

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cerdelga 21 mg Hartkapseln

Cerdelga 84 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Cerdelga 21 mg Hartkapsel

Jede Kapsel enthält 21 mg Eliglustat (als Tartrat).

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:*

Jede Kapsel enthält 27 mg Lactose (als Monohydrat).

### Cerdelga 84 mg Hartkapsel

Jede Kapsel enthält 84,4 mg Eliglustat (als Tartrat).

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:*

Jede Kapsel enthält 106 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

### Cerdelga 21 mg Hartkapsel

Kapsel mit einem perlmuttweißen, opaken Oberteil und perlmuttweißen, opaken Unterteil mit dem Aufdruck „GZ04“ in schwarz auf der Kapsel. Die Größe der Kapsel ist „Größe 4“ (Abmessungen 14 x 5 mm).

### Cerdelga 84 mg Hartkapsel

Kapsel mit einem perlblaugrünen, opaken Oberteil und perlmuttweißen, opaken Unterteil mit dem Aufdruck „GZ02“ in schwarz auf dem Unterteil der Kapsel. Die Größe der Kapsel ist „Größe 2“ (Abmessungen 18 x 6,4 mm).

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene

Cerdelga ist für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) bestimmt, die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (*poor metabolisers*, PMs), intermediäre Metabolisierer (*intermediate metabolisers*, IMs) oder schnelle Metabolisierer (*extensive metabolisers*, EMs) sind.

#### Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht $\geq 15$ kg

Cerdelga ist für Kinder und Jugendliche mit GD1 bestimmt, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer Enzymersatztherapie (*enzyme replacement therapy*, ERT) stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Cerdelga sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Behandlung der Gaucher-Krankheit vertraut ist.

#### Auswahl der Patienten

Vor Beginn einer Behandlung mit Cerdelga muss bei den Patienten eine CYP2D6-Genotypisierung vorgenommen werden, um deren CYP2D6-Metabolisierungstyp zu bestimmen.

Eliglustat sollte bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer sind (*ultra-rapid metabolisers*, URM), oder bei Patienten mit unklarem Metabolisierungstyp nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosis beträgt 84 mg Eliglustat zweimal täglich für in Bezug auf CYP2D6 IMs und EMs.

Die empfohlene Dosis beträgt 84 mg Eliglustat einmal täglich für in Bezug auf CYP2D6 PMs.

##### *Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht $\geq 15$ kg*

**Tabelle 1: Kinder und Jugendliche (von 6 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht  $\geq 15$  kg**

Körpergewicht	CYP2D6 EMs und IMs	CYP2D6 PMs
$\geq 50$ kg	84 mg zweimal täglich	84 mg einmal täglich
25 bis < 50 kg	84 mg zweimal täglich	42 mg einmal täglich
15 bis < 25 kg	42 mg zweimal täglich	21 mg einmal täglich

Cerdelga ist für die orale Einnahme bei Kindern, die Kapseln im Ganzen schlucken können, bestimmt.

##### *Vergessene Einnahme*

Wird die Einnahme versäumt, sollte die verschriebene Dosis zum nächsten planmäßigen Zeitpunkt eingenommen werden; dabei sollte die folgende Dosis nicht verdoppelt werden.

### Ältere Patienten

Es gibt begrenzte Erfahrung in der Behandlung älterer Patienten mit Eliglustat. Die Daten deuten darauf hin, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

### Patienten mit Leberfunktionsstörung

**Tabelle 2: Patienten mit Leberfunktionsstörung**

CYP2D6-Metabolisierungstyp	Leberfunktionsstörung	Inhibitoren	Dosisanpassung
EM	Leicht (Child-Pugh-Stadium A)	Eliglustat allein	Keine Dosisanpassung erforderlich
	Mittelschwer (Child-Pugh-Stadium B)	Eliglustat allein	Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2)
	Schwer (Child-Pugh-Stadium C)	Eliglustat allein Eliglustat + jeglicher CYP-Inhibitor	Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2)
	Leicht (Child-Pugh-Stadium A) oder mittelschwer (Child-Pugh-Stadium B)	Eliglustat + starker oder mäßig starker CYP2D6-Inhibitor	Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2)
	Leicht (Child-Pugh-Stadium A)	Eliglustat + schwacher CYP2D6-Inhibitor; oder starker, mäßig starker oder schwacher CYP3A-Inhibitor	Einmal tägliche Dosis sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)
IM oder PM	Jeder Schweregrad	Nicht zutreffend	Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2)

### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

**Tabelle 3: Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

CYP2D6-Metabolisierungstyp	Nierenfunktionsstörung	Dosisanpassung
EM	Leicht, mittelschwer oder schwer	Keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)
	Terminale Niereninsuffizienz ( <i>end stage renal disease</i> , ESRD)	Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)
IM oder PM	Leicht, mittelschwer oder schwer oder ESRD	Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

### Kinder und Jugendliche (im Alter von < 6 Jahren) mit einem Körpergewicht < 15 kg

Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Eliglustat bei Kindern unter 6 Jahren sind limitiert. Es liegen keine Daten vor, die die Anwendung von Eliglustat bei Kindern mit einem Körpergewicht von unter 15 kg unterstützen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

## Art der Anwendung

Cerdelga wird oral eingenommen. Die Kapseln werden unzerkaut im Ganzen, vorzugsweise mit Wasser, geschluckt und dürfen nicht zerstoßen oder aufgelöst werden.

Die Kapseln können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Verzehr von Grapefruits oder deren Saft sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Das Mischen des Kapselinhalts (Eliglustat-Pulver) mit Nahrungsmitteln oder Getränken wurde nicht untersucht.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Cerdelga ist kontraindiziert bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 IMs oder EMs sind und einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor gleichzeitig mit einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor einnehmen, sowie bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 PMs sind und einen starken CYP3A-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Cerdelga ist kontraindiziert bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit schwerer Leberfunktionsstörung und bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung, die einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Patienten mit kardialen Vorerkrankungen

Die Anwendung von Eliglustat bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Da Eliglustat bei erheblich erhöhten Plasmakonzentrationen voraussichtlich leichte Verlängerungen der EKG-Intervalle verursacht, sollte die Anwendung von Eliglustat bei Patienten mit Herzerkrankungen (Herzinsuffizienz, kurz zurückliegender akuter Myokardinfarkt, Bradykardie, Störungen der Erregungsleitung mit Blockbildung, ventrikuläre Arrhythmie), Long-QT-Syndrom und in Kombination mit Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin) und der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) vermieden werden.

#### Patienten mit Leberfunktionsstörung und gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Eliglustat mit CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren kann bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter Leberfunktionsstörung zu einer weiteren Steigerung der Eliglustat-Plasmakonzentrationen führen. Das Ausmaß dieser Wirkung ist abhängig vom gehemmten Enzym und der Wirkstärke des Inhibitors. Bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter Leberfunktionsstörung, die einen schwachen CYP2D6-Inhibitor oder einen starken, mäßig starken oder schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen, wird eine einmal tägliche Dosis empfohlen (z. B. bei der Einnahme einer Dosis von 84 mg Eliglustat zweimal täglich sollte auf 84 mg Eliglustat einmal täglich angepasst werden) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzt oder keine Daten bei in Bezug auf CYP2D6 EMs, IMs oder PMs mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) und bei in Bezug auf CYP2D6 IMs oder PMs mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz vor; die Anwendung von Eliglustat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

## Überwachung des klinischen Ansprechens

Einige therapie-naive Patienten zeigten eine Verringerung des Milzvolumens um weniger als 20 % (suboptimale Ergebnisse) nach 9 Behandlungsmonaten (siehe Abschnitt 5.1). Für diese Patienten sollte eine Überwachung hinsichtlich einer weiteren Verbesserung oder einer alternativen Behandlungsmethode in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf, die von einer Enzyersatztherapie auf Eliglustat umgestellt werden, sollte zur Sicherstellung eines weiterhin stabilen Krankheitsverlaufes eine regelmäßige Kontrolle (z. B. nach 6 Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen) hinsichtlich aller Krankheitsmanifestationen des Morbus Gaucher erfolgen. Eine Wiederaufnahme der Enzyersatztherapie oder eine alternative Behandlungsmethode sollte im Einzelfall bei Patienten in Betracht gezogen werden, die unzureichend ansprechen.

## Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Eliglustat wird primär über CYP2D6 und in geringerem Maße über CYP3A4 metabolisiert. Eine gleichzeitige Einnahme von Substanzen, die die Aktivität von CYP2D6 oder CYP3A4 beeinflussen, kann die Plasmakonzentration von Eliglustat verändern. Eliglustat hat sich *in vitro* als Inhibitor von P-gp und CYP2D6 erwiesen; die gleichzeitige Einnahme von Eliglustat mit Substanzen, die Substrate von P-gp oder CYP2D6 sind, kann die Plasmakonzentrationen dieser Substanzen erhöhen.

Die Liste der Substanzen in Abschnitt 4.5 ist keine vollständige Auflistung und dem verschreibenden Arzt wird angeraten, die Fachinformation aller weiteren verschriebenen Arzneimittel in Bezug auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Eliglustat zu prüfen.

### Wirkstoffe, die die Eliglustat-Konzentration erhöhen können

Cerdelga ist kontraindiziert bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 IMs oder EMs sind und einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor gleichzeitig mit einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor einnehmen, sowie bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 PMs sind und einen starken CYP3A-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitt 4.3). Die Anwendung von Eliglustat führt unter diesen Bedingungen zu erheblich erhöhten Plasmakonzentrationen von Eliglustat.

#### *CYP2D6-Inhibitoren bei IMs und EMs*

Nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe von 84 mg Eliglustat an Nicht-PMs führte die gleichzeitige, wiederholte, einmal tägliche Gabe von 30 mg Paroxetin, einem starken CYP2D6-Inhibitor, zu einer 7,3- bzw. 8,9-fachen Erhöhung der  $C_{max}$  und der  $AUC_{0-12}$  von Eliglustat. Bei IMs und EMs wird eine einmal tägliche Dosierung von Eliglustat empfohlen, wenn gleichzeitig ein starker CYP2D6-Inhibitor (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Bupropion) bei IMs und EMs angewendet wird.

Bei einer zweimal täglichen Dosierung von 84 mg Eliglustat an Nicht-PMs würde die gleichzeitige Anwendung von mäßig starken CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Duloxetin, Terbinafin, Moclobemid, Mirabegron, Cinacalcet, Dronedaron) die Eliglustat-Konzentration voraussichtlich um etwa das bis zu 4-Fache erhöhen. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von mäßig starken CYP2D6-Inhibitoren bei IMs und EMs.

#### *CYP2D6-Inhibitoren bei EMs mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung*

Siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4.

### *CYP2D6-Inhibitoren bei EMs mit schwerer Leberfunktionsstörung*

Siehe Abschnitte 4.2 und 4.3.

### *CYP3A-Inhibitoren bei IMs und EMs*

Nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe von 84 mg Eliglustat an Nicht-PMs führte die gleichzeitige, wiederholte, einmal tägliche Gabe von 400 mg Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, zu einer 3,8- bzw. 4,3-fachen Erhöhung der  $C_{\max}$  und der  $AUC_{0-12}$  von Eliglustat. Ähnliche Wirkungen wären bei anderen starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Cobicistat, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Tipranavir, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin, Conivaptan, Boceprevir) zu erwarten. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren bei IMs und EMs.

Bei einer zweimal täglichen Gabe von 84 mg Eliglustat an Nicht-PMs würde die gleichzeitige Anwendung von mäßig starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Fluconazol, Diltiazem, Verapamil, Aprepitant, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Imatinib, Cimetidin) die Eliglustat-Konzentration voraussichtlich bis auf das 3-Fache erhöhen. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von mäßig starken CYP3A-Inhibitoren bei IMs und EMs.

### *CYP3A-Inhibitoren bei EMs mit leichter Leberfunktionsstörung*

Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

### *CYP3A-Inhibitoren bei EMs mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung*

Siehe Abschnitte 4.2 und 4.3.

### *CYP3A-Inhibitoren bei PMs*

Bei einer einmal täglichen Dosierung von 84 mg Eliglustat bei PMs wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Itraconazol, Cobicistat, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Tipranavir, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin, Conivaptan, Boceprevir) zu einer errechneten Erhöhung der  $C_{\max}$  um das bis zu 4,3-Fache und der  $AUC_{0-24}$  um das bis zu 6,2-Fache führen kann. Die Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren ist bei PMs kontraindiziert.

Bei einer einmal täglichen Dosierung von 84 mg Eliglustat bei PMs wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von mäßig starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Fluconazol, Diltiazem, Verapamil, Aprepitant, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Imatinib, Cimetidin) zu einer errechneten Erhöhung der  $C_{\max}$  um das bis zu 2,4-Fache und der  $AUC_{0-24}$  um das bis zu 3,0-Fache führen kann. Die Anwendung eines mäßig starken CYP3A-Inhibitors wird bei PMs nicht empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von schwachen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Amlodipin, Cilostazol, Fluvoxamin, Hydrastiswurzel (Kanadische Gelbwurz), Isoniazid, Ranitidin, Ranolazin) bei PMs.

### *Gleichzeitige Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren und CYP3A-Inhibitoren*

#### Bei IMs und EMs:

Bei einer zweimal täglichen Dosierung von 84 mg Eliglustat an Nicht-PMs wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitoren und starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitoren zu einer Erhöhung der  $C_{\max}$  um das bis zu 17-Fache und der  $AUC_{0-12}$  um das bis zu 25-Fache führen kann. Die gleichzeitige Anwendung eines starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitors zusammen mit einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor ist bei IMs und EMs kontraindiziert.

Grapefruitprodukte enthalten einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP3A hemmen und die Plasmakonzentrationen von Eliglustat erhöhen können. Der Verzehr von Grapefruits oder deren Saft sollte vermieden werden.

## Wirkstoffe, die die Eliglustat-Konzentration verringern können

### *Starke CYP3A-Induktoren*

Nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe von 127 mg Eliglustat an Nicht-PMs führte die gleichzeitige, wiederholte, einmal tägliche Gabe von 600 mg Rifampicin (einem starken Induktor von CYP3A wie auch des Efflux-Transporters P-gp) zu einer etwa 85%igen Verringerung der Eliglustat-Konzentration. Nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe von 84 mg Eliglustat bei langsamen Metabolisierern (PMs) führte die gleichzeitige, wiederholte, einmal tägliche Gabe von 600 mg Rifampicin zu einer etwa 95%igen Verringerung der Eliglustat-Konzentration. Die Anwendung eines starken CYP3A-Induktors (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin und Johanniskraut) zusammen mit Eliglustat wird bei IMs, EMs und PMs nicht empfohlen.

## Wirkstoffe, deren Verfügbarkeit durch Eliglustat erhöht werden kann

### *P-gp-Substrate*

Nach einer Einzeldosis von 0,25 mg Digoxin, einem P-gp-Substrat, führte die gleichzeitige, zweimal tägliche Gabe von 127 mg Eliglustat zu einer 1,7- bzw. 1,5-fachen Erhöhung der  $C_{\max}$  und der  $AUC_{\text{last}}$  von Digoxin. Eine Verringerung der Dosis kann bei P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Colchicin, Dabigatran, Phenytoin, Pravastatin) erforderlich sein.

### *CYP2D6-Substrate*

Nach einer Einzeldosis von 50 mg Metoprolol, einem CYP2D6-Substrat, führte die gleichzeitige, wiederholte, zweimal tägliche Gabe von 127 mg Eliglustat zu einer 1,5- bzw. 2,1-fachen Erhöhung der  $C_{\max}$  und der AUC von Metoprolol. Eine Verringerung der Dosis kann bei CYP2D6-Substraten erforderlich sein. Hierzu gehören bestimmte Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, z. B. Nortriptylin, Amitriptylin, Imipramin und Desipramin), Phenothiazin, Dextromethorphan und Atomoxetin.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Eliglustat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergeben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cerdelga während der Schwangerschaft vermieden werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eliglustat/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Eliglustat in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Cerdelga verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Cerdelga zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Bei Ratten wurden Wirkungen auf die Hoden und eine reversible Hemmung der Spermatogenese beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist nicht bekannt.



#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cerdelga kann bei Patienten, die nach der Anwendung unter Schwindel leiden, einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter Eliglustat am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Dyspepsie, die bei etwa 6 % der gepoolten erwachsenen Patienten in klinischen Studien berichtet wurde und bei 10,5 % (für beide Kohorten) bei Kindern und Jugendlichen der ELIKIDS-Studie. Insgesamt war das Sicherheitsprofil für Eliglustat bei Kindern und Jugendlichen, das im Rahmen der klinischen Entwicklung beobachtet wurde, konsistent mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Klassifizierung der Nebenwirkungen erfolgt nach Systemorganklassen und Häufigkeit: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Nebenwirkungen aus Daten von klinischen Langzeitstudien, die bei mindestens 4 Patienten auftraten, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad geordnet.

**Tabelle 4: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz*, Schwindel*, Dysgeusie
Herzerkrankungen	Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rachenreizung, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch*, Diarrhö*, Übelkeit, Obstipation, Bauchschmerzen*, gastroösophageale Refluxerkrankung, aufgetriebener Bauch*, Gastritis, Dysphagie, Erbrechen*, Mundtrockenheit, Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Trockene Haut, Urtikaria*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Schmerz in einer Extremität*, Rückenschmerzen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue

\* Diese Nebenwirkung trat in der placebokontrollierten Zulassungsstudie unter Placebo genauso häufig oder häufiger auf als unter Eliglustat.

##### Kinder und Jugendliche

In Kohorte 1 (Eliglustat-Monotherapie) der pädiatrischen ELIKIDS-Studie waren die häufigsten Nebenwirkungen Dyspepsie (9,8 %) und trockene Haut (3,6 %). In Kohorte 2 (Eliglustat/Imiglucerase-Kombinationstherapie) waren die häufigsten Nebenwirkungen Kopfschmerz, Dyspepsie, Gastritis und Fatigue (jeweils bei 16,7 % (1/6) der Patienten). Von 57 aufgenommenen Patienten erlitten 53 (93 %, 48/51 in Kohorte 1) mindestens ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (*treatment-emergent adverse event*, TEAE) ohne bedeutsamen Unterschied nach Altersgruppe, Geschlecht oder GD-Typ. Keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund von TEAE dauerhaft ab.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Die bisher höchste beobachtete Plasmakonzentration von Eliglustat wurde in einer Einzeldosis-Dosiseskalationsstudie der Phase 1 mit gesunden Probanden gemessen, in der ein Proband eine Dosis einnahm, die etwa dem 21-Fachen der für M.-Gaucher-Typ-1-Patienten empfohlenen Dosis entspricht. Zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentration (59-mal höher als unter normalen therapeutischen Bedingungen) traten bei dem Probanden Schwindelgefühle auf, die sich in Gleichgewichtsstörungen, Hypotonie, Bradykardie, Übelkeit und Erbrechen äußerten.

Im Falle einer akuten Überdosierung muss der Patient sorgfältig überwacht werden und eine symptomatische Behandlung sowie unterstützende Betreuung erhalten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX10.

#### Wirkmechanismus

Eliglustat ist ein hochwirksamer und spezifischer Inhibitor der Glukozerebrosid-Synthase und wirkt in Form einer Substratreduktionstherapie (SRT) bei GD1. Die SRT zielt darauf ab, die Syntheserate des Hauptsubstrats Glukozerebrosid (Glukosylzeramid, GL-1) zu verringern und so an den gestörten Abbaustoffwechsel bei Patienten mit GD1 anzupassen und dadurch die Anreicherung von Glukozerebrosiden zu verhindern und die klinischen Manifestationen zu mildern.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien mit therapienaiven GD1-Patienten waren die GL-1-Plasmaspiegel bei der Mehrzahl der Patienten erhöht und sanken nach einer Behandlung mit Eliglustat. Außerdem wiesen in einer klinischen Studie mit GD1-Patienten, die im Rahmen einer Enzyersatztherapie (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT) bereits stabilisiert worden waren (d. h., sie hatten bereits vor der Einleitung der Behandlung mit Eliglustat die therapeutischen Ziele mit der ERT erreicht), die meisten Patienten normale GL-1-Spiegel auf, die unter Behandlung mit Eliglustat sanken.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die empfohlenen Dosierungen (siehe Abschnitt 4.2) beruhen auf berechneten Kinetikmodellen, die für IMs und EMs auf den PK/PD-Daten der Dosis-Titration-Untersuchungen aus den klinischen Studien oder für die PMs auf Rechenmodellen beruhen.

#### *Zulassungsstudie zu Eliglustat mit therapienaiven GD1-Patienten – Studie 02507 (ENGAGE)*

Bei der Studie 02507 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische klinische Studie mit 40 GD1-Patienten. In der Eliglustat-Gruppe erhielten während des 9-monatigen primären Analysezeitraums 3 Patienten (15 %) eine Anfangsdosis von 42 mg Eliglustat zweimal täglich und 17 Patienten (85 %) eine Dosiseskalation bis auf 84 mg zweimal täglich, basierend auf dem Plasma-Talspiegel.

**Tabelle 5: Veränderung vom Ausgangswert bis Monat 9 (primärer Analysezeitraum) bei therapienaiven GD1-Patienten, die in der Studie 02507 mit Eliglustat behandelt wurden**

		Placebo* (n = 20) <sup>a</sup>	Eliglustat (n = 20) <sup>a</sup>	Unterschied (Eliglustat – Placebo) [95 % KI]	p-Wert <sup>b</sup>
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens, MN (%) (primärer Endpunkt)		2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	< 0,0001
Absolute Veränderung des Hämoglobinspiegels (sekundärer Endpunkt)	(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]	
Prozentuale Veränderung des Lebertolumens, MN (%) (sekundärer Endpunkt)		1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahl (%) (sekundärer Endpunkt)		-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	< 0,0001

MN = Vielfaches des Normalwerts (*multiples of normal*), KI = Konfidenzintervall.

<sup>a</sup> Zu Studienbeginn betrugen die mittleren Milzvolumina in der Placebo- und in der Eliglustat-Gruppe 12,5 bzw. 13,9 MN, während die mittleren Lebertolumina in beiden Gruppen bei 1,4 MN lagen. Die mittleren Hämoglobinspiegel betrugen 12,8 g/dl (7,954 mmol/l) bzw. 12,1 g/dl (7,51 mmol/l); die Thrombozytenzahl lag bei 78,5 bzw. 75,1 x 10<sup>9</sup>/l.

<sup>b</sup> Schätzungen und p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell.

\* Alle Patienten wechselten nach dem 9. Monat auf Eliglustat.

Während der offenen Langzeitbehandlungsphase mit Eliglustat (Verlängerungsphase) zeigten alle Patienten mit vollständigen Daten, die weiter Eliglustat erhielten, weitere Verbesserungen während der Verlängerungsphase. Die Ergebnisse (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) nach 18 Monaten, 30 Monaten und 4,5 Jahren Behandlung mit Eliglustat sind bezüglich der folgenden Endpunkte: Absolute Änderung des Hämoglobinspiegels 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] bzw. 1,4 g/dl (1,31) [0,87 mmol/l (0,81); n = 12]; mittlere Erhöhung der Thrombozytenzahl (mm<sup>3</sup>) 58,5 % (40,57 %) [n = 39], 74,6 % (49,57 %) [n = 35] bzw. 86,8 % (54,20 %) [n = 12]; mittlere Verringerung des Milzvolumens (MN) 46,5 % (9,75 %) [n = 38], 54,2 % (9,51 %) [n = 32] bzw. 65,6 % (7,43 %) [n = 13] und mittlere Verringerung des Lebertolumens (MN) 13,7 % (10,65 %) [n = 38], 18,5 % (11,22 %) [n = 32] bzw. 23,4 % (10,59 %) [n = 13].

#### *Klinische Langzeitdaten bei therapienaiven GD1-Patienten – Studie 304*

Die Studie 304 war eine einarmige, offene, multizentrische Studie zu Eliglustat mit 26 Patienten, von denen 19 Patienten die 4-jährige Behandlung abschlossen. Bei 15 (79 %) dieser Patienten fand eine Dosisescalation bis auf 84 mg Eliglustat zweimal täglich statt; 4 Patienten (21 %) erhielten weiterhin 42 mg zweimal täglich.

In der Studie haben 18 Patienten die 8-jährige Behandlung abgeschlossen. Von diesen 18 Patienten wurde bei einem Patienten (6 %) eine weitere Dosisescalation auf 127 mg zweimal täglich durchgeführt; 14 Patienten (78 %) erhielten weiterhin 84 mg Eliglustat zweimal täglich; 3 Patienten (17 %) erhielten weiterhin 42 mg zweimal täglich. Nach 8 Jahren wurde bei 16 Patienten eine Bewertung des Wirksamkeitsendpunktes durchgeführt.

Mit Eliglustat zeigten sich über die Dauer der 8-jährigen Behandlungsphase anhaltende Verbesserungen der Organvolumina und der hämatologischen Parameter (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Veränderung vom Ausgangswert bis Jahr 8 in Studie 304**

		n	Ausgangswert (Mittelwert)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwert)	Standardabweichung
Milzvolumen (MN)		15	17,34	-67,9 %	17,11
Hämoglobinspiegel	(g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
	(mmol/l)		7,04	1,29	1,09
Lebervolumen (MN)		15	1,60	-31,0 %	13,51
Thrombozytenzahl ( $\times 10^9/l$ )		16	67,53	109,8 %	114,73

MN = Vielfaches des Normalwerts (*multiples of normal*).

*Zulassungsstudie zu Eliglustat mit GD1-Patienten, die von einer ERT umgestellt wurden – Studie 02607 (ENCORE)*

Bei der Studie 02607 handelte es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische klinische Studie zur Nichtunterlegenheit mit 159 Patienten, die stabil unter ERT waren. In der Eliglustat-Gruppe fand während des 12-monatigen primären Analysezeitraums bei 34 Patienten (32 %) eine Dosisescalation bis auf 84 mg Eliglustat zweimal täglich und bei 51 Patienten (48 %) bis auf 127 mg zweimal täglich statt, während 21 Patienten (20 %) weiterhin 42 mg zweimal täglich erhielten.

Basierend auf den aggregierten Daten aus allen in dieser Studie untersuchten Dosisgruppen und gemäß den vorab definierten Auswertungskriterien erwies sich Eliglustat bezüglich der Aufrechterhaltung eines stabilen Krankheitsverlaufs gegenüber Imiglucerase als nicht unterlegen. Nach 12-monatiger Behandlung lag der Prozentsatz der Patienten, die den kombinierten primären Endpunkt (bestehend aus allen vier in Tabelle 7 genannten Komponenten) erreicht hatten, bei 84,8 % [95 % Konfidenzintervall 76,2 %–91,3 %] in der Eliglustat-Gruppe gegenüber 93,6 % [95 % Konfidenzintervall 82,5 %–98,7 %] in der Imiglucerase-Gruppe. Von jenen Patienten, die die Stabilitätskriterien für die einzelnen Parameter nicht erfüllten, blieben 12 von 15 Eliglustat-Patienten und 3 von 3 Imiglucerase-Patienten innerhalb der Therapieziele für GD1.

Hinsichtlich der vier einzelnen Krankheitsparameter ergaben sich keine klinisch bedeutenden Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Veränderungen vom Ausgangswert bis Monat 12 (primärer Analysezeitraum) in der Studie 02607 bei GD1-Patienten, die auf Eliglustat umgestellt wurden**

		Imiglucerase (n = 47)** Mittelwert [95 % KI]	Eliglustat (n = 99) Mittelwert [95 % KI]
<b>Milzvolumen</b>			
Anteil der Patienten mit stabilem Milzvolumen <sup>*a</sup>		100 %	95,8 %
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens, MN (%) <sup>*</sup>		-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
<b>Hämoglobinspiegel</b>			
Anteil der Patienten mit stabilem Hämoglobinspiegel <sup>a</sup>		100 %	94,9 %
Absolute Veränderung des Hämoglobinspiegels	(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]
<b>Lebervolumen</b>			
Anteil der Patienten mit stabilem Lebervolumen <sup>a</sup>		93,6 %	96,0 %
Prozentuale Veränderung des Lebervolumens, MN (%)		3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
<b>Thrombozytenzahl</b>			
Anteil der Patienten mit stabiler Thrombozytenzahl <sup>a</sup>		100 %	92,9 %
Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahl (%)		2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = Vielfaches des Normalwerts (*multiples of normal*), KI = Konfidenzintervall.

\* Patienten mit vollständiger Splenektomie sind ausgeschlossen.

\*\* Alle Patienten wurden nach 52 Wochen auf Eliglustat umgestellt.

<sup>a</sup> Die Stabilitätskriterien basieren auf den Veränderungen der Werte zwischen Ausgangswert und 12 Monaten: verringerter Hämoglobinspiegel  $\leq 1,5$  g/dl (0,93 mmol/l), verringerte Thrombozytenzahl  $\leq 25$  %, erhöhtes Lebervolumen  $\leq 20$  % und erhöhtes Milzvolumen  $\leq 25$  %. Patientenzahl (n) = per Protokollpopulation.

Während der offenen Langzeitbehandlungsphase mit Eliglustat (Verlängerungsphase) blieb der Anteil der Patienten mit vollständigen Daten, die den kombinierten Endpunkt Stabilisierung der Erkrankung erfüllten, bei 84,6 % (n = 136) nach 2 Jahren, 84,4 % (n = 109) nach 3 Jahren und 91,1 % (n = 45) nach 4 Jahren. Die Mehrheit der Therapieabbrüche in der Verlängerungsphase basierte auf einem Wechsel zum kommerziell erhältlichen Arzneimittel ab dem 3. Jahr. Die einzelnen Krankheitsparameter wie Milzvolumen, Lebervolumen, Hämoglobinspiegel und Thrombozytenzahl blieben über die Dauer von 4 Jahren stabil (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Änderungen bei Patienten mit GD1 von Monat 12 (primärer Analysezeitraum) bis Monat 48 in der Langzeitbehandlungsphase mit Eliglustat in Studie 02607**

		<b>Jahr 2</b>		<b>Jahr 3</b>		<b>Jahr 4</b>	
		Imiglucerase/ Eliglustat <sup>a</sup> Mittelwert [95 % KI]	Eliglustat <sup>b</sup> Mittelwert [95 % KI]	Imiglucerase/ Eliglustat <sup>a</sup> Mittelwert [95 % KI]	Eliglustat <sup>b</sup> Mittelwert [95 % KI]	Imiglucerase/ Cerdelga <sup>a</sup> Mittelwert [95 % KI]	Eliglustat <sup>b</sup> Mittelwert [95 % KI]
Patientenzahl zu Jahresbeginn (n)		51	101	46	98	42	96
Patientenzahl am Jahresende (n)		46	98	42	96	21	44
Patientenzahl mit vorliegenden Daten (n)		39	97	16	93	3	42
<b>Milzvolumen</b>							
Anteil der Patienten mit stabilem Milzvolumen (%) <sup>*</sup>		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]
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens, MN (%) <sup>*</sup>		-3,946 [-8,80; 0,91]	-6,814 [-10,61; -3,02]	-10,267 [-20,12; -0,42]	-7,126 [-11,70; -2,55]	-27,530 [-89,28; 34,22]	-13,945 [-20,61; -7,28]
<b>Hämoglobinspiegel</b>							
Anteil der Patienten mit stabilem Hämoglobinspiegel (%)		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]
Änderung des Hämoglobinausgangsspiegels	(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]
<b>Lebervolumen</b>							
Anteil der Patienten mit stabilem Lebervolumen (%)		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]
Prozentuale Veränderung des Lebervolumens, MN (%)		0,080 [-3,02; 3,18]	2,486 [0,50; 4,47]	-4,908 [-11,53; 1,71]	3,018 [0,52; 5,52]	-14,410 [-61,25; 32,43]	-1,503 [-5,27; 2,26]
<b>Thrombozytenzahl</b>							
Anteil der Patienten mit stabiler Thrombozytenzahl (%)		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]
Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahl (%)		-0,363 [-6,60; 5,88]	2,216 [-1,31; 5,74]	0,719 [-8,20; 9,63]	5,403 [1,28; 9,52]	-0,163 [-35,97; 35,64]	7,501 [1,01; 13,99]

<b>Kombinierter Endpunkt</b>						
Patienten, die unter Eliglustat-Therapie stabil bleiben (%)	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 = Vielfaches des Normalwerts (*multiples of normal*), KI = Konfidenzintervall.

\* Ausschluss von Patienten mit kompletter Splenektomie.

<sup>a</sup> Imiglucerase/Eliglustat – ursprünglich randomisiert für Imiglucerase.

<sup>b</sup> Eliglustat – ursprünglich randomisiert für Eliglustat.

### Klinische Erfahrung bei in Bezug auf CYP2D6 PMs und URM

Die Erfahrung mit der Eliglustat-Behandlung von Patienten, die PMs oder URM sind, ist begrenzt. In den primären Analyseperioden der drei klinischen Studien wurden insgesamt 5 PMs und 5 URM mit Eliglustat behandelt. Alle PMs erhielten zweimal täglich 42 mg Eliglustat und vier von ihnen (80 %) zeigten ein angemessenes klinisches Ansprechen. Die Mehrheit der URM (80 %) erhielt eine Dosisescalation bis auf zweimal täglich 127 mg Eliglustat und alle von ihnen zeigten ein angemessenes klinisches Ansprechen. Der eine URM-Patient, der zweimal täglich 84 mg Eliglustat erhielt, zeigte kein ausreichendes Ansprechen.

Es wird erwartet, dass die voraussichtlichen Konzentrationen mit 84 mg Eliglustat einmal täglich bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 PMs sind, ähnlich sind wie die Konzentrationen mit 84 mg Eliglustat zweimal täglich bei IMs. Patienten, die URM sind, können möglicherweise keine ausreichenden Konzentrationen zum Erzielen einer therapeutischen Wirkung erreichen. Für URM können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

### Wirkungen auf die Knochenmanifestationen

In der Studie 02507 verringerte sich nach 9-monatiger Behandlung die Infiltration des Knochenmarks mit Gaucher-Zellen, bestimmt durch den *bone marrow burden score* (BMB-Score) mittels MRT in der Lendenwirbelsäule und im Oberschenkelknochen, im Mittel um 1,1 Punkte bei mit Eliglustat behandelten Patienten (n = 19) im Vergleich zu keiner Änderung bei Patienten, die Placebo erhielten (n = 20). Fünf mit Eliglustat behandelte Patienten (26 %) erreichten eine Reduktion von mindestens 2 Punkten im BMB-Score.

Nach 18- und 30-monatiger Behandlung sank der BMB-Score im Mittel um 2,2 Punkte (n = 18) bzw. um 2,7 (n = 15) bei Patienten, die ursprünglich für Eliglustat randomisiert wurden, verglichen mit einem mittleren Absinken von einem Punkt (n = 20) und 0,8 (n = 16) bei denen, die ursprünglich für Placebo randomisiert wurden.

Nach 18-monatiger Behandlung mit Eliglustat in der offenen Verlängerungsphase stieg der mittlere T-Wert (SD) der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule von –1,14 (1,0118) zu Studienbeginn (n = 34) auf –0,918 (1,1601) (n = 33) in den normalen Bereich. Nach 30-monatiger und 4,5-jähriger Behandlung stieg der T-Wert weiter auf –0,722 (1,1250) (n = 27) bzw. auf –0,533 (0,8031) (n = 9).

Die Ergebnisse der Studie 304 zeigen, dass die Verbesserung der Knochenmanifestationen im Zeitraum von mindestens 8 Jahren unter Eliglustat-Behandlung stabil blieb oder sich weiterhin verbesserte.

In der Studie 02607 blieben die T- und Z-Werte der Knochenmineraldichte BMD der Lendenwirbelsäule und des Oberschenkelknochens innerhalb des Normbereichs bei Patienten, die bis zu 4 Jahre mit Eliglustat behandelt wurden.

### Elektrokardiografische Bewertung

Bei Einzeldosen bis 675 mg wurde keine klinisch signifikante QTc-verlängernde Wirkung von Eliglustat beobachtet.

Das mittels Fridericia-Formel um die Herzfrequenz korrigierte QT-Intervall (QTcF) wurde in einer randomisierten, placebo- und aktivkontrollierten (Moxifloxacin 400 mg) Cross-over-Einzeldosis-Studie an 47 gesunden Probanden untersucht. In dieser Studie, die darauf ausgelegt war, auch geringe Effekte nachzuweisen, lag die Obergrenze des einseitigen 95%igen Konfidenzintervalls für das größte placeboadjustierte Ausgangswert-korrigierte QTcF unter 10 msec, dem Grenzwert gemäß behördlich vorgegebenen Leitlinien. Während es offenbar keinen Einfluss auf die Herzfrequenz gab, ließen sich konzentrationsbedingte Steigerungen in der placeboadjustierten Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der PR-, QRS- und QTc-Intervalle beobachten. Basierend auf einer PK/PD-Modellierung kann erwartet werden, dass Plasmakonzentrationen von Eliglustat, die 11-mal höher als die voraussichtliche  $C_{max}$  beim Menschen liegen, eine mittlere Verlängerung (Obergrenze des 95%igen Konfidenzintervalls) der PR-, QRS- und QTcF-Intervalle um 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) bzw. 12,3 (14,2) msec verursachen.

### Ältere Patienten

In die klinischen Studien wurde nur eine begrenzte Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter (n = 10) aufgenommen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Wirksamkeits- und Sicherheitsprofilen der älteren und jüngeren Patienten.

### Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis < 18 Jahre)

Die Studie EFC13738 (ELIKIDS) ist eine laufende, offene, multizentrische Phase-III-Studie mit zwei Kohorten zur Beurteilung der Sicherheit und Pharmakokinetik (PK) von Eliglustat allein (Kohorte 1) oder in Kombination mit Imiglucerase (Kohorte 2) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit GD1 und GD3. In Kohorte 1 wurden GD1- und GD3-Patienten aufgenommen, die mindestens 24 Monate lang eine ERT erhielten und vorab festgelegte therapeutische Ziele erreichten, in Bezug auf ihren Hämoglobinspiegel (Alter von 2 bis < 12 Jahre:  $\geq 11,0$  g/dl (6,827 mmol/l); Alter von 12 bis < 18 Jahren:  $\geq 11,0$  g/dl (6,827 mmol/l) bei weiblichen Patienten und  $\geq 12,0$  g/dl (7,452 mmol/l) bei männlichen Patienten), Thrombozytenzahl ( $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ) sowie auf das Milzvolumen ( $< 10,0$  MN) und das Lebervolumen ( $< 1,5$  MN), bei Abwesenheit einer Gaucher-assoziierten Lungenerkrankung, von schweren Knochenkrankungen oder persistierender Thrombozytopenie. Kohorte 2 umfasste GD1- und GD3-Patienten, die trotz einer laufenden Behandlung mit ERT  $\geq 36$  Monate mindestens eine schwere klinische Manifestation von GD aufwiesen (z. B. Lungenerkrankung, symptomatische Knochenkrankung oder persistierende Thrombozytopenie).

In Kohorte 1 (n = 46 GD1 und n = 5 GD3) waren 51 Patienten und in Kohorte 2 (n = 3 GD1 und n = 3 GD3) 6 Patienten. Die Patienten wurden entsprechend Ihrem prognostizierten CYP2D6-Phänotyp (EM, IM, PM) und der Gewichtskategorie, mit möglicher Dosiserhöhung aufgrund zunehmenden Körpergewichts, und geringerer PK-Exposition (basierend auf den Ergebnissen der PK-Analysen von Einzel- und Subgruppen) dosiert. Es wurden keine Patienten mit einem Ausgangsgewicht von unter 15 kg in die Studie aufgenommen. Während des 52-wöchigen Zeitraums wurde bei 28 Patienten (49,2 %) mindestens eine Dosiserhöhung durchgeführt.

Das in dieser Studie beobachtete Sicherheitsprofil von Eliglustat entspricht dem Sicherheitsprofil von Eliglustat bei Erwachsenen und es wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt (siehe Abschnitt 4.8).

Die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte für Kohorte 1 umfassten die Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 52 (primärer Analysezeitraum) für Hämoglobin (g/dl), Thrombozyten (%), Milzvolumen (%) und Lebervolumen (%). Die Mehrzahl der Studienpatienten (96 %) unter Eliglustat-Monotherapie behielt ihre mit Gaucher assoziierten klinischen Parameter (Tabelle 9) innerhalb der zuvor für den Studieneintritt definierten therapeutischen Ziele bei. Von den drei Patienten unter 6 Jahren, die eine



Eliglustat-Monotherapie erhielten, wechselten zwei auf Imiglucerase. Von 51 Patienten wurden 47 in Kohorte 1 52 Wochen lang mit einer Eliglustat-Monotherapie behandelt.

Bei vier Patienten (n = 2 GD1, n = 2 GD3) war aufgrund der Abnahme der mit Gaucher assoziierten klinischen Parameter eine Umstellung auf Imiglucerase erforderlich. Bei einem der 4 Patienten wurde die Studie abgebrochen und bei 3 wurde eine Rescue-Therapie eingeleitet. Darüber hinaus brach einer (GD1) der 3 Patienten, die eine Rescue-Therapie eingeleitet hatten, die Studie während des primären Analysezeitraums ab.

Von den fünf Patienten mit GD3, die eine Eliglustat-Monotherapie erhielten, brach einer die Studie aufgrund von COVID-19 ab und zwei Patienten qualifizierten sich für eine Rescue-Therapie; von den beiden Patienten, die sich für eine Rescue-Therapie qualifizierten, brach ein Patient die Studie ab und ein Patient schloss den PAP unter Rescue-Therapie ab, wie oben angegeben. Die Wirksamkeitsdaten von Eliglustat als Monotherapie bei pädiatrischen Patienten unter 6 Jahren (n = 3) und mit GD3 (n = 5) sind begrenzt; eine klinisch bedeutsame Schlussfolgerung kann nicht gezogen werden.

Der Hauptwirksamkeitsendpunkt für Patienten in Kohorte 2 war der Prozentsatz der Patienten mit einer Verbesserung der schweren Manifestation(en) nach 52 Wochen Behandlung, die den Patienten für die Aufnahme in Kohorte 2 geeignet machten. Bezüglich der Wirksamkeit der Kombinationstherapie erreichten 4 von 6 Patienten den Hauptendpunkt nicht; es kann keine Schlussfolgerung bezüglich der Anwendung der Kombinationstherapie bei Kindern und Jugendlichen gezogen werden.

**Tabelle 9: Veränderungen vom Ausgangswert bis Woche 52 (primärer Analysezeitraum) bei Patienten mit GD unter Eliglustat-Monotherapie (Kohorte 1) in Studie EFC13738**

Alter (Jahre) [n]	Gaucher-bezogene klinische Parameter	Mittelwert (SD) des Ausgangswerts	Mittelwert (SD) in Woche 52	Mittlere Veränderung (SD)
2 bis < 6 [n = 3]	Hämoglobinspiegel (g/dl)	12,25 (0,76)	11,93 (0,60)	-0,32 g/dl (0,20)
	(mmol/l)	7,61 (0,47)	7,41 (0,37)	-0,25 mmol/l (0,01)
GD1: n = 2 GD3: n = 1	Thrombozytenzahl ( $\times 10^9/l$ )	261,50 (59,33)	229,33 (90,97)	-12,19 % (26,05)
	Milzvolumen (MN)	3,84 (1,37)	5,61 (2,56)	42,12 % (16,64)
	Lebervolumen (MN)	1,22 (0,27)	1,43 (0,02)	21,23% (26,97)
6 bis < 12 [n = 15]	Hämoglobinspiegel (g/dl)	13,70 (1,17)	13,21 (1,22)	-0,49 g/dl (1,17)
	(mmol/l)	8,51 (0,73)	8,2 (0,76)	-0,3 mmol/l (0,73)
GD1: n = 14 GD3: n = 1	Thrombozytenzahl ( $\times 10^9/l$ )	216,40 (51,80)	231,73 (71,62)	7,25 % (20,50)
	Milzvolumen (MN)	3,01 (0,86)	2,93 (0,82)	0,11% (19,52)
	Lebervolumen (MN)	1,02 (0,20)	1,03 (0,16)	2,2% (13,86)
12 bis < 18 [n = 33]	Hämoglobinspiegel (g/dl)	13,75 (0,97)	13,37 (1,20)	-0,38 g/dl (1,01)
	(mmol/l)	8,54 (0,60)	8,3 (0,75)	-0,24 mmol/l (0,63)
GD1: n = 30 GD3: n = 3	Thrombozytenzahl ( $\times 10^9/l$ )	210,64 (49,73)	177,11 (50,92)	-14,36% (20,67)
	Milzvolumen (MN)	3,48 (1,78)	3,41 (1,65)	1,79% (26,11)
	Lebervolumen (MN)	0,93 (0,16)	0,92 (0,18)	-1,47 % (10,39)

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eliglustat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Morbus Gaucher vom Typ 2 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die Zeit (Medianwert) bis zum Erreichen maximaler Plasmakonzentrationen liegt zwischen 1,5 und 6 Stunden nach der Gabe, verbunden mit niedriger oraler Bioverfügbarkeit (< 5 %) aufgrund eines signifikanten First-Pass-Effektes. Eliglustat ist ein Substrat des Efflux-Transporters P-gp. Nahrung hat keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Eliglustat. Nach wiederholten Gaben von 84 mg Eliglustat zweimal täglich in Patienten, die nicht zu den langsamen Metabolisierern (Nicht-PMs) gehören und einmal täglich in langsamen Metabolisierern (PMs) wurde der *Steady State* nach 4 Tagen und mit einer höchstens 3-fachen Kumulierungsrate erreicht.

### Verteilung

Eliglustat bindet mäßig stark an menschliche Plasmaproteine (76 bis 83 %) und liegt hauptsächlich im Plasma verteilt vor. Nach einer intravenösen Gabe betrug das Verteilungsvolumen 816 l, was auf eine weitreichende Verteilung in das menschliche Gewebe schließen lässt. Präklinische Studien zeigten eine weitreichende Verteilung von Eliglustat in das Gewebe inklusive Knochenmark.

### Biotransformation

Eliglustat wird in erheblichem Umfang und mit hoher Clearance hauptsächlich über CYP2D6 und in geringerem Maße über CYP3A4 metabolisiert. Zu den primären Stoffwechselwegen von Eliglustat gehören die sequenzielle Oxidation der Octanoyl-Gruppe, gefolgt von der Oxidation der 2,3-Dihydro-1,4-Benzodioxan-Gruppe, oder auch eine Kombination beider Wege, was zu mehreren oxidierten Metaboliten führt.

### Elimination

Nach oraler Gabe wird der Großteil der Dosis über den Urin (41,8 %) und den Stuhl (51,4 %), vor allem in Form der Metaboliten, ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe betrug die Gesamtkörperclearance von Eliglustat 86 l/h. Nach wiederholten, zweimal täglich oral verabreichten Gaben von 84 mg Eliglustat liegt die Eliminationshalbwertszeit von Eliglustat bei in Bezug auf CYP2D6 intermediären (IMs) und schnellen Metabolisierern (EMs) bei etwa 4–7 Stunden und 9 Stunden bei langsamen Metabolisierern (PMs).

### Eigenschaften in spezifischen Gruppen

#### *CYP2D6-Phänotyp*

Die populationspharmakokinetische Analyse hat gezeigt, dass die auf dem Genotyp basierende Vorhersage des CYP2D6-Phänotyps der wichtigste die pharmakokinetische Variabilität beeinflussende Faktor ist. Menschen mit prognostiziertem CYP2D6-Langsam-Metabolisierer-Phänotyp (etwa 5 % bis 10 % der Bevölkerung) zeigen höhere Eliglustat-Konzentrationen als intermediäre oder schnelle CYP2D6-Metabolisierer.

#### *Geschlecht, Körpergewicht, Alter und ethnische Abstammung*

Auf Grundlage der populationspharmakokinetischen Analyse hatten Geschlecht, Körpergewicht, Alter und ethnische Abstammung keinen oder nur beschränkten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Eliglustat.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern und Jugendlichen, die mit körperlgegewichtsabhängigen Dosierungsschemata behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.2), waren die Steady-State-Expositionen ( $C_{\max}$  und AUC) vergleichbar und lagen innerhalb des bei erwachsenen Patienten beobachteten Bereichs.

### *Leberfunktionsstörung*

Auswirkungen leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörungen wurden in einer Einzeldosisstudie der Phase I beurteilt. Im Vergleich zu in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) ohne Leberfunktionsstörungen, waren nach einer Einzeldosis von 84 mg die  $C_{\max}$  und die AUC von Eliglustat jeweils 1,2-mal höher bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter Leberfunktionsstörung und 2,8- bzw. 5,2-mal höher bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung.

Man geht davon aus, dass im Vergleich zu in Bezug auf CYP2D6 EMs ohne Leberfunktionsstörungen nach wiederholten Dosen von 84 mg Eliglustat zweimal täglich bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter Leberfunktionsstörung die  $C_{\max}$  und die  $AUC_{0-12}$  2,4- bzw. 2,9-mal höher und bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 6,4- bzw. 8,9-mal höher sein werden.

Man geht davon aus, dass im Vergleich zu in Bezug auf CYP2D6 EMs ohne Leberfunktionsstörungen, die zweimal täglich 84 mg Eliglustat erhalten, bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nach wiederholten Dosen von 84 mg Eliglustat einmal täglich, die  $C_{\max}$  und die  $AUC_{0-24}$  3,1- bzw. 3,2-mal höher sein werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die *Steady-State*-PK-Exposition konnte bei in Bezug auf CYP2D6 IMs und PMs mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung aufgrund begrenzter oder nicht vorhandener Einzeldosisdaten nicht abgeschätzt werden. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung wurde bei Patienten mit einem beliebigen CYP2D6-Phänotyp nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

### *Nierenfunktionsstörung*

Die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung wurde in einer Einzeldosisstudie der Phase I beurteilt. Nach einer einzelnen Dosis von 84 mg waren die  $C_{\max}$  und die AUC von Eliglustat bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei in Bezug auf CYP2D6 EMs ohne Nierenfunktionsstörung vergleichbar.

Es standen nur begrenzt oder keine Daten von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) und von in Bezug auf CYP2D6 IMs oder PMs mit schwerer Nierenfunktionsstörung zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.2).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die hauptsächlichen Zielorgane von Eliglustat in toxikologischen Studien sind der Gastrointestinaltrakt, das lymphatische System, die Leber (nur bei Ratten) und die Reproduktionsorgane (nur bei männlichen Ratten). Die Wirkungen von Eliglustat in toxikologischen Studien erwiesen sich als reversibel und ergaben keinen Hinweis einer verzögerten oder wiederkehrenden Toxizität. Die Sicherheitsgrenzen für die Langzeitstudien an Ratten und Hunden bewegten sich im Bereich zwischen dem 8- und dem 15-Fachen, wenn die Gesamtkonzentration im Plasma herangezogen wurde, und zwischen dem 1- und 2-Fachen bei Betrachtung der Konzentration der freien Substanz im Plasma (freier Anteil).

Eliglustat zeigte keine Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) oder die Atmungsfunktionen. In präklinischen Studien wurden konzentrationsabhängige Wirkungen auf das Herz beobachtet: Hemmung von Ionenkanälen im menschlichen Herzen, darunter für Kalium, Natrium und Kalzium, bei Konzentrationen, die um das  $\geq 7$ -Fache über der voraussichtlichen  $C_{\max}$  beim Menschen lagen; Natrium-Ionenkanal-vermittelte Wirkungen in einer elektrophysiologischen *Ex-vivo*-Studie an Purkinje-Fasern von Hunden (das 2-Fache der voraussichtlichen  $C_{\max}$  der nicht proteingebundenen Substanz im Plasma beim Menschen) sowie verlängerte QRS- und PR-Intervalle in Telemetrie- und Herzleitungsstudien an betäubten Hunden, wobei die Wirkungen bei Konzentrationen sichtbar wurden, die um das 14-Fache über der voraussichtlichen  $C_{\max}$  bei Betrachtung der Plasmagesamtkonzentration beim Menschen oder um das 2-Fache über der voraussichtlichen  $C_{\max}$  bei Betrachtung der freien Substanz im menschlichen Plasma lagen.

Eliglustat erwies sich in einer Standardreihe von Genotoxizitätstests als nicht mutagen und zeigte in Standard-Langzeitstudien (*standard lifetime bioassays*) kein karzinogenes Potenzial bei Mäusen und Ratten. Die Konzentration in den Karzinogenitätsstudien lag bei Mäusen und Ratten etwa beim 4-Fachen bzw. 3-Fachen über der mittleren voraussichtlichen Plasmagesamtkonzentration beim Menschen oder weniger als dem 1-Fachen bei Betrachtung der Plasmakonzentration der freien Substanz.

Bei ausgewachsenen männlichen Ratten wurden bei systemischen, nicht toxischen Dosen keine Wirkungen auf die Spermaparameter beobachtet. Bei einer Konzentration, die über dem 10-Fachen der voraussichtlichen auf der AUC basierenden menschlichen Konzentration lag (einer systemisch toxischen Dosis), wurde eine reversible Hemmung der Spermatogenese bei Ratten beobachtet. In Studien zur wiederholten Dosierung an Ratten zeigten sich bei einer auf der AUC basierenden, um das 10-Fache erhöhten Konzentration eine Degeneration des Epithels der Samenkanälchen und eine segmentale Hypoplasie der Hoden.

Bei Ratten konnte ein Übergang von Eliglustat und dessen Metaboliten in die Plazenta gezeigt werden. Zwei und 24 Stunden nach der Dosisgabe wurden 0,034 % bzw. 0,013 % der markierten Dosis im fetalen Gewebe nachgewiesen.

Bei für die Muttertiere toxischen Dosen zeigten die Feten von Ratten eine höhere Inzidenz erweiterter Hirnventrikel, anomaler Rippen- oder Lendenwirbelzahlen sowie unzureichender Ossifikation vieler Knochen. Die embryonale und fetale Entwicklung bei Ratten und Kaninchen war bis zu einer klinisch relevanten Konzentration (basierend auf der AUC) nicht betroffen.

Eine Laktationsstudie an Ratten zeigte, dass 0,23 % der markierten Dosis innerhalb von 24 Stunden nach der Dosisgabe an die Jungtiere weitergegeben wurde, was auf eine Ausscheidung von Eliglustat und/oder dessen Metaboliten in die Milch schließen lässt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Lactose-Monohydrat  
Hypromellose 2910 (15 mPa.s)  
Glyceroldibehenat (Ph. Eur.)

#### Kapselhülle

##### *21 mg Hartkapsel*

Gelatine (E 441)  
Muscovit (E 555)  
Titandioxid (E 171)

##### *84 mg Hartkapsel*

Gelatine  
Muscovit (E 555)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Indigocarmin (E 132)

#### Drucktinte

Schellack  
Eisen(II, III)-oxid (E 172)  
Propylenglycol (E 1520)

Konzentrierte Ammoniaklösung (E 527)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Cerdelga 21 mg Hartkapsel

2 Jahre

Cerdelga 84 mg Hartkapsel

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus PETG/COC/PETG/PCTFE-Aluminium

Cerdelga 21 mg Hartkapsel

Jede Blisterpackung enthält 14 Hartkapseln.

Jede Packung enthält 56 Hartkapseln.

Packungsgröße: 56 Hartkapseln in 4 Blisterpackungen mit jeweils 14 Kapseln.

Cerdelga 84 mg Hartkapsel

Jede Blisterpackung/Karte enthält 14 Hartkapseln.

Jede Packung enthält 14, 56 oder 196 Hartkapseln.

Packungsgröße: 14 Hartkapseln in 1 Blisterpackung/Karte, 56 Hartkapseln in 4 Blisterpackungen/Karten mit jeweils 14 Kapseln oder 196 Hartkapseln in 14 Blisterpackungen/Karten mit jeweils 14 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Cerdelga 21 mg Hartkapsel

EU/1/14/974/004 56 Hartkapseln

Cerdelga 84 mg Hartkapsel

EU/1/14/974/001 56 Hartkapseln

EU/1/14/974/002 196 Hartkapseln

EU/1/14/974/003 14 Hartkapseln

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Januar 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Dezember 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

### Cerdelga 21 mg Hartkapsel

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
Frankreich

### Cerdelga 84 mg Hartkapsel

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Frankreich

Sanofi Winthrop Industrie  
1 rue de la Vierge  
Ambarès et Lagrave  
33565 Carbon Blanc cedex  
Frankreich

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**



Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

#### • **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Beginn der Vermarktung von Cerdelga in jedem der Mitgliedsstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbaren, einschließlich der Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und aller anderer Aspekte des Programms.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, spezifische Sicherheitsbedenken zu minimieren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Cerdelga vertrieben wird, alle Ärzte, die voraussichtlich Cerdelga verschreiben werden, Zugang zum Schulungsmaterial für Ärzte haben/das Schulungsmaterial für Ärzte erhalten:

##### 1. Schulungsmaterial für Ärzte:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für Ärzte
- Therapiepass

Der **Leitfaden für Ärzte** muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Cerdelga ist zur Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) indiziert. Cerdelga ist außerdem für Kinder und Jugendliche mit GD1 indiziert, mit einem Alter von 6 Jahren oder älter und einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer Enzyzersatztherapie (*enzyme replacement therapy*, ERT) stabilisiert und CYP2D6 langsame Metabolisierer (*poor metabolisers*, PMs), intermediäre Metabolisierer (*intermediate metabolisers*, IMs) oder schnelle Metabolisierer (*extensive metabolisers*, EMs) sind.
- Vor Beginn der Cerdelga-Behandlung muss bei den Patienten eine CYP2D6-Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungstyps durchgeführt werden. Cerdelga ist bei Patienten indiziert, die PMs, IMs oder EMs in Bezug auf CYP2D6 sind.
- Für erwachsene Patienten: Die empfohlene Dosis ist 84 mg Eliglustat zweimal täglich bei IMs und EMs in Bezug auf CYP2D6. Die empfohlene Dosis ist 84 mg Eliglustat einmal täglich bei PMs in Bezug auf CYP2D6.
- Für Kinder und Jugendliche: Das empfohlene Dosisregime ist bei IMs, EMs und PMs wie folgt:

Körpergewicht	CYP2D6 EMs und IMs	CYP2D6 PMs
---------------	--------------------	------------

≥ 50 kg	84 mg zweimal täglich	84 mg einmal täglich
25 bis < 50 kg	84 mg zweimal täglich	42 mg einmal täglich
15 bis < 25 kg	42 mg zweimal täglich	21 mg einmal täglich

- Patienten müssen darüber informiert werden, dass der Verzehr von Grapefruits oder Grapefruitsaft vermieden werden soll.
- Eliglustat ist kontraindiziert bei Patienten, die IMs oder EMs in Bezug auf CYP2D6 sind und einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor gleichzeitig mit einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor einnehmen. Eliglustat ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten, die PMs in Bezug auf CYP2D6 sind und einen starken CYP3A-Inhibitor einnehmen. Die Verwendung von Eliglustat unter diesen Bedingungen führt zu erheblich erhöhten Eliglustat-Plasmakonzentrationen. Das kann geringe Verlängerungen der PR-, QRS- und QTc-Intervalle verursachen.
- Die Verwendung von Eliglustat mit starken CYP3A-Induktoren verringert die Eliglustat-Konzentration erheblich, was die therapeutische Wirkung verringern kann. Daher wird eine gleichzeitige Gabe nicht empfohlen. Die Anwendung eines mäßig starken CYP3A-Inhibitors mit Eliglustat wird bei PMs nicht empfohlen.
- Eine einmal tägliche Dosis von 84 mg Eliglustat wird empfohlen, wenn gleichzeitig ein starker CYP2D6-Inhibitor bei IMs und EMs angewendet wird.
- Bei der Anwendung von mäßig starken CYP2D6-Inhibitoren bei IMs und EMs ist Vorsicht geboten. Bei der Anwendung von starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitoren bei IMs und EMs ist Vorsicht geboten. Bei der Anwendung von schwachen CYP3A-Inhibitoren bei PMs ist Vorsicht geboten.
- Cerdelga ist kontraindiziert bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit schwerer Leberfunktionsstörung. Cerdelga ist kontraindiziert bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung, die einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor einnehmen.
- Bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter Leberfunktionsstörung, die einen schwachen CYP2D6-Inhibitor oder einen starken, mäßig starken oder schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen, wird eine Dosis von 84 mg Eliglustat einmal täglich empfohlen.
- Cerdelga wird bei in Bezug auf CYP2D6 IMs oder PMs mit Leberfunktionsstörung jeden Schweregrades nicht empfohlen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Cerdelga vertrieben wird, alle Patienten/Betreuer, bei denen eine Anwendung von Cerdelga erwartet wird, Zugang zum Patientennformationmaterial haben/das Patientennformationmaterial erhalten.

## 2. Das Patienteninformationmaterial beinhaltet:

- Packungsbeilage
- Therapiepass

Der **Therapiepass** muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

Informationen für medizinisches Fachpersonal:

- Dieser Patient nimmt Eliglustat (Cerdelga) zur Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) ein.
- Eliglustat sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln eingenommen werden, die einen Einfluss auf die Leberenzyme haben könnten, die eine Rolle im Eliglustat-Stoffwechsel spielen. Darüber hinaus kann die Leber- oder Nierenfunktion des Patienten Einfluss auf den Metabolismus von Eliglustat haben.
- Die Verwendung von Eliglustat zusammen mit solchen Arzneimitteln oder bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung kann zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Eliglustat führen oder die Eliglustat-Plasmakonzentration des Patienten erhöhen.

Informationen für den Patienten/Betreuer:

- Wenden Sie sich immer an den Arzt, der Eliglustat verschrieben hat, bevor Sie mit der Einnahme anderer Arzneimittel beginnen.
  - Verzehren Sie keine Grapefruitprodukte.
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Eliglustat bei Patienten, denen Eliglustat verschrieben wurde, muss der MAH eine Subregisterstudie des Gaucher-Registers der International Collaborative Gaucher Group (ICGG) durchführen, um Sicherheitsdaten gemäß einem vereinbarten Protokoll zu sammeln.	Q3 2025

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cerdelga 21 mg Hartkapseln  
Eliglustat

#### **2. WIRKSTOFF**

Jede Kapsel enthält 21 mg Eliglustat (als Tartrat).

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapsel

56 Hartkapseln

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

#### **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/14/974/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Cerdelga 21 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cerdelga 84 mg Hartkapseln  
Eliglustat

#### **2. WIRKSTOFF**

Jede Kapsel enthält 84 mg Eliglustat (als Tartrat).

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapsel

14 Hartkapseln  
56 Hartkapseln  
196 Hartkapseln

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/14/974/001 56 Hartkapseln  
EU/1/14/974/002 196 Hartkapseln  
EU/1/14/974/003 14 Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Cerdelga 84 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ZWISCHENVERPACKUNG FÜR DIE EINZELNE BLISTERPACKUNG: SCHUTZHÜLLE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cerdelga 84 mg Hartkapseln  
Eliglustat

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 84 mg Eliglustat (als Tartrat).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

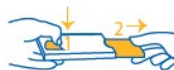
#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Hartkapseln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

Drücken Sie bei 1 und ziehen Sie gleichzeitig bei 2.



#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/14/974/001 56 Hartkapseln  
EU/1/14/974/002 196 Hartkapseln  
EU/1/14/974/003 14 Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Cerdelga 84 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b>
--

<b>BLISTERPACKUNG</b>
-----------------------

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
---

Cerdelga 21 mg Hartkapseln  
Eliglustat

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--

Sanofi B.V.

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

EXP

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Lot

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b>
--

<b>BLISTERPACKUNG / KARTE</b>
-------------------------------

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
---

Cerdelga 84 mg Hartkapseln  
Eliglustat

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--

Sanofi B.V.

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

EXP

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Lot

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Cerdelga 21 mg Hartkapseln Cerdelga 84 mg Hartkapseln Eliglustat**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Cerdelga und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?
3. Wie ist Cerdelga einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cerdelga aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Cerdelga und wofür wird es angewendet?**

Cerdelga enthält den Wirkstoff Eliglustat und wird für die Langzeitbehandlung erwachsener Patienten und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit Morbus Gaucher vom Typ 1 angewendet.

Bei der Anwendung bei Kindern ist Cerdelga für die Kinder vorgesehen, deren Erkrankung mit einer Enzyersatztherapie unter Kontrolle ist. Bevor Sie mit der Einnahme beginnen, wird Ihr Arzt mithilfe eines einfachen Labortests die Entscheidung darüber treffen, ob Cerdelga für Sie oder Ihr Kind geeignet ist.

Bei Morbus Gaucher Typ 1 handelt es sich um eine seltene Erbkrankheit, bei der eine Substanz mit dem Namen Glukozerebrosid (Glukosylzeramid) vom Körper nicht ausreichend abgebaut wird. Als Folge davon reichert sich Glukozerebrosid insbesondere in Milz, Leber und Knochen an. Diese Anreicherung verhindert ein ordnungsgemäßes Funktionieren dieser Organe. Cerdelga enthält den Wirkstoff Eliglustat, der die Bildung von Glukozerebrosid verringert und dadurch dessen Anreicherung verhindert. Dies hilft Ihren betroffenen Organen dabei, wieder besser zu arbeiten.

Die Geschwindigkeit, mit der dieses Arzneimittel abgebaut wird, ist von Mensch zu Mensch verschieden. Daher kann die im Blut vorhandene Menge des Arzneimittels je nach Patient unterschiedlich sein, was sich darauf auswirken könnte, wie ein Patient anspricht. Cerdelga ist für Patienten bestimmt, deren Körper das Arzneimittel mit normaler Geschwindigkeit (auch als intermediäre Metabolisierer und schnelle [extensive] Metabolisierer bekannt) oder mit langsamer Geschwindigkeit abbaut (auch als langsame Metabolisierer bekannt).

Bei Morbus Gaucher Typ 1 handelt es sich um eine lebenslange Erkrankung. Sie müssen dieses Arzneimittel entsprechend der Verschreibung durch Ihren Arzt dauerhaft einnehmen, um den größtmöglichen Nutzen daraus zu ziehen.

## **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cerdelga beachten?**

### **Cerdelga darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Eliglustat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Ihr Körper Arzneimittel mit normaler oder hoher Geschwindigkeit abbaut (Sie also ein sog. intermediärer (IM) oder schneller Metabolisierer (EM) sind) und Sie Arzneimittel einnehmen, die als starke oder mäßig starke CYP2D6-Hemmer bekannt sind (beispielsweise Chinidin und Terbinafin), zusammen mit starken oder mäßig starken CYP3A-Hemmern (beispielsweise Erythromycin und Itraconazol) anwenden. Die Kombination dieser Arzneimittel kann die Fähigkeit Ihres Körpers, Cerdelga abzubauen, beeinträchtigen, was zu höheren Spiegeln dieses Wirkstoffs in Ihrem Blut führen kann (für eine ausführliche Liste der Arzneimittel siehe Abschnitt „Einnahme von Cerdelga zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Ihr Körper Arzneimittel mit langsamer Geschwindigkeit abbaut (Sie ein sog. langsamer Metabolisierer (PM) sind) und Sie Arzneimittel einnehmen, die als starke CYP3A-Hemmer bekannt sind (beispielsweise Itraconazol), anwenden. Arzneimittel dieser Art beeinträchtigen die Fähigkeit Ihres Körpers, Cerdelga abzubauen, was zu höheren Spiegeln des Wirkstoffs in Ihrem Blut führen kann (für eine ausführliche Liste der Arzneimittel siehe Abschnitt „Einnahme von Cerdelga zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Ihr Körper Arzneimittel mit hoher Geschwindigkeit abbaut und Sie eine schwere Leberfunktionsstörung haben.
- wenn Ihr Körper Arzneimittel mit hoher Geschwindigkeit abbaut und Sie eine leichte oder mittelschwere Leberfunktionsstörung haben und gleichzeitig einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Hemmer einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Cerdelga einnehmen, wenn Sie:

- zurzeit mit einem der in Abschnitt „Einnahme von Cerdelga zusammen mit anderen Arzneimitteln“ genannten Arzneimittel behandelt werden oder eine solche Behandlung beginnen möchten.
- einen Herzinfarkt oder ein Herzversagen erlitten haben.
- eine langsame Herzfrequenz haben.
- einen unregelmäßigen oder abnormen Herzschlag haben, darunter auch eine Herzerkrankung mit dem Namen „Long-QT-Syndrom“.
- andere Herzprobleme haben.
- Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Behandlung eines unregelmäßigen Herzschlags), wie etwa Chinidin, Amiodaron oder Sotalol, einnehmen.
- wenn Ihr Körper Arzneimittel mit schneller Geschwindigkeit abbaut und Sie eine mittelschwere Leberfunktionsstörung haben.
- wenn Ihr Körper Arzneimittel mit normaler oder langsamer Geschwindigkeit abbaut und Sie eine Leberfunktionsstörung jeden Schweregrades haben.
- wenn Ihr Körper Arzneimittel mit normaler oder langsamer Geschwindigkeit abbaut und Sie eine Nierenfunktionsstörung haben.
- wenn Sie eine dialysepflichtige Nierenerkrankung haben.

### **Kinder und Jugendliche**

Cerdelga ist nicht zur Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 15 kg bestimmt.



### **Einnahme von Cerdelga zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

### **Arzneimittel, die nicht miteinander und nicht zusammen mit Cerdelga eingenommen werden dürfen**

Cerdelga darf nicht zusammen mit bestimmten Arten von Arzneimitteln eingenommen werden. Diese Arzneimittel können die Fähigkeit Ihres Körpers, Cerdelga abzubauen, beeinträchtigen, was zu höheren Spiegeln von Cerdelga in Ihrem Blut führen kann. Diese Arzneimittel sind bekannt als starke oder mäßig starke CYP2D6-Hemmer sowie als starke und mäßig starke CYP3A-Hemmer. Es gibt viele Arzneimittel in diesen Kategorien und je nachdem, wie Ihr Körper Cerdelga abbaut, können die Wirkungen von Mensch zu Mensch verschieden sein. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt über diese Arzneimittel, bevor Sie mit der Einnahme von Cerdelga beginnen. Ihr Arzt wird festlegen, welche Arzneimittel Sie beruhend auf der Geschwindigkeit, mit der Ihr Körper Eliglustat abbaut, anwenden können.

### **Arzneimittel, die den Spiegel von Cerdelga in Ihrem Blut erhöhen können, darunter:**

- Paroxetin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Duloxetin, Bupropion, Moclobemid – **Antidepressiva** (angewendet zur Behandlung von Depressionen)
- Dronedaron, Chinidin, Verapamil – **Antiarrhythmika** (angewendet zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen)
- Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin – **Antibiotika** (angewendet zur Behandlung von Infektionen)
- Terbinafin, Itraconazol, Fluconazol, Posaconazol, Voriconazol – **Antimykotika** (angewendet zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Mirabegron – angewendet zur Behandlung einer überaktiven Blase
- Cinacalcet – **Calcimimetikum** (angewendet bei manchen Dialysepatienten und bei bestimmten Krebsarten)
- Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir – **antiretrovirale Arzneimittel** (angewendet zur Behandlung von HIV)
- Cobicistat – zur Verbesserung der Wirkungen antiretroviraler Arzneimittel verwendet (angewendet zur Behandlung von HIV)
- Aprepitant – **Antiemetikum** (angewendet zur Verminderung des Brechreizes)
- Diltiazem – **Antihypertensivum** (angewendet zur Steigerung des Blutflusses und zur Verminderung der Herzfrequenz)
- Conivaptan – **Diuretikum** (angewendet zur Erhöhung niedriger Natriumspiegel im Blut)
- Boceprevir, Telaprevir – **antivirale Arzneimittel** (angewendet zur Behandlung von Hepatitis C)
- Imatinib – **Krebsmittel** (angewendet zur Behandlung von Krebs)
- Amlodipin, Ranolazin – angewendet zur Behandlung von Angina Pectoris (Herzschmerzen)
- Cilostazol – angewendet zur Behandlung krampfartiger Schmerzen in den Beinen beim Gehen, verursacht durch unzureichende Blutzufuhr in den Beinen
- Isoniazid – angewendet zur Behandlung von Tuberkulose
- Cimetidin, Ranitidin – **Mittel zur Hemmung der Magensäurebildung** (angewendet zur Behandlung von Verdauungsstörungen)
- Kanadische Gelbwurz (auch bekannt als *Hydrastis canadensis*) – ein Pflanzenpräparat, das ohne Rezept erhältlich ist und als verdauungsförderndes Mittel verwendet wird

### **Arzneimittel, die die Konzentration von Cerdelga in Ihrem Blut senken können:**

- Rifampicin, Rifabutin – **Antibiotika** (angewendet zur Behandlung von Infektionen)
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin – **Antiepileptika** (angewendet zur Behandlung von Epilepsie und Krampfanfällen)
- Johanniskraut (auch bekannt als *Hypericum perforatum*) – ein rezeptfreies pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von **Depressionen** und anderen Erkrankungen

**Cerdelga kann die Konzentrationen folgender Arzneimittel in Ihrem Blut erhöhen:**

- Dabigatran – **Antikoagulans** (angewendet zur Blutverdünnung)
- Phenytoin – **Antiepileptikum** (angewendet zur Behandlung von Epilepsie und Krampfanfällen)
- Nortriptylin, Amitriptylin, Imipramin, Desipramin – **Antidepressiva** (angewendet zur Behandlung von Depressionen)
- Phenothiazine – **Antipsychotika** (angewendet zur Behandlung von Schizophrenie und Psychosen)
- Digoxin – angewendet zur Behandlung von **Herzversagen und Vorhofflimmern**
- Colchicin – angewendet zur Behandlung von **Gicht**
- Metoprolol – angewendet zur **Senkung des Blutdrucks und/oder der Herzfrequenz**
- Dextromethorphan – **Hustenstiller**
- Atomoxetin – angewendet zur Behandlung der **Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)**
- Pravastatin – angewendet zur **Senkung des Cholesterins und zur Vorbeugung von Herzerkrankungen**

**Einnahme von Cerdelga zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Vermeiden Sie den Verzehr von Grapefruits oder Grapefruitsaft, da diese die Konzentration von Cerdelga in Ihrem Körper erhöhen können.

**Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es konnte gezeigt werden, dass der Wirkstoff dieses Arzneimittels bei Tieren in Spuren in die Muttermilch übergeht. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel sollten Sie nicht stillen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie stillen.

Bei normalen Dosierungen sind keine Wirkungen auf die Fruchtbarkeit bekannt.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cerdelga kann bei Patienten, die nach der Anwendung unter Schwindel leiden, einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

**Cerdelga enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

**3. Wie ist Cerdelga einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Cerdelga ist in zwei unterschiedlichen Stärken verfügbar. Hartkapseln mit 84 mg Eliglustat sind blaugrün und weiß und Hartkapseln mit 21 mg Eliglustat sind komplett weiß. Wenn Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind geben, vergewissern Sie sich bitte, dass es die richtige Dosis einnimmt.

Cerdelga ist zur oralen Einnahme bei Kindern, die eine Kapsel als Ganzes schlucken können, bestimmt.

Cerdelga-Hartkapseln sollten als Ganzes zusammen mit Wasser jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Die Kapsel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Bei einer zweimal täglichen Dosierung sollte eine Kapsel morgens und eine Kapsel abends eingenommen werden.

Die Hartkapsel darf vor dem Schlucken nicht geöffnet, zerstoßen, aufgelöst oder zerkaut werden. Wenn Sie die Kapsel nicht als Ganzes schlucken können, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Das Mischen des Kapselinhalts (Eliglustat-Pulver) mit Nahrungsmitteln oder Getränken wurde nicht untersucht.

### **Empfohlene Dosierung für Erwachsene**

Wenn Sie ein intermediärer oder schneller Metabolisierer sind

Nehmen Sie zweimal täglich eine 84-mg-Kapsel als Ganzes zusammen mit Wasser ein. Die Kapsel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nehmen Sie eine Kapsel morgens und eine Kapsel abends ein.

Wenn Sie ein langsamer Metabolisierer sind

Nehmen Sie einmal täglich eine 84-mg-Kapsel als Ganzes zusammen mit Wasser ein. Die Kapsel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nehmen Sie eine Kapsel jeden Tag zu derselben Uhrzeit ein.

### **Empfohlene Dosierung für Kinder und Jugendliche**

Die Menge dieses Arzneimittels, die Ihr Kind einnimmt, ist abhängig vom Körpergewicht und wie schnell es das Arzneimittel abbaut. Ihr Arzt wird dies vor Beginn der Behandlung bestimmen.

<b>Körpergewicht</b>	<b>Wenn Ihr Kind ein intermediärer oder schneller Metabolisierer ist</b>	<b>Wenn Ihr Kind ein langsamer Metabolisierer ist</b>
50 kg oder mehr	Eine 84 mg (blaugrün und weiße) Kapsel zweimal täglich	Eine 84 mg (blaugrün und weiße) Kapsel einmal täglich
25 kg bis unter 50 kg	Eine 84 mg (blaugrün und weiße) Kapsel zweimal täglich	Zwei 21 mg (weiße) Kapseln einmal täglich
15 kg bis unter 25 kg	Zwei 21 mg (weiße) Kapseln zweimal täglich	Eine 21 mg (weiße) Kapsel einmal täglich

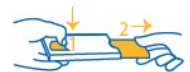
Nehmen Sie Cerdelga so lange jeden Tag ein, wie Ihr Arzt es Ihnen verordnet.

### **Wie entnimmt man die 21-mg-Hartkapsel?**

Brechen Sie die Folie, die die Kapsel bedeckt, mit Daumen oder Zeigefinger auf und drücken Sie die Kapsel heraus.

### **Wie zieht man die Blisterpackung/Karte der 84-mg-Hartkapsel aus der Schutzhülle?**

Um die Schutzhülle zu öffnen, drücken Sie mit Ihrem Daumen und einem Finger auf ein Ende der Schutzhülle (1) und ziehen Sie die Blisterpackung/Karte gleichzeitig vorsichtig heraus (2).



### **Wenn Sie eine größere Menge von Cerdelga eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Kapseln als verordnet eingenommen haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Es können Schwindelgefühle auftreten, begleitet von Gleichgewichtsstörungen, langsamer Herzfrequenz, Übelkeit, Erbrechen und Benommenheit.

### **Wenn Sie die Einnahme von Cerdelga vergessen haben**

Nehmen Sie die nächste Kapsel zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Cerdelga abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Cerdelga nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt darüber zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Geschmacksveränderungen (Dysgeusie)
- Herzklopfen
- Rachenreizung
- Husten
- Sodbrennen (Dyspepsie)
- Magenschmerzen (Schmerzen im Oberbauch)
- Durchfall
- Übelkeit
- Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Säurereflux (gastroösophageale Refluxerkrankung)
- Blähungen
- Entzündung der Magenschleimhaut (Gastritis)
- Schluckbeschwerden (Dysphagie)
- Erbrechen
- Trockener Mund
- Blähungen (Flatulenz)
- Trockene Haut
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Arm-, Bein- oder Rückenschmerzen
- Müdigkeit (Erschöpfung)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Cerdelga aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Schutzhülle nach „verwendbar bis“ und der Blisterpackung/Karte nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Cerdelga enthält**

Der Wirkstoff ist Eliglustat (als Tartrat).

#### Cerdelga 21 mg Hartkapseln

Jede Kapsel enthält 21 mg Eliglustat.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- In der Kapsel: Mikrokristalline Cellulose (E 460), Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 unter „Cerdelga enthält Lactose“), Hypromellose und Glyceroldibehenat (Ph. Eur.).
- In der Kapselhülle: Gelatine (E 441), Muscovit (E 555), Titandioxid (E 171).
- In der Drucktinte: Schellack, Eisen(II, III)-oxid (E 172), Propylenglycol (E 1520) und konzentrierte Ammoniaklösung (E 527).

#### Cerdelga 84 mg Hartkapseln

Jede Kapsel enthält 84 mg Eliglustat.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- In der Kapsel: Mikrokristalline Cellulose (E 460), Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 unter „Cerdelga enthält Lactose“), Hypromellose und Glyceroldibehenat (Ph. Eur.).
- In der Kapselhülle: Gelatine (E 441), Muscovit (E 555), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172) und Indigocarmin (E 132).
- In der Drucktinte: Schellack, Eisen(II, III)-oxid (E 172), Propylenglycol (E 1520) und konzentrierte Ammoniaklösung (E 527).

### **Wie Cerdelga aussieht und Inhalt der Packung**

#### Cerdelga 21 mg Hartkapsel

Die Cerdelga-21-mg-Kapseln haben ein perlmuttweißes, undurchsichtiges Oberteil und ein perlmuttweißes, undurchsichtiges Unterteil mit dem schwarzen Aufdruck „GZ04“ auf der Kapsel.

Packungsgröße: 56 Hartkapseln in 4 Blisterpackungen mit je 14 Hartkapseln.

#### Cerdelga 84 mg Hartkapsel

Die Cerdelga-84-mg-Kapseln haben ein perlblaugrünes, undurchsichtiges Oberteil und ein perlmuttweißes, undurchsichtiges Unterteil mit dem schwarzen Aufdruck „GZ02“ auf der Kapsel.

Packungsgrößen: 14 Hartkapseln in 1 Blisterpackung/Karte, 56 Hartkapseln in 4 Blisterpackungen/Karten mit je 14 Kapseln oder 196 Hartkapseln in 14 Blisterpackungen/Karten mit je 14 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Niederlande

**Hersteller**

Cerdelga 21 mg Hartkapsel  
Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
Frankreich

Cerdelga 84 mg Hartkapsel  
Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Frankreich

Sanofi Winthrop Industrie  
1 rue de la Vierge  
Ambares et Lagrave  
33565 Carbon Blanc cedex  
Frankreich

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Česká republika**  
Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Malta**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tlf.: +45 45 16 70 00

**Nederland**  
Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536 389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: + 43 1 80 185 – 0

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.