning i kombination med starka CYP3A-inducerare - användning i kombination med P-gp- eller CYP2D6-substrat)***

<b>Riskminimeringsåtgärd:</b> Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal samt patienter
<p>Mål och motivering:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Att förebygga situationer som kan orsaka kraftiga ökning av nivåerna av Cerdelga i blodet till mycket höga nivåer samt att förebygga situationer där Cerdelga kan ge ökade nivåer av andra läkemedel i kroppen. Att utbilda hälso- och sjukvårdspersonal samt patienter i vilka läkemedel, receptfria läkemedel eller naturläkemedel som inte får förskrivas eller användas i kombination med Cerdelga, samt att informera patienter om att undvika intag av grapefruktprodukter.</li> </ul>
<p>Beskrivning:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal: Guiden för förskrivaren inkluderar en checklista över åtgärder som ska vidtas innan behandling med Cerdelga inleds, inklusive kontroll av och varning för läkemedel som kan påverka effekten av Cerdelga eller som kan påverkas av Cerdelga.</li> <li>• Utbildningsmaterial för patienter: Patientkort som påminner patienten om att rådfråga sin läkare innan behandling med ett nytt receptbelagt läkemedel, receptfritt läkemedel eller naturläkemedel inleds. Patientkortet innehåller information om aktuell behandling med Cerdelga samt läkemedel som inte ska förskrivas eller användas i kombination med Cerdelga.</li> </ul>

*Användning till patienter vars hastighet för nedbrytning av Cerdelga i kroppen är okänd (användning av eliglustat till patienter vars förmåga att bryta ned läkemedlet är okänd eller för vilka inget test har utförts)*

<b>Riskminimeringsåtgärd:</b> Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal
<p>Mål och motivering: Att påminna hälso- och sjukvårdspersonal om att för varje patient fastställa med vilken hastighet dennes kropp bryter ned Cerdelga. Patienter vars förmåga att bryta ned läkemedlet är okänd eller för vilka inget test har utförts ska inte använda Cerdelga.</p>
<p>Beskrivning: Guiden för förskrivaren inkluderar en checklista över åtgärder som ska vidtas innan behandling med Cerdelga inleds, inklusive behovet av att fastställa med vilken hastighet patientens kropp bryter ned Cerdelga.</p>

## VI.2.6 Planerad utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

### Förteckning över studier i utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Studie/aktivitet (inklusive studienummer)	Mål	Frågeställning gällande säkerhetsfrågor /effekt	Status	Planerat datum för presentation av (interim- och) slutresultat
Framtida ICGG-delregister gällande säkerhet	<p>Att karakterisera den långsiktiga säkerhetsprofilen för Cerdelga vid kliniskt bruk i praktiken.</p> <p>Att beskriva patienternas egenskaper och användningsmönster.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Säkerhet vid användning som långtidsbehandling.</li><li>• Användning till patienter vars förmåga att bryta ned läkemedlet är okänd eller för vilka inget test har utförts.</li><li>• Off-labelanvändning vid Gauchers sjukdom typ 2 och 3.</li><li>• Användning av eliglustat till patienter som är ultrasnabba metaboliserare.</li></ul>	Planeras.	<p>Konceptprotokoll presenteras inom 3 månader efter godkännande.</p> <p>Milstolpar rapporteras i periodiska säkerhetsuppdateringar.</p> <p>Ny utvärdering 5 år efter att den första Cerdelga-patienten har registrerats.</p>
Pediatrik studie på patienter med Gauchers sjukdom typ 1 och 3	Att utvärdera farmakokinetiken (hur läkemedlet bryts ned i kroppen), säkerhet samt effekt för Cerdelga hos barn med Gauchers sjukdom typ 1 och 3.	Användning till barn	Planeras	Planerad slutrapport: Kvartal 4 2021.

Studie/aktivitet (inklusive studienummer)	Mål	Frågeställning gällande säkerhetsfrågor	Status	Planerat datum för presentation av (interim- och) slutrapport
Farmakokinetiken vid oral engångsdos eliglustat till patienter med nedsatt leverfunktion	Att utvärdera farmakokinetiken för eliglustat hos patienter med nedsatt leverfunktion	Användning till patienter med nedsatt leverfunktion.	Planeras	Planerad slutrapport: Kvartal 3 2017.
Farmakokinetiken vid oral engångsdos eliglustat till patienter med nedsatt njurfunktion	Att utvärdera farmakokinetiken för eliglustat hos patienter med nedsatt njurfunktion efter administrering av eliglustat.	Användning till patienter med nedsatt njurfunktion.	Planeras	Planerad slutrapport: Kvartal 3 2017.
Studie på läkemedelsanvändning av eliglustat i Europa med hjälp av elektroniska sjukvårdsjournaler	Att utvärdera compliance/följsamhet av märkningen gällande interaktioner med andra läkemedel.	Interaktion läkemedel-läkemedel.	Planeras	Pilotstudierapport: Kvartal 3 2014.  Årliga rapporter med början ett år efter start i EU.  Slutrapport 4 år efter start i EU.
Studie på läkemedelsanvändning av eliglustat hos befolkningen i USA med hjälp av MarketScan®-databasen	Att utvärdera compliance/följsamhet av märkningen gällande interaktioner med andra läkemedel.  Att utvärdera compliance/följsamhet av märkningen gällande bedömning av om patienterna är långsamma eller normala metaboliserare.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interaktion läkemedel-läkemedel.</li> <li>• Användning till patienter vars förmåga att bryta ned läkemedlet är okänd eller för vilka inget test har utförts.</li> <li>• Användning till patienter som är ultrasnabba metaboliserare av CYP2D6.</li> </ul>	Planeras	Årliga rapporter med början ett år efter start i USA.  Slutrapport 4 år efter start i USA.
Öppen, okontrollerad fas 2-studie på patienter med GD1 som	Att fastställa långsiktig effekt, säkerhet samt farmakokinetiska effekter för Cerdelga.	Långsiktig säkerhet och effekt.	Pågår	Augusti 2016

<b>Studie/aktivitet (inklusive studienummer)</b>	<b>Mål</b>	<b>Frågeställning gällande säkerhetsfrågor /effekt</b>	<b>Status</b>	<b>Planerat datum för presentation av (interim- och) slutresultat</b>
var obehandlade eller som inte behandlats under föregående 12 månader (GZGD00304)				
Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas 3-studie på patienter med GD1 som var obehandlade eller som inte behandlats under föregående 9 månader (GZGD02507)	Att fastställa långsiktig effekt, säkerhet samt farmakokinetik för Cerdelga hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1.	Långsiktig säkerhet och effekt.	Pågår	Juli 2016
Randomiserad, öppen fas 3-studie med aktiv komparator på patienter med GD1 som uppnått behandlingsmål med långsiktig enzymsättningsbehandling (GZGD02607)	Att studera långsiktig effekt, säkerhet och farmakokinetik för Cerdelga hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som uppnått behandlingsmål med enzymsättningsbehandling (ERT).	Långsiktig säkerhet och effekt.	Pågår	November 2015
Randomiserad, dubbelblindad fas 3-studie för att utvärdera dosering en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen hos patienter med GD1 som uppvisar klinisk stabilitet med dosering två gånger dagligen (GZGD03109)	Att utvärdera effekten och säkerheten vid dosering med Cerdelga en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som uppvisat klinisk stabilitet med dosering av Cerdelga två gånger dagligen.	Effekt av dosering en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen.	Pågår	Mars 2016
Aggregerad rapport om biverkningar från studierna	Att bedöma långsiktig säkerhet.	Säkerhet vid långtidsbehandling.	Planeras	Statistisk analysplan: Kvartal 4 2015. Presentation av



Studie/aktivitet (inklusive studienummer)	Mål	Frågeställning gällande säkerhetsfrågor /effekt	Status	Planerat datum för presentation av (interim- och) slutresultat
GZGD00304, GZGD02507, GZGD02607, GZGD03109				slutrapport: Kvartal 4 2016.
Insamling och rapportering av data gällande långsiktig effekt från International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry	Att fastställa data gällande långsiktig effekt hos patienter som behandlats med eliglustat.	Långsiktig effekt.	Planeras	Registerrapport presenteras två gångar om året med början kvartal 4 2016 och sista rapport kvartal 4 2020.

*Studier som är ett villkor för godkännande för försäljning*

Inga.

*VI.2.7 Sammanfattning av ändringar i riskhanteringsplanen över tid*

Ej relevant.

Denna sammanfattning uppdaterades senast 12-2014.