

Cerdelga

▼ M R EF

Sanofi AB

Kapsel, hård 84 mg

(Blågrön pärlemorskimrande, opak överdel och pärlemorsvit, opak underdel med "GZ02" tryckt i svart på kapseln. Kapselns storlek är "storlek 2" (18,0x6,4 mm).)

Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning

Aktiv substans:

Eliglustat

ATC-kod:

A16AX10

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-11-29.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Cerdelga är indicerat för långtidsbehandling av vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 (GD1) som är långsamma (poor metabolisers, PM), intermediära (intermediate metabolisers, IM) eller snabba (extensive metabolisers, EM) CYP2D6-metaboliserare.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Patienter som är intermediära eller snabba CYP2D6 metaboliserare och behandlas med en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare samtidigt med en stark eller måttlig CYP3A-hämmare.

Patienter som är långsamma metaboliserare och behandlas med en stark CYP3A-hämmare.

Användning av Cerdelga under dessa förhållanden leder till väsentligt förhöjda plasmakoncentrationer av eliglustat (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

På grund av signifikant ökad plasmakoncentration av eliglustat är Cerdelga kontraindicerat för snabba CYP2D6-metaboliserare med allvarligt nedsatt leverfunktion samt för snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion, och som tar en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Dosering

Behandling med Cerdelga ska inledas och övervakas av en läkare med kunskap om behandling av Gauchers sjukdom.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 84 mg eliglustat två gånger dagligen hos intermediära och snabba metaboliserare. Den rekommenderade dosen är 84 mg eliglustat en gång dagligen hos långsamma CYP2D6 metaboliserare.

Missad dos

Vid missad dos ska den förskrivna dosen tas vid nästa ordinarie tillfälle. Påföljande dos ska inte dubblas.

Speciella populationer

Ultrasnabba metaboliserare (ultra rapid metabolisers, URM) och obestämbara metaboliserare:

Eliglustat ska inte användas av patienter som är ultrasnabba (URM) eller obestämbara CYP2D6-metaboliserare (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eliglustat är kontraindicerat för snabba CYP2D6-metaboliserare med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt Kontraindikationer och Farmakokinetik).

Eliglustat rekommenderas inte till snabba CYP2D6-metaboliserare med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Hos snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) krävs ingen dosjustering och den rekommenderade dosen är 84 mg eliglustat två gånger dagligen.

Eliglustat rekommenderas inte till intermediära CYP2D6-metaboliserare eller långsamma metaboliserare med

någon grad av nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Cerdelga är kontraindicerat för snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion, som tar en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare (se avsnitt Kontraindikationer och Farmakokinetik).

Hos snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt nedsatt leverfunktion, och som tar en svag CYP2D6-hämmare eller en stark, måttlig eller svag CYP3A-hämmare, bör en dos av 84 mg eliglustat en gång dagligen övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt, måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion krävs ingen dosjustering och den rekommenderade dosen är 84 mg eliglustat två gånger dagligen (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik)

Eliglustat rekommenderas inte till CYP2D6- metaboliserare med njursjukdom i slutstadiet (ESRD) (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik)

Eliglustat rekommenderas inte till intermediära CYP2D6-metaboliserare eller långsamma metaboliserare med lätt, måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion eller ESRD (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Äldre patienter (≥ 65 år)

Erfarenhet av behandling av äldre med eliglustat är begränsad. Data indikerar att ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Cerdelga för barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Cerdelga ska tas peroralt. Kapslarna ska sväljas hela, helst med vatten, och ska inte krossas, lösas upp eller öppnas.

Kapslarna kan tas med eller utan föda. Intag av grapefrukt eller grapefruktjuice ska undvikas (se avsnitt Interaktioner).

Varningar och försiktighet

Initiering av behandling: CYP2D6-genotypning

Innan behandling med Cerdelga påbörjas ska patienter genotypas avseende CYP2D6 för att fastställa den metabola CYP2D6 kapaciteten (se avsnitt Dosering, Speciella populationer).

Interaktioner med andra läkemedel

Cerdelga är kontraindicerat hos patienter som är intermediära eller snabba CYP2D6-metaboliserare som behandlas med starka eller måttliga CYP2D6-hämmare samtidigt med starka eller måttliga CYP3A-hämmare och hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare som behandlas med starka CYP3A-hämmare (se avsnitt Kontraindikationer).

För samtidig behandling av eliglustat med starka eller måttliga CYP2D6- eller CYP3A-hämmare, se avsnitt Interaktioner.

Samtidig behandling av eliglustat med starka CYP3A-inducerare minskar exponeringen av eliglustat väsentligt, som kan minska den terapeutiska effekten av eliglustat. Därför rekommenderas inte samtidig administrering (se avsnitt Interaktioner).

Patienter med tidigare hjärtproblem

Behandling med eliglustat hos patienter med tidigare hjärtproblem har inte studerats i kliniska prövningar. Eftersom eliglustat förväntas leda till mindre förlängningar av EKG-intervall vid väsentligt förhöjda plasmakoncentrationer, bör användning av eliglustat hos patienter med hjärtsjukdom undvikas (hjärtsvikt, nyligen inträffad akut hjärtinfarkt, bradykardi, hjärtblock och ventrikulär arytmi), långt QT-syndrom och i kombination med klass IA (t.ex. kinidin) och klass III (t.ex. amiodaron, sotalol) antiarytmika.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Begränsad data finns tillgänglig för snabba CYP2D6-metaboliserare med måttligt nedsatt leverfunktion. Användning av eliglustat hos dessa patienter rekommenderas inte (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Begränsad eller ingen data finns tillgänglig för intermediära CYP2D6-metaboliserare eller långsamma metaboliserare med någon grad av nedsatt leverfunktion. Användning av eliglustat hos dessa patienter rekommenderas inte (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Samtidig användning av eliglustat med CYP2D6- eller CYP3A4-hämmare hos snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt

nedsatt leverfunktion kan leda till ytterligare ökad plasmakoncentration av eliglustat, där effektens storlek beror på det hämmande enzymet och hämmarens styrka. Hos snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt nedsatt leverfunktion och som tar en svag CYP2D6-hämmare eller en stark, måttlig eller svag CYP3A-hämmare, bör en dos av 84 mg eliglustat en gång dagligen övervägas (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Begränsad eller ingen data finns tillgänglig för snabba CYP2D6-metaboliserare, intermediära metaboliserare eller långsamma metaboliserare med ESRD och för intermediära CYP2D6-metaboliserare eller långsamma metaboliserare med lätt, måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion; användning av eliglustat hos dessa patienter rekommenderas inte (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Monitorering av klinisk respons

Vissa behandlingsnaiva patienter visade mindre än 20 % minskning av mjältvolymen (suboptimala resultat) efter 9 månaders behandling (se avsnitt Farmakodynamik). För dessa patienter bör ytterligare monitorering av förbättringar eller en alternativ behandlingsform övervägas.

Patienter med stabil sjukdom som byter från enzymsättningsterapi till eliglustat bör övervakas för sjukdomsprogression (t.ex. efter 6 månader med regelbunden övervakning därefter) för alla aspekter av sjukdomen, för att utvärdera dess stabilitet. Återinsättning av enzymsättningsbehandling eller en alternativ behandlingsform bör övervägas för enskilda patienter med suboptimalt svar.

Laktos

Patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

Interaktioner

Eliglustat metaboliseras främst av CYP2D6 och till en mindre grad av CYP3A4. Samtidig administrering av substanser som påverkar aktiviteten av CYP2D6 eller CYP3A4 kan påverka plasmakoncentrationen av eliglustat. Eliglustat är en hämmare av P-gp och CYP2D6 *in vitro*. Samtidig administrering av eliglustat med substanser som innehåller P-gp- eller CYP2D6-substrat kan öka plasmakoncentrationen av dessa substanser.

Listan över substanser i nedan avsnitt är inte en allomfattande lista och förskrivaren bör läsa produktresumén noga för alla andra föreskrivna läkemedel för potentiella läkemedelsinteraktioner med eliglustat.

Ämnen som kan öka exponeringen av eliglustat

Cerdelga är kontraindicerat hos patienter som är intermediära eller snabba CYP2D6-metaboliserare som tar starka eller måttliga CYP2D6-hämmare samtidigt med starka eller måttliga CYP3A-hämmare, och hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare som tar starka CYP3A-hämmare (se avsnitt Kontraindikationer). Användning av Cerdelga under dessa förhållanden leder till väsentligt förhöjda plasmakoncentrationer av eliglustat.

CYP2D6-hämmare

Hos intermediära och snabba metaboliserare

Upprepade doser med 84 mg eliglustat, två gånger dagligen hos icke-långsamma metaboliserare, med samtidig administrering av upprepade doser av 30 mg paroxetin, en stark CYP2D6-hämmare, en gång dagligen, ledde till en 7,3-faldig respektive 8,9-faldig ökning av eliglustat $C_{\max}$ respektive AUC_{0-12} . En dos på 84 mg eliglustat dagligen bör övervägas vid samtidig användning av starka CYP2D6-hämmare (t.ex. paroxetin, fluoxetin, kinidin, bupropion) hos intermediära och snabba metaboliserare.

Vid en dos på 84 mg eliglustat, två gånger dagligen hos icke-långsamma metaboliserare, förväntas samtidig användning av måttliga CYP2D6-hämmare (t.ex. duloxetin, terbinafin, moklobemid, mirabegron, cinacalcet, dronedaron) öka eliglustat exponeringen med ungefär upp till 4 gånger. Försiktighet bör iakttas med måttliga CYP2D6-hämmare hos intermediära och snabba metaboliserare.

Hos snabba metaboliserare med lätt eller måttligt nedsatt

leverfunktion: se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Varningar och försiktighet.

Hos snabba metaboliserare med allvarligt nedsatt leverfunktion: se avsnitt Dosering och Kontraindikationer.

CYP3A-hämmare

Hos intermediära och snabba metaboliserare

Upprepade doser med 84 mg eliglustat, två gånger dagligen hos icke-långsamma metaboliserare, med samtidig administrering av upprepade doser med 400 mg ketokonazol, en stark

CYP3A-hämmare, en gång dagligen, ledde till en 3,8-faldig respektive 4,3-faldig ökning av eliglustat $C_{\max}$ respektive AUC_{0-12} . Liknande effekter kan förväntas med andra starka CYP3A-hämmare (t.ex. klaritromycin, ketokonazol, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, conivaptan, boceprevir). Försiktighet bör iakttas med starka CYP3A-hämmare hos intermediära och snabba metaboliserare.

Vid en dos på 84 mg eliglustat, två gånger dagligen hos icke-långsamma metaboliserare, förväntas samtidig användning av måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. erytromycin, ciprofloxacin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) leda till en cirka 3-faldig ökning av exponeringen av eliglustat. Försiktighet bör iakttas med måttliga CYP3A-hämmare hos intermediära och snabba metaboliserare.

Hos snabba metaboliserare med lätt nedsatt leverfunktion: se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet.

Hos snabba metaboliserare med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion: se avsnitt Dosering och Kontraindikationer.

Hos långsamma metaboliserare

Vid en dos på 84 mg eliglustat en gång dagligen hos långsamma metaboliserare förutspås att samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (t.ex. ketokonazol, klaritromycin, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, conivaptan,

boceprevir) kan öka $C_{\max}$ och AUC_{0-24} av eliglustat 4,3- och 6,2-faldigt. Användningen av starka CYP3A-hämmare är kontraindicerat hos långsamma metaboliserare.

Vid en dos på 84 mg eliglustat en gång dagligen med hos långsamma metaboliserare förutspås att samtidig användning av måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. erytromycin, ciprofloxacin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) ökar $C_{\max}$ och AUC_{0-24} av eliglustat 2,4- och 3,0-faldigt. Användning av en måttlig CYP3A-hämmare med eliglustat rekommenderas inte hos långsamma metaboliserare.

Försiktighet bör iakttas med svaga CYP3A-hämmare (t ex amlodipin, cilostazol, fluvoxamin, goldenseal, isoniazid, ranitidin, ranolazin) hos långsamma metaboliserare.

CYP2D6-hämmare som används samtidigt med CYP3A-hämmare

Hos intermediära och snabba metaboliserare

Vid en dos på 84 mg eliglustat två gånger dagligen hos icke-långsamma metaboliserare förutspås att samtidig användning av kraftiga eller måttliga CYP2D6-hämmare och starka eller måttliga CYP3A-hämmare ökar $C_{\max}$ och AUC_{0-12} upp till 17- och 25-faldigt. Användningen av en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare samtidigt med en stark eller måttlig CYP3A-hämmare är kontraindicerat hos intermediära och snabba metaboliserare.

Grapefrukt innehåller en eller flera komponenter som har en hämmande effekt på CYP3A och kan öka plasmakoncentrationen av eliglustat. Intag av grapefrukt eller grapefruktjuice ska undvikas.

Substanser som kan minska exponering av eliglustat

Starka CYP3A-inducerare

Upprepade doser med 127 mg eliglustat, två gånger dagligen hos icke-långsamma metaboliserare, med samtidig administrering av upprepade doser med 600 mg rifampicin (en stark CYP3A-inducerare liksom transportproteinet P-gp), en gång dagligen, ledde till en minskad exponering av eliglustat med cirka 85 %. Vid upprepade doser på 84 mg två gånger dagligen med eliglustat i långsamma metaboliserare vid samtidig administrering av upprepade doser på 600 mg rifampicin en gång dagligen sågs en ca 95% minskning av eliglustat-exponeringen. Användning av starka CYP3A-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin och johannesört) med eliglustat rekommenderas inte hos intermediära, snabba och långsamma metaboliserare.

Substanser vars exponering kan öka av eliglustat

P-gp-substrat

Efter en enda dos med 0,25 mg digoxin, ett P-gp-substrat, ledde samtidig administrering av doser med 127 mg eliglustat, två gånger dagligen, till en 1,7- respektive 1,5-faldig ökning av digoxin C_{max} respektive AUC_{last} . Lägre doser av ämnen som är substrat för P-gp (t.ex. digoxin, kolchicin, dabigatran, fenytoin, pravastatin) kan behövas.

CYP2D6-substrat

En dos med 50 mg metoprolol, ett CYP2D6-substrat, och samtidig administrering av upprepade doser med 127 mg eliglustat, två gånger dagligen, ledde till en 1,5- respektive 2,1-faldig ökning av metoprolol C_{max} och AUC. Lägre doser av läkemedel som är substrat för CYP2D6 kan behövas. Dessa inkluderar vissa antidepressiva medel (tricykliska antidepressiva läkemedel, som t.ex. nortriptylin, amitriptylin, imipramin och desipramin), fenotiaziner, dextrometorfan och atomoxetin.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av eliglustat hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inte några, direkta eller indirekta, reproduktionstoxikologiskt skadliga effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Som en försiktighetsåtgärd bör användning av Cerdelga under graviditet undvikas.

Amning

Det är okänt om eliglustat eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människor. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att eliglustat utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Fördelen med amning för barnet måste ställas mot fördelen med behandling för kvinnan och ett beslut om man skall avbryta/avstå behandling med Cerdelga måste fattas.

Fertilitet

Effekter på testiklar och reversibel hämning av spermatogenesis observerades i råttor (se avsnitt Prekliniska Uppgifter). Det är inte känt hur relevanta dessa rön är för människor.

Trafik

Cerdelga har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande biverkningsprofilen för Cerdelga är baserad på exponering för behandling under 1400 patientår och samlade resultat från den primära analysperioden och förlängningsperioder för två pivotala fas 3-studier (ENGAGE och ENCORE), en 8-årig, långtidsstudie i fas 2 (studie 304) och en fas 3b-stödstudie (EDGE). I dessa fyra studier fick sammanlagt 393 patienter mellan åldrarna 16-75 år eliglustat under en mediantid på 3,5 år (upp till 9,3 år).

Den vanligaste rapporterade biverkningen av Cerdelga är dyspepsi hos cirka 6 % av patienterna som deltog i klinisk prövning.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar rangordnas enligt organsystem och frekvens ([mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)]. Biverkningar från långtidsstudiedata rapporterad hos åtminstone 4 patienter presenteras i tabell 1. Inom respektive frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Lista i tabellform över biverkningar

Organsystem	Vanliga
* Förekomsten av biverkningar var samma eller högre för placebo än för Cerdelga i den placebokontrollerade pivotala studien.	

Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*, yrsel*, dysgeusi
Hjärtat	Hjärtklappning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Halsirritation, hosta
Magtarmkanalen	Dyspepsi, övre buksmärtor*, diarré*, illamående, förstoppning, buksmärtor*, gastr oesofageal refluxsjukdom, uppsvälld buk*, gastrit, dysfagi, kräkningar*, muntorrhet, flatulens
Hud och subkutan vävnad	Torr hud, urtikaria*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, smärta i extremitet*, ryggsmärta*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet
* Förekomsten av biverkningar var samma eller högre för placebo än för Cerdelga i den placebokontrollerade pivotala studien.	

* Förekomsten av biverkningar var samma eller högre för placebo än för Cerdelga i den placebokontrollerade pivotala studien.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Den högsta plasmakoncentrationen av eliglustat som hittills har observerats uppmättes i en doseskalering, engångsdos, fas 1-studie med friska försökspersoner, hos en försöksdeltagare som fick en dos motsvarande cirka 21 gånger den rekommenderade dosen för GD1-patienter. Vid tiden för den högsta plasmakoncentrationen (59 gånger högre än vid normala behandlingsförhållanden) upplevde försöksdeltagaren yrsel som utmärktes av balansrubbingar, hypotoni, bradykardi, illamående och kräkningar.

I fall av akut överdosering ska patienten hållas under noggrann övervakning och ges symptomatisk behandling samt stödjande vård.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Eliglustat är en potent och specifik hämmare av glukosylceramidsyntas och fungerar som en substratreducerande behandling (substrate reduction therapy, SRT) för GD1. SRT syftar till att reducera hastigheten av syntesen av det huvudsakliga glukosylceramidsubstratet (GL-1) för att balansera den nedsatta katabolismen hos patienter med GD1 och därmed förebygga ackumulering av glukosylceramid och lindra kliniska manifestationer.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska prövningar av behandlingsnaiva GD1-patienter var plasmanivåerna av GL-1 förhöjda hos en majoritet av patienterna och minskade vid behandling med Cerdelga. I en klinisk prövning av GD1-patienter som hade stabiliserats med enzymsättningsterapi (enzyme replacement therapy, ERT) (d.v.s. som redan hade uppnått terapeutiska mål med ERT innan de påbörjade behandling med Cerdelga) var plasmanivåerna av GL-1 normala hos de flesta patienterna och minskade vid behandling med Cerdelga.

Klinisk effekt och säkerhet

De rekommenderade dosregimerna, (se avsnitt Dosering) baseras på modellering antingen av PK/PD data från titrerade dosregimer som tillämpats i de kliniska studierna för intermediära och snabba metaboliserare, eller fysiologiskt baserad PK data för långsamma metaboliserare.

Pivotalstudie av Cerdelga hos behandlingsnaiva GD1-patienter - studie 02507(ENGAGE)

Studie 02507 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, klinisk multicenterstudie av 40 patienter med GD1. I Cerdelga-gruppen fick 3 (15 %) patienter 42 mg två gånger dagligen som inledande dos under den 9 månader långa primära analysperioden och 17 (85 %) patienter fick en doseskalering till 84 mg två gånger dagligen baserat på dalkoncentrationen i plasma

Tabell 2: Förändringar från baslinjen till månad 9 (den primära analysperioden) hos behandlingsnaiva patienter med GD1 som fick behandling med Cerdelga i studie 02507

	Placebo (n=20) ^a	Cerdelga (n=20) ^a	Skillnad (Cerdelga - P lacebo) [95 % KI]	p-värde ^b
Procentuell förändring av mjältvolym MN (%) (primärt effektmått)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
Absolut förändring av hemoglobinn ivå (g/dL) (sekundärt effektmått)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
Procentuell förändring av	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072

MN = multipler av normal, KI = konfidensintervall

^a Vid baslinjen var medelvärdet för mjältvolym 12,5 respektive 13,9 MN i placebo- respektive Cerdelga-gruppen och medelvärdet för levervolym var 1,4 MN för båda grupperna. Medelvärdet för hemoglobinnivåer var 12,8 respektive 12,1 g/dl, trombocytantal var 78,5 respektive 75,1 x 10⁹/l.

^b Uppskattningar och p-värden är baserade på en ANCOVA-modell

* Samtliga patienter har övergått till Cerdelga-behandling efter månad 9.

	Placebo (n=20) ^a	Cerdelga (n=20) ^a	Skillnad (Cerdelga - P lacebo) [95 % KI]	p-värde ^b
levervolym MN (%) (sekundärt effektmått)				
Procentuell förändring av trombocytan tal (%) (sekundärt effektmått)	-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001
MN = multipler av normal, KI = konfidensintervall ^a Vid baslinjen var medelvärdet för mjältvolym 12,5 respektive 13,9 MN i placebo- respektive Cerdelga-gruppen och medelvärdet för levervolym var 1,4 MN för båda grupperna. Medelvärdet för hemoglobinnivåer var 12,8 respektive 12,1 g/dl, trombocytantal var 78,5 respektive 75,1 x 10⁹/l. ^b Uppskattningar och p-värden är baserade på en ANCOVA-modell * Samtliga patienter har övergått till Cerdelga-behandling efter månad 9.				

Under den öppna långsiktiga behandlingsperioden med Cerdelga (förlängningsfas) uppvisade alla patienter med fullständig data som fortsatte att få Cerdelga ytterligare förbättringar genom hela förlängningsfasen. Resultat (förändring från baslinjen) efter 18 månader, 30 månader och 4,5 års exponering för Cerdelga på

följande effektmått var: absolut förändring i hemoglobinnivå (g/dl) 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35], och 1,4 (1,31) [n=12];
genomsnittlig ökning i trombocytantal (mm^3) (58,5 %)(40,57 %) [n=39], 74,6 % (49,57 %) [n=35], och 86,8 % (54,20 %) [n=12];
genomsnittlig minskning av mjältvolym (MN) 46,5 % (9,75 %) [n=38], 54,2 % (9,51 %) [n=32], och 65,6 % (7,43 %) [n=13]; och
genomsnittlig minskning av levervolym (MN) 13,7 % (10,65 %) [n=38], 18,5 % (11,22 %) [n=32], och 23,4 % (10,59 %).

Långsiktiga kliniska utfall hos behandlingsnaiva GD1-patienter – studie 304

Studie 304 var en öppen multicenterstudie med en behandlingsarm där 26 patienter behandlades med Cerdelga. Nitton patienter slutförde 4 års behandling. Femton (79 %) av dessa patienter fick en doseskalering till 84 mg eliglustat två gånger dagligen, 4 (21 %) patienter fortsatte att få 42 mg två gånger dagligen.

18 patienter slutförde 8 års behandling. En patient (6 %) fick en ytterligare doseskalering till 127 mg två gånger dagligen. 14 (78 %) fortsatte på 84 mg Cerdelga två gånger dagligen. Tre (17 %) patienter fortsatte att få 42 mg två gånger dagligen. 16 patienter hade en effektmåtsbedömning vid år 8.

Cerdelga visade på varaktiga förbättringar av organvolym och hematologiska parametrar under den 8-åriga behandlingsperioden (se tabell 3).

Tabell 3: Förändring från baslinjen till år 8 i studie 304

	N	Värde vid baslinjen (medelvärde)	Förändring från baslinjen (medelvärde)	Standardavvikelse
Mjältvolym (MN)	15	17,34	-67,9 %	17,11
Hemoglobin nivå (g/dL)	16	11,33	2,08	1,75
Levervolym (MN)	15	1,60	-31,0 %	13,51
Trombocyttal ($\times 10^9/L$)	15	67,53	109,8 %	114,73
MN = multipler av normal				

Pivotalstudie av Cerdelga hos GD1-patienter som bytte från ERT - studie 02607 (ENCORE)

Studie 02607 var en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad, non-inferiority klinisk multicenterstudie med 159 patienter som sedan tidigare var stabila med ERT. I Cerdelga-gruppen fick 34 (32 %) patienter en doseskalering till 84 mg eliglustat, två gånger dagligen, och 51 (48 %) patienter fick en doseskalering till 127 mg två gånger dagligen under den 12 månader långa primära analysperioden och 21 (20 %) patienter fortsatte att få 42 mg, två gånger dagligen.

Cerdelga var non-inferior jämfört med Cerezyme enligt de i studien uppsatta kriterierna när det gäller att bibehålla patienterna på en stabil sjukdomsnivå, vilket baseras på en sammanställning av data

från alla doser som testades i studien. Efter 12 månaders behandling var andelen patienter som uppfyllde det primära sammansatta effektmåttet (som bestod av alla fyra komponenter som angavs i tabell 4) 84,8 % [95 % konfidensintervall 76,2 % - 98,7 %] för Cerdelga-gruppen jämfört med 93,6 % [95 % konfidensintervall 82,5 % - 91,3 %] för Cerezyme-gruppen. Av de patienter som inte uppfyllde stabilitetsvillkoren för de enskilda komponenterna förblev 12 av 15 Cerdelga-patienter och 3 av 3 Cerezyme-patienter inom de terapeutiska målen för GD1.

Det fanns inga kliniskt betydelsefulla skillnader mellan grupperna för någon av de fyra enskilda sjukdomsparametrarna (se tabell 4).

Tabell 4: Förändringar från baslinjen till månad 12 (den primära analysperioden) hos patienter med GD1 som bytte till Cerdelga i studie 02607

	Cerezyme (N=47)** Medelvärde [95 % KI]	Cerdelga (N=99) Medelvärde [95 % KI]
Mjältvolym		
	100 %	95,8 %
MN = multipler av normal, KI = konfidensintervall * Undantaget patienter som har genomgått en fullständig splenektomi. ** Alla patienter gick över till Cerdelga behandling efter 52 veckor ^a Stabiliseringsvillkor baserade på förändringar mellan baslinjen och 12 månader: hemoglobinnivå $\leq 1,5$ g/dL minskning, trombocytantal ≤ 25 % minskning, levervolym ≤ 20 % ökning och mjältvolym ≤ 25 % ökning. Alla patientnummer (N) = Per protokollpopulation		

	Cerezyme (N=47)** Medelvärde [95 % KI]	Cerdelga (N=99) Medelvärde [95 % KI]
Andel patienter med stabil mjältvolym ^a		
Procentuell förändring av mjältvolym MN (%) [*]	-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
Hemoglobinnivå		
Andel patienter med stabil hemoglobinnivå ^a	100 %	94,9 %
Absolut förändring av hemoglobinnivå (g/dL)	0,038 [-0,16, 0,23]	-0,21 [-0,35, -0,07]
Levervolym		
Andel patienter med stabil levervolym ^a	93,6 %	96,0 %
Procentuell förändring av levervolym MN (%)	3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
MN = multipler av normal, KI = konfidensintervall * Undantaget patienter som har genomgått en fullständig splenektomi. ** Alla patienter gick över till Cerdelga behandling efter 52 veckor ^a Stabiliseringsvillkor baserade på förändringar mellan baslinjen och 12 månader: hemoglobinnivå $\leq 1,5$ g/dL minskning, trombocytantal ≤ 25 % minskning, levervolym ≤ 20 % ökning och mjältvolym ≤ 25 % ökning. Alla patientnummer (N) = Per protokollpopulation		

	Cerezyme (N=47)** Medelvärde [95 % KI]	Cerdelga (N=99) Medelvärde [95 % KI]
Trombocytantal		
Andel patienter med stabilt trombocytantal ^a	100 %	92,9 %
Procentuell förändring av trombocytantal (%)	2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]
MN = multipler av normal, KI = konfidensintervall * Undantaget patienter som har genomgått en fullständig splenektomi. ** Alla patienter gick över till Cerdelga behandling efter 52 veckor ^a Stabiliseringsvillkor baserade på förändringar mellan baslinjen och 12 månader: hemoglobinnivå $\leq 1,5$ g/dL minskning, trombocytantal ≤ 25 % minskning, levervolym ≤ 20 % ökning och mjältvolym ≤ 25 % ökning. Alla patientnummer (N) = Per protokollpopulation		

Under den öppna långtidsbehandlingsperioden med Cerdelga (förlängningsfas) bibehölls andelen patienter med fullständiga data som uppfyllde det sammansatta effektmåttet för sjukdomsstabilitet vid 84,6 % (n=136) efter 2 år, 84,4 % (n=109) efter 3 år och 91,1 % (n=45) efter 4 år. Majoriteten av avbrotten som skedde under förlängningsfasen berodde på övergången till kommersiell produkt från år 3 och framåt. Enskilda sjukdomsparametrar som mjältvolym, levervolym, hemoglobinhalt och trombocytantal förblev stabila under 4 år (se tabell 5).

Tabell 5: Förändringar från månad 12 (den primära analysperioden) till månad 48 hos patienter med GD1 i långtidsbehandlingsperioden med Cerdelga i studie 02607

	År 2		År 3		År 4	
	Cerezyme e /Cerdelga ^a Medelvärde [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvärde [95% KI]	Cerezyme e /Cerdelga ^a Medelvärde [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvärde [95% KI]	Cerezyme e /Cerdelga ^a Medelvärde [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvärde [95% KI]
Patienter vid start av år (N)	51	101	46	98	42	96
Patienter vid slutet av år (N)	46	98	42	96	21	44
Patienter med tillgängliga data (N)	39	97	16	93	3	42
Mjältvolym						
MN = multipler av normal, KI = konfidensintervall * Undantaget patienter som har genomgått en fullständig splenektomi. ^a Cerezyme/Cerdelga - Randomiserades ursprungligen till Cerezyme ^b Cerdelga - Randomiserades ursprungligen till Cerdelga						

	År 2		År 3		År 4	
	Cerezym e /Cerdelga ^a Medelvär de [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvär de [95% KI]	Cerezym e /Cerdelga ^a Medelvär de [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvär de [95% KI]	Cerezym e /Cerdelga ^a Medelvär de [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvär de [95% KI]
Patienter med stabil mjältvoly m (%)*	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]
Förändri ng av mjältvoly m MN (%)*	-3,946[-8 ,80, 0,91]	-6,814[-1 0,61, -3,02]	-10,267[- 20,12, -0,42]	-7,126[-1 1,70, -2,55]	-27,530[- 89,28, 34,22]	-13,945[- 20,61, -7,28]
Hemoglobinnivå						
Patienter med stabil	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]
MN = multipler av normal, KI = konfidensintervall * Undantaget patienter som har genomgått en fullständig splenektomi. ^a Cerezyme/Cerdelga - Randomiserades ursprungligen till Cerezyme ^b Cerdelga - Randomiserades ursprungligen till Cerdelga						

	År 2		År 3		År 4	
	Cerezyme e /Cerdelga ^a Medelvärde [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvärde [95% KI]	Cerezyme e /Cerdelga ^a Medelvärde [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvärde [95% KI]	Cerezyme e /Cerdelga ^a Medelvärde [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvärde [95% KI]
hemoglobinnivå (%)						
Förändring från baslinjen av hemoglobinnivå (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]
Levervolym						
Patienter med stabil levervolym (%)	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]
MN = multipler av normal, KI = konfidensintervall * Undantaget patienter som har genomgått en fullständig splenektomi. ^a Cerezyme/Cerdelga - Randomiserades ursprungligen till Cerezyme ^b Cerdelga - Randomiserades ursprungligen till Cerdelga						

	År 2		År 3		År 4	
	Cerezym e /Cerdelga ^a Medelvär de [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvär de [95% KI]	Cerezym e /Cerdelga ^a Medelvär de [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvär de [95% KI]	Cerezym e /Cerdelga ^a Medelvär de [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvär de [95% KI]
Förändring från baslinjen av levervolym MN (%)	0,080[-3,02, 3,18]	2,486[0,50, 4,47]	-4,908[-1,1,53, 1,71]	3,018[0,52, 5,52]	-14,410[-61,25, 32,43]	-1,503[-5,27, 2,26]
Trombocytantal						
Patienter med stabilt trombocytantal (%)	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]
Förändring av		2,216[-1,31, 5,74]	0,719[-8,20, 9,63]	5,403[1,28, 9,52]		
MN = multipler av normal, KI = konfidensintervall * Undantaget patienter som har genomgått en fullständig splenektomi. ^a Cerezyme/Cerdelga - Randomiserades ursprungligen till Cerezyme ^b Cerdelga - Randomiserades ursprungligen till Cerdelga						

	År 2		År 3		År 4	
	Cerezym e /Cerdelga ^a Medelvärde [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvärde [95% KI]	Cerezym e /Cerdelga ^a Medelvärde [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvärde [95% KI]	Cerezym e /Cerdelga ^a Medelvärde [95% KI]	Cerdelga ^b Medelvärde [95% KI]
trombocyttantal (%)	-0,363[-6,60,5,88]				-0,163[-35,97,35,64]	7,501[1,01,13,99]

Sammansatt effektmått för sjukdomsstabilitet

Patienter som är stabila på 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 = multipler av normal, KI = konfidensintervall

* Undantaget patienter som har genomgått en fullständig splenektomi.

^a Cerezime/Cerdelga - Randomiserades ursprungligen till Cerezime

^b Cerdelga - Randomiserades ursprungligen till Cerdelga

Klinisk erfarenhet av långsamma och ultrasnabba CYP2D6 metaboliserare

Det finns begränsad erfarenhet av Cerdelga behandling hos patienter som är långsamma och ultrasnabba CYP2D6 metaboliserare. I de primära analysperioderna för de tre kliniska studierna har totalt 5 långsamma metaboliserare och 5 ultrasnabba

metaboliserare behandlats med Cerdelga. Alla långsamma metaboliserare erhöll 42 mg eliglustat två gånger dagligen, och fyra av dessa (80 %) hade ett adekvat kliniskt svar. Majoriteten av de ultrasnabba metaboliserarna (80 %) fick en doshöjning till 127 mg eliglustat två gånger dagligen, alla hade tillräcklig kliniskt svar. Den enda ultrasnabba metaboliseraren som fick 84 mg två gånger dagligen hade inte ett tillräckligt kliniskt svar.

De förutsagda exponeringar med 84 mg eliglustat en gång dagligen hos patienter som är långsamma metaboliserare förväntas vara liknande exponering som observerats med 84 mg eliglustat två gånger dagligen hos CYP2D6 intermediära metaboliserare. Patienter som är ultrasnabba metaboliserare kanske inte uppnår tillräckliga koncentrationer för att uppnå en terapeutisk effekt. Ingen doseringsrekommendation för ultrasnabba metaboliserare kan ges.

Effekter på skelettpatologi

Efter 9 månaders behandling, i studie 02507, minskade benmärgsinfiltrationen av Gaucher-celler, som bestäms av den sammanlagda poängen för benmärgspåverkan (bone marrow burden, BMB-score), (bedömdes genom MRI av ländrygg och lårben), hos patienter som behandlats med Cerdelga (n=19) jämfört med ingen förändring hos patienter som fått placebo (n=20). Fem patienter som behandlats med Cerdelga hade en minskning av minst 2 poäng av BMB-score.

Efter 18 och 30 månaders behandling minskade BMB-score med ett genomsnitt av 2,2 (n=18) respektive 2,7 poäng (n=15) för patienter som ursprungligen randomiserats till Cerdelga

behandling, jämfört med en genomsnittlig minskning av 1 poäng (n=20) och 0,8 (n=16) hos de som från början randomiserats till placebo.

Efter 18 månaders behandling med Cerdelga i den öppna förlängningssfasen av studien, ökade medelvärdet (SD) på benmineraltätheten i ländryggen BMD T-score från -1,14 (1,0118) vid baslinjen (n=34) till -0,918 (1,1601)-(n=33) i normalvärdet. Efter 30 månaders och 4,5 års behandling, ökade T- score ytterligare till -0,722 (1,1250) (n=27) respektive -0,533 (0,8031) (n=9).

Resultat från studie 304 visar att skelett förbättringar bibehålls eller fortsätter att förbättras under minst 8 års behandling med Cerdelga.

I studien 02607 bibehölls poängen för ländrygg och lårben BMD T- och Z inom det normala intervallet hos patienter som behandlats med Cerdelga i upp till 4 år.

EKG-utvärdering

Inga kliniskt signifikanta förlängningseffekter av eliglustat på QTc-intervallet observerades för enstaka doser på upp till 675 mg. Hjärtfrekvenskorrigerat QT-intervall, med hjälp av Fridericias korrigering (QTcF), utvärderades i en randomiserad, placebokontrollerad och aktivt kontrollerad (moxifloxacin 400 mg) cross-over-studie i en dos hos 47 friska försökspersoner. I denna studie, med demonstrerad förmåga att detektera små effekter, var den övre gränsen för det ensidiga 95 % konfidensintervallet för största placebojusterade baslinjekorrigerade QTcF under 10 msek, det regulatoriska tröskelvärdet. Medan det inte förekom någon

uppenbar effekt på hjärtfrekvensen, observerades koncentrationsrelaterade ökningar för den placebokorrigerade förändringen från baslinjen i PR-, QRS- och QTc-intervall. Baserat på PK/PD-modellering förväntas plasmakoncentrationer av eliglustat som är 11 gånger förväntat humant $C_{\max}$ leda till genomsnittliga ökningar (övre gränsen av det 95 % konfidensintervallet) i PR-, QRS- respektive QTcF-intervall på 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) respektive 12,3 (14,2) msec.

Äldre

Ett begränsat antal patienter i åldern 65 år ($n = 10$) och äldre deltog i kliniska studier. Inga signifikanta skillnader hittades i effekt- och säkerhetsprofilerna mellan äldre patienter och yngre patienter.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Cerdelga för alla grupper av den pediatrika populationen för Gauchers sjukdom typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Cerdelga för grupper av den pediatrika populationen från 24 månader till under 18 år för Gauchers sjukdom typ 1 och typ 3 (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Mediantid för att uppnå maximala plasmakoncentrationer inträffar mellan 1,5 till 6 timmar efter dosering, med låg biotillgänglighet

(<5 %) på grund av omfattande förstapassagemetabolism. Eliglustat är ett substrat av transportproteinet P-gp. Föda har inte någon kliniskt relevant effekt på eliglustats farmakokinetik. Vid upprepad dosering med 84 mg eliglustat, två gånger dagligen, hos icke-långsamma metaboliserare och en gång dagligen hos långsamma metaboliserare uppnåddes jämviktskoncentration efter 4 dagar med en 3-faldig ackumulationskvot eller lägre.

Distribution

Eliglustat är måttligt bundet till humana plasmaproteiner (76 till 83 %) och är huvudsakligen distribuerat i plasma. Efter intravenös administrering var distributionsvolymen 816 L, vilket tyder på utbredd distribution till vävnaderna hos människor. Prekliniska studier har visat på en utbredd distribution av eliglustat till vävnader, inklusive benmärg.

Metabolism

Eliglustat metaboliseras i hög grad med hög clearance, huvudsakligen av CYP2D6 och i mindre omfattning av CYP3A4. De huvudsakliga metabolismvägarna för eliglustat innefattar sekventiell oxidering av oktanoyldelen följt av oxidering av 2,3-dihydro-1,4-bensodioxandelen, eller en kombination av de två metabolismvägarna, med flera oxidativa metaboliter till följd.

Eliminering

Efter oral administrering utsöndras den största delen av den administrerade dosen i urin (41,8 %) och avföring (51,4 %), huvudsakligen som metaboliter. Efter intravenös administrering var total kroppsclearance av eliglustat 86 L/tim. Efter upprepad oral dosering på 84 mg eliglustat två gånger dagligen, är halveringstid en för eliminering av eliglustat är cirka 4-7 timmar hos

icke-långsamma metaboliserare och 9 timmar hos långsamma metaboliserare.

Egenskaper för särskilda grupper

CYP2D6-fenotyp

Farmakokinetisk populationsanalys visar att den CYP2D6-förväntade fenotypen baserat på genotyp är den viktigaste faktorn som påverkar farmakokinetisk variation. Individer med en förväntad långsam CYP2D6-metaboliserande fenotyp (cirka 5 till 10 % av populationen) uppvisar högre eliglustatkoncentrationer än intermediära eller snabba CYP2D6-metaboliserare.

Kön, kroppsvikt, ålder och etnicitet

Kön, kroppsvikt, ålder och etnicitet hade ingen eller begränsad inverkan på farmakokinetiken för eliglustat baserat på farmakokinetisk populationsanalys.

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion utvärderades i en singeldos fas 1-studie. Efter en singeldos på 84 mg var eliglustat $C_{\max}$ och AUC 1,2 och 1,2 gånger högre hos snabba CYP2D6- metaboliserare med lätt nedsatt leverfunktion och 2,8- och 5,2 gånger högre hos snabba CYP2D6- metaboliserare med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska, snabba CYP2D6-metaboliserare.

Vid upprepad dosering med 84 mg två gånger dagligen av Cerdelga, beräknas $C_{\max}$ och AUC_{0-12} vara 2,4- och 2,9 gånger högre hos snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt nedsatt

leverfunktion och 6,4- och 8,9 gånger högre hos snabba CYP2D6-metaboliserare med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska, snabba CYP2D6-metaboliserare.

Vid upprepad dosering med 84 mg en gång dagligen av Cerdelga, beräknas $C_{\max}$ och AUC_{0-24} vara 3,1 och 3,2 gånger högre hos snabba CYP2D6-metaboliserare med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska, snabba CYP2D6-metaboliserare, som får Cerdelga två gånger dagligen (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

PK-exponering vid steady state kunde inte förutsägas hos intermediära CYP2D6-metaboliserare och långsamma metaboliserare med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion på grund av begränsad eller avsaknad av data för singeldoser. Effekten av allvarligt nedsatt leverfunktion studerades inte hos patienter med någon CYP2D6-fenotyp (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion

Effekten av allvarligt nedsatt njurfunktion utvärderades i en singeldos fas 1-studie. Efter en singeldos på 84 mg var eliglustat $C_{\max}$ och AUC liknande den hos snabba CYP2D6-metaboliserare med allvarligt nedsatt njurfunktion och hos friska, snabba CYP2D6-metaboliserare.

Begränsad eller ingen data var tillgängliga för patienter med ESRD och hos intermediära CYP2D6-metaboliserare eller långsamma metaboliserare med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Prekliniska uppgifter

De primära målorganen för eliglustat i toxikologiska studier är magtarmkanalen, organen i lymfsystemet, endast i råttor; levern och endast i hanråttor; fortplantningssystemet. Effekter av eliglustat i toxikologiska studier var reversibla och visade inga tecken på fördröjd eller återkommande toxicitet.

Säkerhetsmarginaler för kroniska rått- och hundstudier varierade mellan 8-faldig och 15-faldig med total plasmaexponering och 1- till 2-faldig med obunden (fri fraktion) plasmaexponering.

Eliglustat hade ingen effekt på CNS eller luftvägsfunktioner.

Koncentrationsberoende kardiologiska effekter observerades i icke-kliniska studier: hämning av humana jonkanaler från hjärtat, inklusive kalium, natrium och kalcium vid koncentrationer ≥ 7 gånger förväntat humant $C_{\max}$, natriumjonkanal-medierade effekter i en *ex-vivo* elektrofysiologisk studie av purkinjefibrer hos hundar (2 gånger förväntat humant obundet plasma- $C_{\max}$) och ökningar av QRS- och PR-intervall i hundtelemetri och studier av hjärtats retledningssystem i nedsövd hundar, med effekter iakttagna vid koncentrationer som var 14 gånger förväntat humant totalt plasma- $C_{\max}$ eller 2 gånger förväntat humant obundet plasma- $C_{\max}$.

Eliglustat var inte mutagent i en standarduppsättning av gentoxicitetstester och visade inte någon karcinogen potential i standardiserade livstidsbioanalyser av möss och råttor.

Exponeringar i karcinogenicitetsstudier var cirka 4 gånger respektive 3 gånger större för möss respektive råttor än den genomsnittliga förväntade humana totala plasmaexponeringen av eliglustat eller mindre än 1-faldig vid obunden plasmaexponering.

I könsmogna hanråttor observerades ingen effekt på spermaparametrar vid doser som inte var systemiskt toxiska. Reversibel hämning av spermatogenes observerades i råttor vid en dos på 10 gånger förväntad human exponering baserat på AUC, en systemiskt toxisk dos. I upprepade toxikologiska studier på råttor iaktogs degenerering av sädesledarens epitel och segmenterad hypoplasi av testiklarna vid 10 gånger förväntad human exponering baserat på AUC.

Överföring av eliglustat och dess metaboliter via placenta iaktogs i råttor. Vid 2 respektive 24 timmar efter dosen detekterades 0,034 % respektive 0,013 % av den märkta dosen i fostervävnad.

Vid maternella toxiska doser i råttor uppvisade foster en högre förekomst av vidgade ventriklar i hjärnan, onormalt antal revben eller kotor i ländryggen och många skelettdelar uppvisade dålig benbildning. Utveckling av embryon och foster i råttor och kaniner påverkades inte upp till kliniskt relevant exponering (baserat på AUC).

En digivningsstudie av råttor visade att 0,23 % av märkt dos överfördes till råttungarna under 24 timmar efter dosen, vilket tyder på utsöndring av eliglustat och/eller dess metaboliter i mjölk.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje kapsel innehåller 84,4 mg eliglustat (som tartrat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje kapsel innehåller 106 mg laktos (som monohydrat).

Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Glyceroldibehenat

Kapselns hölje

Gelatin

Kaliumaluminiumsilikat (E555)

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Indigotin (E132)

Tryckfärg

Schellack

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol

Ammoniak, koncentrerad

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Eliglustat

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av eliglustat kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att eliglustat är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Eliglustat har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$
$$\text{PEC} = 5 \cdot 10^{-9} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0,00004 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of eliglustat is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) at the time of registration was below the action limit 0.01 µg/L.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

No data available.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Since it is not possible to calculate the environmental risk classification (PEC/PNEC ratio), the summary phrase for the environmental risk is:

"Risk of environmental impact of eliglustat cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available."

Degradation

No data available.

Therefore, the summary phrase for degradation to be used is:

"The potential for persistence of eliglustat cannot be excluded, due to lack of data".

Bioaccumulation

Partitioning coefficient

$\log K_{ow} = 2.84$ (potentiometric method, pH unknown)

(Ref. II).

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log K_{ow} < 4$, eliglustat has low potential for bioaccumulation

(Ref. II).

Excretion (metabolism)

Eliglustat is extensively metabolized with high clearance, mainly by CYP2D6 and to a lesser extent CYP3A4. Primary metabolic pathways of eliglustat involve sequential oxidation of the octanoyl moiety followed by oxidation of the 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane

moiety, or a combination of the two pathways, resulting in multiple oxidative metabolites.

After oral administration, the majority of the administered dose is excreted in urine (41.8 %) and faeces (51.4 %), mainly as metabolites.

(Ref. III)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment, find [here](#).
- II. Cerdelga - Assessment report for an initial marketing authorisation application. 20 November 2014. Retrieved November 17, 2021 from EMA, find [here](#).
- III. SmPC of Cerdelga. Retrieved November 17, 2021 from EMA, find [here](#).

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Hård kapsel

Kapsel med blågrön pärlemorskimrande, opak överdel och pärlemorsvit, opak underdel med "GZ02" tryckt i svart på kapseln. Kapselns storlek är "storlek 2" (18,0 x 6,4 mm).

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 84 mg Blågrön pärlemorskimrande, opak överdel och pärlemorsvit, opak underdel med "GZ02" tryckt i svart på kapseln. Kapselns storlek är "storlek 2" (18,0x6,4 mm).

56 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF