

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cerdelga 21 mg harde capsules

Cerdelga 84 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cerdelga 21 mg harde capsule

Elke capsule bevat 21 mg eliglustat (als tartraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke capsule bevat 27 mg lactose (als monohydraat).

Cerdelga 84 mg harde capsule

Elke capsule bevat 84,4 mg eliglustat (als tartraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule bevat 106 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Cerdelga 21 mg harde capsule

Capsule met een parelwitte opake dop en een parel opaak lichaam met 'GZ04' in zwart op de capsule gedrukt. De grootte van de capsule is 'maat 4' (afmetingen 14 x 5 mm).

Cerdelga 84 mg harde capsule

Capsule met parelblauwgroene opake dop en een parelwit opaak lichaam met "GZ02" in het zwart gedrukt op het lichaam van de capsule. De grootte van de capsule is 'maat 2' (afmetingen 18 x 6,4 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Cerdelga is geïndiceerd voor de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 (Gaucher disease type 1, GD1) die CYP2D6 trage metaboliseerders (poor metabolisers, PMs), intermediaire metaboliseerders (intermediate metabolisers, IMs) of extensieve metaboliseerders (extensive metabolisers, EMs) zijn.

Pediatrische populatie (van 6 tot < 18 jaar oud) met een gewicht \geq 15 kg

Cerdelga is geïndiceerd voor pediatrische patiënten met GD1 van 6 jaar en ouder met een minimaal lichaamsgewicht van 15 kg, die stabiel zijn op enzymvervangings therapie (ERT) en die CYP2D6 PMs, IMs of EMs zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Cerdelga moet worden opgestart door en onder toezicht staan van een arts die ervaren is in de behandeling van de ziekte van Gaucher.

Selectie van patiënten

Voorafgaand aan de start van de behandeling met Cerdelga moeten patiënten worden gegenotypeerd voor CYP2D6 om de CYP2D6-metabolisatiestatus te bepalen.

Eliglustat mag niet worden gebruikt bij patiënten die CYP2D6 ultrasnelle metaboliseerders (URMs) of onbepaalde metaboliseerders zijn (zie rubriek 4.4).

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis bedraagt 84 mg eliglustat tweemaal daags voor CYP2D6 IMs en EMs. De aanbevolen dosis bedraagt 84 mg eliglustat eenmaal daags voor CYP2D6 PMs.

Pediatrische populatie (van 6 tot < 18 jaar) met een gewicht \geq 15 kg

Tabel 1: Pediatrische populatie (van 6 tot < 18 jaar) met een gewicht \geq 15 kg

Gewicht	CYP2D6 EMs en IMs	CYP2D6 PMs
\geq 50 kg	84 mg tweemaal daags	84 mg eenmaal daags
25 tot < 50 kg	84 mg tweemaal daags	42 mg eenmaal daags
15 tot < 25 kg	42 mg tweemaal daags	21 mg eenmaal daags

Cerdelga moet oraal (via de mond) worden ingenomen door kinderen die de capsules in zijn geheel kunnen doorslikken.

Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist, moet op het volgende geplande tijdstip de voorgeschreven dosis worden ingenomen: de volgende dosis mag niet worden verdubbeld.

Ouderen

Er is beperkte ervaring met de behandeling van ouderen met eliglustat. Gegevens geven aan dat er geen dosisaanpassing nodig wordt geacht (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Tabel 2: Patiënten met een leverfunctiestoornis

CYP2D6-metabolisatietype	Leverfunctiestoornis	Remmers	Dosisaanpassing
EM	Licht (Child-Pugh klasse A)	Eliglustat alleen	Geen dosisaanpassing vereist
	Matig (Child-Pugh	Eliglustat alleen	Niet aanbevolen

CYP2D6-metabolisatietype	Leverfunctiestoornis	Remmers	Dosisaanpassing
	klasse B)		(Zie rubriek 5.2)
	Ernstig (Child-Pugh-klasse C)	Eliglustat alleen Eliglustat + elke CYP-remmer	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 5.2)
	Licht (Child-Pugh klasse A) of matig (Child-Pugh klasse B)	Eliglustat + sterke of matige CYP2D6-remmer	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 5.2)
	Licht (Child-Pugh klasse A)	Eliglustat + zwakke CYP2D6-remmer; of sterke, matige of zwakke remmer CYP3A	Eenmaal daagse dosis moet worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.2)
IM of PM	Elke	N.v.t.	Niet aanbevolen (Zie rubriek 5.2)

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Tabel 3: Patiënten met een nierfunctiestoornis

CYP2D6-metabolisatietype	Nierfunctiestoornis	Dosisaanpassing
EM	Licht, matig of ernstig	Geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 4.4 en 5.2)
	Terminale nierziekte (end stage renal disease, ESRD)	Niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2)
IM of PM	Lichte, matige of ernstige ESRD	Niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2)

Pediatrische patiënten (< 6 jaar) met een gewicht < 15 kg

De veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van eliglustat zijn beperkt bij pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar. Er zijn geen gegevens die het gebruik van eliglustat bij kinderen van minder dan 15 kg ondersteunen. De huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Cerdelga moet oraal worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt, bij voorkeur met wat water, en mogen niet worden geplet of opgelost.

De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Vermijd het eten van grapefruit/pompelmoes of het drinken van grapefruit-/pompelmoessap (zie rubriek 4.5).

Het mengen van de inhoud van de capsule (eliglustatpoeder) in voedsel of dranken is niet onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Cerdelga is gecontra-indiceerd bij patiënten die CYP2D6 IMs of EMs zijn die een krachtige of matige CYP2D6-remmer innemen samen met een krachtige of matige CYP3A-remmer en patiënten die CYP2D6 PMs zijn die een krachtige CYP3A-remmer innemen (zie rubriek 4.5).

Cerdelga is gecontra-indiceerd bij CYP2D6 EMs met ernstige leverfunctiestoornis en bij CYP2D6 EMs met lichte of matige leverfunctiestoornis die een krachtige of matige CYP2D6-remmer gebruiken (zie rubriek 4.2 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen

Het gebruik van eliglustat bij patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen werd niet bestudeerd tijdens klinische onderzoeken. Omdat eliglustat naar verwachting lichte stijgingen van de ECG-intervallen zal veroorzaken bij aanzienlijk verhoogde plasmaconcentraties, moet het gebruik van eliglustat worden vermeden bij patiënten met een hartziekte (congestief hartfalen, recent acuut myocardinfarct, bradycardie, hartblok, ventriculaire aritmie), lang QT-syndroom, en in combinatie met anti-aritmica van klasse IA (bijv. kinidine) en klasse III (bijv. amiodaron, sotalol).

Patiënten met leverfunctiestoornis en gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van eliglustat met CYP2D6- of CYP3A4-remmers door CYP2D6 EMs met lichte leverfunctiestoornis kan leiden tot een verdere verhoging van de concentraties eliglustat in het plasma, waarbij de mate van het effect afhangt van het enzym dat wordt geremd en de kracht van de remmer. Bij CYP2D6 EMs met lichte leverfunctiestoornis die een zwakke CYP2D6-remmer of een krachtige, matige of zwakke CYP3A-remmer gebruiken, wordt een eenmaaldaagse dosis aanbevolen (bijv. bij gebruik van een dosis van 84 mg eliglustat tweemaal daags aanpassen naar 84 mg eliglustat eenmaal daags) (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Geen of beperkte gegevens zijn beschikbaar voor CYP2D6 EMs, IMs of PMs met ESRD, en voor CYP2D6 IMs of PMs met lichte, matige, of ernstige nierfunctiestoornis; het gebruik van eliglustat wordt bij deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Controle van de klinische respons

Bij enkele nog niet eerder behandelde patiënten werd minder dan 20% afname van miltvolume gezien (suboptimaal resultaat) na 9 maanden behandeling (zie rubriek 5.1). Voor deze patiënten moet controle op verdere verbetering of een alternatieve behandeling worden overwogen.

Bij patiënten met stabiele ziekte die overgaan van enzymvervangende therapie naar eliglustat, moet de voortgang van de ziekte worden gecontroleerd (bijvoorbeeld na 6 maanden, gevolgd door regelmatige controle) op alle ziektekenmerken die er zijn, om de stabiliteit van de ziekte te evalueren. Herstel van enzymvervangende therapie of een alternatieve behandeling moet worden overwogen bij individuele patiënten die een suboptimale respons vertonen.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Eliglustat wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2D6 en in mindere mate door CYP3A4. Een gelijktijdige toediening van stoffen die invloed hebben op de werking van CYP2D6 of CYP3A4 kan de eliglustat plasmaconcentratie wijzigen. Eliglustat is een remmer van P-gp en CYP2D6 *in vitro*; een gelijktijdige toediening van eliglustat met P-gp- of CYP2D6-substraten kan de concentratie van deze stoffen in plasma verhogen.

De lijst met stoffen zoals genoemd in rubriek 4.5 is geen volledige lijst en de voorschrijver wordt daarom geadviseerd om de SPC van alle overige voorgeschreven medicatie te raadplegen op mogelijke geneesmiddelinteracties met eliglustat.

Stoffen die de blootstelling aan eliglustat kunnen verhogen

Cerdelga is gecontra-indiceerd bij patiënten die CYP2D6 IMs of EMs zijn en een krachtige of matige CYP2D6-remmer nemen samen met een krachtige of matige CYP3A-remmer en bij patiënten die CYP2D6 PMs zijn en een krachtige CYP3A-remmer innemen (zie rubriek 4.3). Het gebruik van eliglustat onder deze omstandigheden leidt tot aanzienlijk hogere concentraties eliglustat in plasma.

CYP2D6-remmers bij IMs en EMs

Na herhaalde doses eliglustat van 84 mg tweemaal daags bij niet-PMs leidde de gelijktijdige toediening met herhaalde doses paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, 30 mg eenmaal daags tot een toename van respectievelijk 7,3 en 8,9 maal van de C_{\max} en AUC_{0-12} van eliglustat. Eenmaaldaagse toediening van eliglustat voor EMs en IMs wordt aanbevolen wanneer een sterke CYP2D6-remmer (bijv. paroxetine, fluoxetine, kinidine, bupropion) gelijktijdig wordt gebruikt bij IMs en EMs.

Bij een dosis eliglustat van 84 mg tweemaal daags in niet-PMs wordt verwacht dat een gelijktijdig gebruik van matige CYP2D6-remmers (bijv. duloxetine, terbinafine, moclobemide, mirabegron, cinacalcet, dronedaron) de blootstelling aan eliglustat ongeveer tot 4 maal zal verhogen. Voorzichtigheid is geboden met matige CYP2D6-remmers bij IMs en EMs.

CYP2D6-remmers bij EMs met lichte of matige leverfunctiestoornis:

Zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4.

CYP2D6-remmers bij EMs met ernstige leverfunctiestoornis:

Zie rubriek 4.2 en 4.3.

CYP3A-remmers bij IMs en EMs

Na herhaalde doses eliglustat van 84 mg tweemaal daags bij niet-PMs leidde een gelijktijdige toediening van herhaalde doses ketoconazol, een krachtige CYP3A-remmer, van 400 mg eenmaal daags tot een toename van de C_{\max} en AUC_{0-12} van eliglustat met respectievelijk 3,8 en 4,3 maal. Vergelijkbare effecten zijn te verwachten voor andere krachtige CYP3A-remmers (bijv. claritromycine, ketoconazol, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromycine, conivaptan, boceprevir). Voorzichtigheid is geboden met krachtige CYP3A-remmers bij IMs en EMs.

Bij een dosis eliglustat van 84 mg tweemaal daags bij niet-PMs wordt verwacht dat een gelijktijdig gebruik van matige CYP3A-remmers (bijv. erytromycine, ciprofloxacine, fluconazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidine) de blootstelling aan eliglustat ongeveer tot 3 maal zal verhogen. Voorzichtigheid is geboden met matige CYP3A-remmers bij IMs en EMs.

CYP3A-remmers bij EMs met lichte leverfunctiestoornis:

Zie rubriek 4.2 en 4.4.

CYP3A-remmers bij EMs met matige of ernstige leverfunctiestoornis:

Zie rubriek 4.2 en 4.3.

CYP3A-remmers bij PMs:

Bij een dosis eliglustat van 84 mg eenmaal daags bij PMs wordt verwacht dat een gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A-remmers (bijv. ketoconazol, claritromycine, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromycine, conivaptan, boceprevir) de C_{\max} en de AUC_{0-24} van eliglustat 4,3 en 6,2 maal zou verhogen. Het gebruik van krachtige CYP3A-remmers is gecontra-indiceerd bij PMs.

Bij een dosis eliglustat van 84 mg eenmaal daags bij PMs wordt verwacht dat een gelijktijdig gebruik van matige CYP3A-remmers (bijv. erytromycine, ciprofloxacin, fluconazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidine) de C_{\max} en de AUC_{0-24} van eliglustat respectievelijk 2,4 en 3,0 maal zou verhogen. Het gebruik van matige CYP3A-remmers samen met eliglustat wordt niet aangeraden bij PMs.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van zwakke CYP3A-remmers (bijv. amlodipine, cilostazol, fluvoxamine, goldenseal, isoniazide, ranitidine, ranolazine) bij PMs.

Gelijktijdig gebruik van CYP2D6- en CYP3A-remmers

Bij IMs en EMs:

Bij een dosis eliglustat van 84 mg tweemaal daags bij niet-PMs wordt verwacht dat een gelijktijdig gebruik van krachtige of matige CYP2D6-remmers met krachtige of matige CYP3A-remmers de C_{\max} en de AUC_{0-12} van eliglustat respectievelijk tot 17 en 25 maal zou verhogen. Het gebruik van een krachtige of een matige CYP2D6-remmer samen met een krachtige of een matige CYP3A-remmer is gecontra-indiceerd bij IMs en EMs.

Producten met grapefruit/pompelmoes bevatten één of meerdere bestanddelen die CYP3A remmen en de concentraties eliglustat in plasma kunnen verhogen. Vermijd het eten van grapefruit/pompelmoes of het drinken van grapefruitsap/pompelmoessap.

Stoffen die de blootstelling aan eliglustat kunnen verlagen

Krachtige CYP3A-inductoren

Na herhaalde doses eliglustat van 127 mg tweemaal daags bij niet-PMs leidde de gelijktijdige toediening van herhaalde doses rifampicine (een krachtige inductor van CYP3A en de effluxtransporter P-gp) van 600 mg eenmaal daags tot een daling van de blootstelling aan eliglustat met ongeveer 85%. Na herhaalde doses eliglustat van 84 mg tweemaal daags bij PMs leidde de gelijktijdige toediening van herhaalde doses rifampicine van 600 mg eenmaal daags tot een verlaging van de blootstelling aan eliglustat van ongeveer 95%. Het gebruik van een krachtige CYP3A-inductor (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine en sint-janskruid) met eliglustat wordt niet aangeraden bij IMs, EMs en PMs.

Stoffen waarvan de blootstelling door eliglustat verhoogd kan worden

P-gp-substraten

Na een enkelvoudige dosis van 0,25 mg digoxine, een P-gp-substraat, leidde de gelijktijdige toediening van doses eliglustat van 127 mg tweemaal daags tot een verhoging van respectievelijk 1,7 en 1,5 maal van de C_{\max} en AUC_{last} van digoxine. Het kan nodig zijn om de doses van stoffen die P-gp-substraten zijn (bijv. digoxine, colchicine, dabigatran, fenytoïne, pravastatine) te verlagen.

CYP2D6-substraten

Na een enkelvoudige dosis van 50 mg metoprolol, een CYP2D6-substraat, leidde de gelijktijdige toediening van herhaalde doses eliglustat van 127 mg tweemaal daags tot een verhoging van respectievelijk 1,5 en 2,1 maal van de C_{\max} en AUC van metoprolol. Het kan nodig zijn om de doses van geneesmiddelen die CYP2D6-substraten zijn te verlagen. Deze omvatten bepaalde antidepressiva (tricyclische antidepressiva, bijv. nortriptyline, amitriptyline, imipramine en desipramine), fenothiazines, dextromethorfan en atomoxetine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van eliglustat bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Cerdelga te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eliglustat/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat eliglustat in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/kinderen tot 1 jaar kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Cerdelga moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er werden effecten op de testes en een omkeerbare remming van de spermatogenese waargenomen bij ratten (zie rubriek 5.3). De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cerdelga kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen bij patiënten die duizeligheid ervaren na toediening ervan.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerking van eliglustat is dyspepsie, gemeld bij ongeveer 6% van de gepoolde volwassen patiënten in de klinische studies en bij 10,5% (voor beide cohorten) van de pediatrie patiënten uit het ELIKIDS-onderzoek. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van eliglustat bij pediatrie patiënten waargenomen in klinische ontwikkelingssetting consistent met het vastgestelde veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$)). Bijwerkingen uit gegevens van klinische langetermijnstudies die werden gemeld bij op zijn minst 4 patiënten worden weergegeven in tabel 4. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4: Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*, duizeligheid*, dysgeusie
Hartaandoeningen	Palpaties
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Keelirritatie, hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	Dyspepsie, pijn in de bovenbuik*, diarree*, nausea, constipatie, buikpijn*, gastro-oesofageale refluxziekte, abdominale

	distensie*, gastritis, dysfagie, braken*, droge mond, winderigheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Droge huid, urticaria*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, pijn in de uiterste ledematen*, rugpijn*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid

* De incidentie van de bijwerking was hetzelfde of hoger met placebo vergeleken met eliglustat in het placebogecontroleerde hoofdonderzoek.

Pediatrische patiënten

In het ELIKIDS pediatrische onderzoek cohort 1 (eliglustat monotherapie) waren de meest voorkomende bijwerkingen dyspepsie (9,8%) en droge huid (3,6%). In cohort 2 (combinatietherapie met eliglustat/imiglucerase) waren de meest voorkomende bijwerkingen hoofdpijn, dyspepsie, gastritis en vermoeidheid (elk ervaren door 16,7% (1/6) van de patiënten). Van de 57 ingeschreven patiënten ondervonden 53 (93%, 48/51 in cohort 1) ten minste één tijdens de behandeling optredende bijwerking (treatment-emergent adverse event, TEAE) zonder betekenisvol verschil per leeftijdsgroep, geslacht of GD-type. Geen van de patiënten heeft de behandeling permanent stopgezet vanwege TEAE.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

De hoogste concentratie van eliglustat in plasma werd tot dusver waargenomen in een fase 1-dosisescalatieonderzoek met één enkele dosis bij gezonde proefpersonen, bij een proefpersoon die een dosis nam die overeenkwam met ongeveer 21 maal de aanbevolen dosis voor GD1-patiënten. Op het moment van de hoogste plasmaconcentratie (59 maal hoger dan de normale therapeutische toestand) ervoer de proefpersoon duizeligheid met als symptomen verstoord evenwicht, hypotensie, bradycardie, misselijkheid en braken.

Bij een acute overdosis moet de patiënt nauwlettend in de gaten worden gehouden en een symptomatische behandeling en ondersteunende zorg krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, verscheidene producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, ATC-code: A16AX10.

Werkinsmechanisme

Eliglustat is een krachtige en specifieke remmer van glucosylceramidesynthase en fungeert als substraatreductietherapie (SRT) voor GD1. Met behulp van SRT moet de synthesesnelheid van het belangrijke substraat glucosylceramide (GL-1) worden verlaagd zodat die overeenstemt met de verstoorde katabolismesnelheid bij patiënten met GD1. Daardoor wordt voorkomen dat glucosylceramide zich ophoopt en worden klinische verschijnselen verlicht.

Farmacodynamische effecten

In klinische onderzoeken bij behandelingsnaïeve GD1-patiënten waren de GL-1-niveaus in plasma bij de meeste patiënten verhoogd en daalden deze na behandeling met eliglustat. In een ander klinisch onderzoek bij GD1-patiënten die een stabiele enzymvervangende therapie (enzyme replacement therapy, ERT) kregen (d.w.z. dat ze de therapeutische doelen met ERT al bereikt hadden voordat behandeling met eliglustat werd opgestart), waren de GL-1-niveaus in plasma bij de meeste patiënten normaal, waarna ze daalden na behandeling met eliglustat.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De aanbevolen doseringsschema's (zie rubriek 4.2) zijn gebaseerd op modellering, ofwel aan de hand van de PK/PD gegevens uit de dosistitratieschema's die in de klinische onderzoeken bij IMs en EMs werden gebruikt, ofwel aan de hand van fysiologisch gebaseerde PK gegevens bij PMs.

Hoofdonderzoek naar eliglustat bij behandelingsnaïeve GD1-patiënten – onderzoek 02507 (ENGAGE)

Onderzoek 02507 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter klinisch onderzoek bij 40 patiënten met GD1. In de eliglustat -groep kregen 3 (15%) patiënten een startdosis van 42 mg eliglustat tweemaal daags tijdens de 9 maanden durende primaire analyseperiode en 17 (85%) patiënten kregen een dosisesescalatie tot 84 mg tweemaal daags op basis van de dalconcentratie in plasma.

Tabel 5: Verandering vanaf baseline tot maand 9 (primaire analyseperiode) bij behandelingsnaïeve patiënten met GD1 die met eliglustat werden behandeld in onderzoek 02507

		Placebo* (n=20) ^a	Eliglustat (n=20) ^a	Vershil (Eliglustat – placebo) [95% BI]	p-waarde ^b
Procentuele verandering in miltvolume MN (%) (primair eindpunt)		2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
Absolute verandering in hemoglobinegehalte (secundair eindpunt)	(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]	
Procentuele verandering in levervolume MN (%) (secundair eindpunt)		1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Procentuele verandering in aantal bloedplaatjes (%) (secundair eindpunt)		-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001

MN = Multiples of Normal, BI = Betrouwbaarheidsinterval

^a Bij baseline bedroegen de gemiddelde miltvolumes respectievelijk 12,5 en 13,9 MN in de placebo- en de eliglustat-groep, en de gemiddelde levervolumes waren 1,4 MN voor beide groepen. De gemiddelde hemoglobinegehalten bedroegen respectievelijk 12,8 g/dl (7,954 mmol/l) en 12,1 g/dl (7,51 mmol/l), en het aantal bloedplaatjes was respectievelijk 78,5 en 75,1 x 10⁹/l.

^b Schattingen en p-waarden zijn gebaseerd op een ANCOVA-model

* Alle patiënten gingen over op een eliglustat-behandeling na maand 9.

Tijdens de open-label lange-termijn behandelingsperiode (verlengingsfase) vertoonden alle patiënten met volledige gegevens die eliglustat bleven krijgen verdere verbeteringen gedurende de verlengingsfase. De resultaten (verandering ten opzichte van baseline) na 18 maanden, 30 maanden en

4,5 jaar blootstelling aan eliglustat voor wat betreft de volgende eindpunten waren: absolute verandering in hemoglobinegehalte 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], en 1,4 g/dl (1,31) [0,87 mmol/l (0,81); n=12]; gemiddelde stijging in aantal bloedplaatjes (mm³) 58,5% (40,57%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35], en 86,8% (54,20%) [n=12]; gemiddelde miltvolumereductie (MN) 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32], en 65,6% (7,43%) [n=13]; en gemiddelde levervolumereductie (MN) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32], en 23,4% (10,59%) [n=13].

Klinische uitkomsten op lange termijn bij behandelingsnaïeve GDI-patiënten – onderzoek 304

Onderzoek 304 was een open-label, multicenter onderzoek zonder controlegroep naar eliglustat bij 26 patiënten, waarvan negentien patiënten een behandeling van 4 jaar voltooiden. Van deze patiënten kregen 15 (79%) een dosisescalatie naar 84 mg eliglustat tweemaal daags; 4 (21%) patiënten gingen door met 42 mg tweemaal daags.

In het onderzoek voltooiden 18 patiënten de behandeling van 8 jaar. Van deze 18 patiënten kreeg er één (6%) verdere dosisverhogingen tot 127 mg tweemaal daags. Veertien (78%) werden verder behandeld met 84 mg eliglustat tweemaal daags. Drie (17%) patiënten werden verder behandeld met 42 mg eliglustat tweemaal daags. In jaar 8 hadden 16 patiënten een evaluatie van het doeltreffendheidseindpunt.

Eliglustat toonde aanhoudende verbeteringen voor wat betreft orgaanvolume en hematologische parameters over de gehele behandelingsperiode van 8 jaar (zie tabel 6).

Tabel 6: Verandering vanaf baseline tot jaar 8 in onderzoek 304

		N	Baselinewaarde (gemiddeld)	Verandering vanaf baseline (gemiddeld)	Standaardafwijking
Miltvolume (MN)		15	17,34	-67,9%	17,11
Hemoglobinegehalte	(g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
	(mmol/l)		7,04	1,29	1,09
Levervolume (MN)		15	1,60	-31,0%	13,51
Aantal bloedplaatjes (x10 ⁹ /l)		16	67,53	109,8%	114,73

MN = Multiples of Normal

Hoofdonderzoek naar eliglustat bij GDI-patiënten die zijn overgeschakeld van ERT– Onderzoek 02607 (ENCORE)

Onderzoek 02607 was een gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd, non-inferioriteits-, multicenter klinisch onderzoek bij 159 patiënten die eerder gestabiliseerd waren met ERT. In de eliglustat-groep kregen 34 (32%) patiënten een dosisescalatie tot 84 mg eliglustat tweemaal daags en 51 (48%) tot 127 mg tweemaal daags tijdens de 12 maanden durende primaire analyseperiode, 21 (20%) patiënten gingen door met 42 mg tweemaal daags.

Op basis van de geaggregeerde gegevens van alle doses die in dit onderzoek zijn getest, bleek dat eliglustat voldeed aan de criteria zoals vastgesteld voor dit onderzoek en daarmee non-inferieur was aan imiglucerase bij het behoud van de stabiliteit van de patiënt. Na 12 maanden behandeling bedroeg het percentage patiënten dat voldeed aan het primaire samengestelde eindpunt (samengesteld uit de vier componenten vermeld in tabel 7) 84,8% [95% betrouwbaarheidsinterval 76,2% - 91,3%] voor de eliglustat-groep vergeleken met 93,6% [95% betrouwbaarheidsinterval 82,5% - 98,7%] voor de imiglucerase-groep. Van de patiënten die niet voldeden aan de stabiliteitscriteria voor de afzonderlijke componenten bleven 12 van de 15 eliglustat-patiënten en 3 van de 3 imiglucerase-patiënten binnen de therapeutische doelen voor GDI.

Er waren geen klinisch betekenisvolle verschillen tussen de groepen voor de vier afzonderlijke ziekteparameters (zie tabel 7).

Tabel 7: Veranderingen vanaf baseline tot maand 12 (primaire analyseperiode) bij patiënten met GD1 die zijn overgeschakeld op eliglustat in onderzoek 02607

		imiglucerase (N=47)** Gemiddeld [95%-BI]	eliglustat (N=99) Gemiddeld [95%-BI]
Miltvolume			
Percentage patiënten met een stabiel miltvolume ^a		100%	95,8%
Percentage verandering van het miltvolume MN (%)*		-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
Hemoglobinegehalte			
Percentage patiënten met een stabiel hemoglobinegehalte ^a		100%	94,9%
Absolute verandering in hemoglobinegehalte	(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]
Levervolume			
Percentage patiënten met een stabiel levervolume ^a		93,6%	96,0%
Procentuele verandering in levervolume MN (%)		3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
Aantal bloedplaatjes			
Percentage patiënten met een stabiel aantal bloedplaatjes ^a		100%	92,9%
Procentuele verandering in aantal bloedplaatjes (%)		2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

MN = Multiples of Normal, BI = Betrouwbaarheidsinterval

* Patiënten met een totale splenectomie niet inbegrepen.

** Alle patiënten zijn overgeschakeld op eliglustat na 52 weken

^a De stabiliteitscriteria op basis van de veranderingen tussen baseline en 12 maanden: daling van het hemoglobinegehalte $\leq 1,5$ g/dl (0,93 mmol/l), daling van het aantal bloedplaatjes $\leq 25\%$, stijging van het levervolume $\leq 20\%$ en stijging van het miltvolume 25% .

Totale aantal patiënten (N)= per-protocolpopulatie

Tijdens de open-label langdurige behandelingsperiode met eliglustat (verlengingsfase) bleef het percentage patiënten met complete data dat voldeed aan het samengestelde stabiliteitseindpunt gelijk op 84,6% (n=136) na twee jaar, 84,4% (n=109) na 3 jaar en 91,1% (n=45) na 4 jaar. Het merendeel van de stopzettingen in de verlengingsfase was het gevolg van de overgang naar het handelsproduct vanaf jaar 3. De afzonderlijke ziekteparameters miltvolume, levervolume, hemoglobineniveaus en aantal bloedplaatjes bleven gedurende 4 jaar stabiel (zie tabel 8).

Tabel 8: Veranderingen van maand 12 (primaire analyseperiode) tot maand 48 bij patiënten met GD1 in de langdurige behandelingsfase met eliglustat in onderzoek 02607

		Jaar 2		Jaar 3		Jaar 4	
		Imiglucerase /Eliglustat ^a Gemiddeld [95%-BI]	Eliglustat ^b Gemiddeld [95%-BI]	Imiglucerase /Eliglustat ^a Gemiddeld [95%-BI]	Eliglustat ^b Gemiddeld [95%-BI]	Cerezyme /Eliglustat ^a Gemiddeld [95%-BI]	Eliglustat ^b Gemiddeld [95%-BI]
Patiënten bij begin van het jaar (N)		51	101	46	98	42	96
Patiënten aan het eind van het jaar (N)		46	98	42	96	21	44
Patiënten met beschikbare gegevens (N)		39	97	16	93	3	42
Miltvolume							
Patiënten met een stabiel miltvolume (%) [*]		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]
Verandering van het miltvolume MN (%) [*]		-3,946[-8,80, 0,91]	-6,814[-10,61, -3,02]	-10,267[-20,12, -0,42]	-7,126[-11,70, -2,55]	-27,530[-89,28, 34,22]	-13,945[-20,61, -7,28]
Hemoglobinegehalte							
Patiënten met een stabiel hemoglobinegehalte (%)		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]
Verandering t.o.v. baseline van hemoglobinegehalte	(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]
Levervolume							
Patiënten met een stabiel levervolume (%)		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]
Verandering t.o.v. baseline van levervolume 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]
Aantal bloedplaatjes							
Patiënten met een stabiel aantal bloedplaatjes (%)		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]
Verandering in aantal bloedplaatjes (%)		-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]
Samengestelde stabiliteitseindpunt							
Patiënten die stabiel blijven met eliglustat (%)		30/39 (76,9) [0,607, 0,889]	85/97 (87,6) [0,794, 0,934]	12/ [0,4 [*]	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 = Multiples of Normal, BI = betrouwbaarheidsinterval

^{*} Patiënten met een totale splenectomie uitgesloten.

a Imiglucerase/Eliglustat – oorspronkelijk gerandomiseerd naar imiglucerase
b Eliglustat - oorspronkelijk gerandomiseerd naar eliglustat

Klinische ervaring bij CYP2D6 PMs en URM's

Er is beperkte ervaring met eliglustat behandeling bij patiënten die PMs of URM's zijn. In de primaire analyseperiode van de drie klinische studies werd een totaal van 5 PMs en 5 URM's behandeld met eliglustat. Alle PMs kregen 42 mg eliglustat tweemaal daags, en vier van deze patiënten (80%) vertoonden een adequate klinische respons. De meerderheid van de URM's (80%) kregen een opgaande dosering tot 127 mg eliglustat tweemaal daags, waarbij elk van deze patiënten een adequate klinische respons vertoonde. De enige URM die 84 mg tweemaal daags kreeg, vertoonde geen adequate klinische respons.

De voorspelde blootstellingen aan 84 mg eliglustat eenmaal daags door patiënten die PMs zijn, worden verwacht gelijkwaardig te zijn aan blootstellingen aan 84 mg eliglustat tweemaal daags bij CYP2D6 IMs. Patiënten die URM's zijn, kunnen mogelijk geen adequate concentraties behalen om een therapeutisch effect te bereiken. Er kan geen dosisaanbeveling voor URM's gegeven worden.

Effecten op botaandoeningen

Na 9 maanden behandeling in onderzoek 02507 daalde de beenmerginfiltratie met Gaucher-cellen, zoals bepaald aan de hand van de totale BMB-score (bone marrow burden) (beoordeeld aan de hand van een MRI-scan van de lumbale wervelkolom en het dijbeen) met gemiddeld 1,1 punten bij met eliglustat behandelde patiënten (n=19) in vergelijking met geen verandering bij patiënten die placebo kregen (n=20). Vijf met eliglustat behandelde patiënten (26%) bereikten een daling met minstens 2 punten in de BMB –score.

Na 18 en 30 maanden behandeling was de BMB-score gedaald met gemiddeld 2,2 punten (n=18) en 2,7 (n=15) respectievelijk bij de patiënten die oorspronkelijk tot de eliglustat-groep gerandomiseerd waren, ten opzichte van een gemiddelde daling van 1 punt (n=20) en 0,8 (n=16) bij patiënten die oorspronkelijk tot de placebogroep gerandomiseerd waren.

Na 18 maanden behandeling met eliglustat in de open-label verlengingsfase steeg de gemiddelde (SD) lumbale minerale botdensiteit T-score van -1,14 (1,0118) bij baseline (n=34) tot -0,918 (1,1601) (n=33) in de normale grootteorde. Na 30 maanden en 4,5 jaar behandeling steeg de T-score verder tot respectievelijk -0,722 (1,1250) (n=27) en -0,533 (0,8031) (n=9).

De resultaten van studie 304 geven aan dat de verbeteringen in het bot stand houden of toenemen gedurende een behandeling van ten minste 8 jaar met eliglustat.

In onderzoek 02607 bleven de BMD T- en Z-scores van de lumbale wervelkolom en dijbeen binnen de normale waarden bij patiënten die tot maximaal 4 jaar lang werden behandeld met eliglustat.

Elektrocardiografische evaluatie

Er werd geen klinisch significante QTc-verlengend effect door eliglustat waargenomen voor enkelvoudige doses tot 675 mg.

Het QT-interval van de hartslag, gecorrigeerd met behulp van de Fridericia-correctie (QTcF), werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, placebo- en actief- (moxifloxacin 400 mg) gecontroleerd cross-overonderzoek met één enkele dosis bij 47 gezonde proefpersonen. In dit onderzoek, waarvan is aangetoond dat het kleine effecten kon opsporen, bedroeg de bovengrens van het eenzijdige 95% betrouwbaarheidsinterval voor de grootste placeboaangepaste en baseline-gecorrigeerde QTcF minder dan 10 ms, de drempel die de toezichhoudende instantie heeft vastgesteld. Hoewel er geen duidelijk effect was op de hartslag, werden er wel concentratiegerelateerde verhogingen waargenomen voor de placebogecorrigeerde verandering ten opzichte van baseline in het PR-, QRS- en QTc-interval. Op basis van de PK/PD-modellering zullen de plasmaconcentraties van eliglustat die 11 maal hoger liggen dan de verwachte C_{max} bij de mens naar verwachting gemiddelde (bovengrens van het 95%

betrouwbaarheidsinterval) verhogingen van het PR-, QRS- en QTcF-interval veroorzaken van respectievelijk 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) en 12,3 (14,2) ms.

Ouderen

Een beperkt aantal patiënten van 65 jaar (n=10) en ouder heeft deelgenomen aan klinische onderzoeken. Er werden geen belangrijke verschillen gevonden tussen oudere en jongere patiënten betreffende werkzaamheid en de veiligheidsprofielen.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten (2 tot < 18 jaar)

Onderzoek EFC13738 (ELIKIDS) is een lopend, open-label, fase 3-onderzoek in meerdere centra met twee cohorten ter beoordeling van de veiligheid en farmacokinetiek (FK) van eliglustat alleen (cohort 1) of in combinatie met imiglucerase (cohort 2) bij pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar met GD1 en GD3. In cohort 1 werden GD1- en GD3-patiënten ingeschreven in die ten minste 24 maanden ERT kregen en vooraf gespecificeerde therapeutische doelen bereikten met betrekking tot hun hemoglobinegehalte (leeftijd 2 tot < 12 jaar: $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l); voor de leeftijd van 12 tot <18 jaar: $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l) voor vrouwen en $\geq 12,0$ g/dl (7,452 mmol/l) voor mannen), aantal bloedplaatjes ($\geq 100.000/\text{mm}^3$), en miltvolume ($< 10,0$ MN) en levervolume ($< 1,5$ MN), en afwezigheid van Gaucher-gerelateerde longziekte, ernstige botziekte of persisterende trombocytopenie. In cohort 2 werden GD1- en GD3-patiënten ingeschreven die, ondanks lopende behandeling met ERT gedurende ≥ 36 maanden, ten minste één ernstige klinische manifestatie van GD hadden (bijv. longziekte, symptomatische botziekte of persisterende trombocytopenie).

Er waren 51 patiënten in cohort 1 (n=46 GD1 en n=5 GD3) en 6 in cohort 2 (n=3 GD1 en n=3 GD3). Patiënten kregen een dosis volgens hun voorspelde CPY2D6-fenotype (EM, IM, PM) en gewichtscategorie met mogelijke dosisverhoging als gevolg van toegenomen lichaamsgewicht en lagere FK-blootstelling (op basis van de resultaten van individuele en subgroep FK-analyses). Er werd geen patiënt van minder dan 15 kg bij de baseline in het onderzoek geïnccludeerd. Tijdens de periode van 52 weken hadden 28 patiënten (49,2%) ten minste één dosisverhoging.

Het veiligheidsprofiel van eliglustat dat in dit onderzoek is waargenomen, komt overeen met het veiligheidsprofiel van eliglustat bij volwassenen en er zijn geen nieuwe bijwerkingen geïdentificeerd (zie rubriek 4.8).

De belangrijkste werkzaamheidseindpunten voor cohort 1 omvatten verandering ten opzichte van de baseline bij 52 weken (primaire analyseperiode) voor hemoglobine (g/dl), bloedplaatjes (%), miltvolume (%) en levervolume (%). De meerderheid van de onderzochte patiënten (96%) die monotherapie met eliglustat kregen, behielden hun Gaucher-gerelateerde klinische parameters (tabel 9) binnen de vooraf gespecificeerde therapeutische doelen voor opname in het onderzoek. Van de drie patiënten jonger dan 6 jaar die monotherapie met eliglustat kregen, stapten twee over op imiglucerase. Van de 51 patiënten bleven er 47 in cohort 1 gedurende 52 weken monotherapie met eliglustat gebruiken.

Vier patiënten (n=2 GD1, n=2 GD3) hadden een switch naar imiglucerase nodig vanwege afname van Gaucher-gerelateerde klinische parameters. Van de 4 patiënten stopte één (GD3) met het onderzoek en 3 startten met noodbehandeling. Verder trok één (GD1) van de 3 patiënten die begonnen met noodbehandeling zich terug uit het onderzoek tijdens de primaire analyseperiode.

Van de vijf patiënten met GD3 die monotherapie met eliglustat kregen, stopte één patiënt met het onderzoek vanwege COVID-19 en kwamen 2 patiënten in aanmerking voor noodbehandeling; van de twee die in aanmerking kwamen voor noodbehandeling, stopte één patiënt met het onderzoek en voltooide één patiënt de PAP met noodbehandeling zoals hierboven vermeld. De werkzaamheidsgegevens van eliglustat als monotherapie bij pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar (n=3) en met GD3 (n=5) zijn beperkt; er kan geen klinisch betekenisvolle conclusie worden getrokken.

Het belangrijkste werkzaamheidseindpunt voor patiënten in cohort 2 was het percentage patiënten met verbetering van de ernstige manifestatie(s) waardoor de patiënt na 52 weken behandeling in aanmerking kwam voor opname in cohort 2. Voor de werkzaamheid van gecombineerde behandeling voldeden 4 van de 6 patiënten niet aan het hoofdeindpunt; er kan geen conclusie worden getrokken over het gebruik van gecombineerde behandeling in de pediatrische populatie.

Tabel 9 Veranderingen ten opzichte van baseline tot 52 weken (primaire analyseperiode) bij patiënten met GD die eliglustat als monotherapie (cohort 1) gebruiken in onderzoek EFC13738

Leeftijd (jaren) [n]	Gaucher-gerelateerde klinische parameters	Gemiddeld (SD) bij baseline	Gemiddeld (SD) in week 52	Gemiddelde verandering (SD)
2 tot < 6 [n = 3]	Hemoglobinegehalte (g/dl) (mmol/l)	12,25 (0,76) 7,61 (-0,47)	11,93 (0,60) 7,41 (0,37)	-0,32 g/dl (0,20) -0,25 mmol/l (0,01)
GD1: n = 2	Aantal bloedplaatjes ($\times 10^9/l$)	261,50 (59,33)	229,33 (90,97)	-12,19% (26,05)
GD3: n = 1	Miltvolume (MN)	3,84 (1,37)	5,61 (2,56)	42,12% (16,64)
	Levervolume (MN)	1,22 (0,27)	1,43 (0,02)	21,23% (26,97)
6 tot < 12 [n = 15]	Hemoglobinegehalte (g/dl) (mmol/l)	13,70 (1,17) 8,51 (0,73)	13,21 (1,22 uur) 8,2 (0,76)	-0,49 g/dl (1,17) -0,3 mmol/l (0,73)
GD1: n = 14	Aantal bloedplaatjes ($\times 10^9/l$)	216,40 (51,80)	231,73 (71,62)	7,25% (20,50)
GD3: n = 1	Miltvolume (MN)	3,01 (0,86)	2,93 (0,82)	0,11% (19,52)
	Levervolume (MN)	1,02 (0,20)	1,03 (0,16)	2,22% (13,86)
12 tot < 18 [n = 33]	Hemoglobinegehalte (g/dl) (mmol/l)	13,75 (0,97) 8,54 (0,60)	13,37 (1,20) 8,3 (0,75)	-0,38 g/dl (1,01) -0,24 mmol/l (0,63)
GD1: n = 30	Aantal bloedplaatjes ($\times 10^9/l$)	210,64 (49,73)	177,11 (50,92)	-14,36% (20,67)
GD3: n = 3	Miltvolume (MN)	3,48 (1,78)	3,41 (1,65)	1,79% (26,11)
	Levervolume (MN)	0,93 (0,16)	0,92 (0,18)	-1,47% (10,39)

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met eliglustat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Gaucher type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De mediane tijd tot maximale plasmaconcentraties bedraagt 1,5 tot 6 uur na de toediening, met een lage orale biologische beschikbaarheid (< 5%) vanwege een significant first-pass-metabolisme. Eliglustat is een substraat van de effluxtransporter P-gp. Voedsel heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van eliglustat. Na herhaalde dosering met eliglustat 84 mg tweemaal daags bij niet-trage metaboliseerders (non-PMs) en eenmaal daags bij trage metaboliseerders (PMs), werd steady-state bereikt na 4 dagen, met een accumulatieverhouding van 3 maal of minder.

Distributie

Eliglustat bindt matig aan humane plasmaproteïnen (76 tot 83%) en de distributie vindt hoofdzakelijk plaats in plasma. Na intraveneuze toediening bedroeg het distributievolume 816 l, wat erop wijst dat er bij mensen een hoge mate van distributie naar weefsels is. Niet-klinische onderzoeken toonden aan dat eliglustat in hoge mate naar weefsels, met inbegrip van het beenmerg, wordt gedistribueerd.

Biotransformatie

Eliglustat wordt in hoge mate gemetaboliseerd met een hoge klaring, hoofdzakelijk door CYP2D6 en in mindere mate door CYP3A4. De primaire metabole routes van eliglustat omvatten sequentiële oxidatie van de functionele groep octanoyl gevolgd door de oxidatie van de functionele groep 2,3-dihydro-1,4-benzodioxaan, of een combinatie van de twee routes, met als resultaat meerdere oxiderende metabolieten.

Eliminatie

Na orale toediening wordt het grootste deel van de toegediende dosis uitgescheiden in de urine (41,8%) en de feces (51,4%), hoofdzakelijk als metabolieten. Na intraveneuze toediening was de totale lichaamsklaring van eliglustat 86 l/u. Na herhaalde orale doses van 84 mg eliglustat tweemaal daags bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van eliglustat ongeveer 4-7 uur in niet-PMs en 9 uur in PMs.

Kenmerken in specifieke patiëntengroepen

CYP2D6-fenotype

Uit de analyse van de populatiefarmacokinetiek blijkt dat het verwachte CYP2D6-fenotype op basis van genotype de belangrijkste factor is die invloed heeft op de farmacokinetische variabiliteit. Individuen die op basis van hun CYP2D6 verwachte fenotype trage metaboliseerders zijn (ongeveer 5 tot 10% van de populatie) vertonen hogere concentraties van eliglustat dan intermediaire of extensieve CYP2D6-metaboliseerders.

Geslacht, lichaamsgewicht, leeftijd en ras

Op basis van de analyse van de populatiefarmacokinetiek, hadden geslacht, lichaamsgewicht, leeftijd en ras geen of weinig invloed op de farmacokinetiek van eliglustat.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrie patiënten die werden behandeld met doseringsschema's op basis van lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2) waren de steady-stateblootstellingen (C_{\max} en AUC) vergelijkbaar en binnen het waargenomen bereik bij volwassen patiënten.

Leverfunctiestoornis:

De effecten van lichte of matige leverfunctiestoornis werden beoordeeld tijdens een fase 1 onderzoek met enkele dosis. Na een enkele dosis van 84 mg waren de eliglustat C_{\max} en AUC 1,2 en 1,2 maal hoger bij CYP2D6 EMs met lichte leverfunctiestoornis, en 2,8 en 5,2 maal hoger bij CYP2D6 EMs met matige leverfunctiestoornis, in vergelijking met gezonde CYP2D6 EMs.

Na herhaalde doses van 84 mg tweemaal daags eliglustat zullen de voorspelde C_{\max} en AUC_{0-12} 2,4 en 2,9 maal hoger liggen bij CYP2D6 EMs met lichte leverfunctiestoornis en 6,4 en 8,9 maal hoger bij CYP2D6 EMs met matige leverfunctiestoornis, in vergelijking met gezonde CYP2D6 EMs.

Na herhaalde doses 84 mg eenmaal daags eliglustat zullen de voorspelde C_{\max} en AUC_{0-24} 3,1 en 3,2 maal hoger liggen bij CYP2D6 EMs met matige leverfunctiestoornis, in vergelijking met CYP2D6 EMs die tweemaal daags eliglustat 84 mg ontvangen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

De steady-state FK blootstelling kon niet worden voorspeld bij CYP2D6 IMs en PMs met lichte en matige leverfunctiestoornis, als gevolg van beperkte of geheel geen gegevens betreffende een enkele dosis. Het effect van een ernstige leverfunctiestoornis is niet onderzocht bij proefpersonen met eender welk CYP2D6 fenotype (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Nierfunctiestoornis:

Het effect van ernstige nierfunctiestoornis werd beoordeeld in een fase 1-onderzoek met enkele dosis. Na een enkele dosis van 84 mg waren de eliglustat C_{\max} en AUC vergelijkbaar bij CYP2D6 EMs met ernstige nierfunctiestoornis en gezonde CYP2D6 EMs.

Geen of beperkte gegevens waren beschikbaar over patiënten met ESRD en CYP2D6 IMs of PMs met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit toxicologische onderzoeken blijkt dat de belangrijkste doelorganen voor eliglustat de volgende zijn: het gastro-intestinale stelsel, de lymfoïde organen, de lever (enkel bij ratten), en (enkel bij mannelijke ratten) het voortplantingsstelsel. De effecten van eliglustat in toxicologische onderzoeken waren omkeerbaar en er was geen bewijs van een vertraagde of terugkerende toxiciteit. De veiligheidsmarges voor de chronische onderzoeken bij ratten en honden lagen tussen 8 en 15 maal bij gebruik van de totale plasmablootstelling en tussen 1 en 2 maal bij gebruik van de ongebonden (vrije fractie) plasmablootstelling.

Eliglustat had geen effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) of de ademhalingsfuncties. Concentratieafhankelijke cardiale effecten werden waargenomen in niet-klinische onderzoeken: remming van humane cardiale ionkanalen, waaronder kalium-, natrium- en calciumkanalen, bij concentraties ≥ 7 maal de verwachte C_{\max} bij de mens; door natriumionkanalen gemedieerde effecten in een ex-vivo elektrofysiologisch onderzoek van purkinjevezels bij honden (2 maal de verwachte ongebonden C_{\max} -plasmawaarden bij de mens); en stijgingen van het QRS- en PR-interval in telemetrie bij honden en cardiale geleidingsonderzoeken bij verdoofde honden, met effecten die zijn waargenomen bij concentraties die 14 maal hoger zijn dan de verwachte totale C_{\max} -plasmawaarde bij de mens, of 2 maal de verwachte ongebonden C_{\max} -plasmawaarde bij de mens.

Eliglustat was niet mutageen in een standaard reeks genotoxiciteitstesten en vertoonde geen carcinogeen potentieel in standaard levenslange bioassays bij muizen en ratten. De blootstellingen in de carcinogeniciteitsonderzoeken waren respectievelijk ongeveer 4 en 3 maal hoger bij muizen en ratten dan de gemiddelde verwachte totale plasmablootstelling van eliglustat bij de mens, of minder dan 1 maal bij gebruik van de ongebonden plasmablootstelling.

Bij volwassen mannelijke ratten werden geen effecten op de spermaparameters waargenomen bij systemisch niet-toxische doses. Er werd een omkeerbare remming van de spermatogenese waargenomen bij ratten bij een 10 maal hogere blootstelling dan de verwachte blootstelling bij de mens op basis van AUC, een systemisch toxische dosis. In toxiciteitsonderzoeken bij ratten met herhaalde doses werden degeneratie van het epitheel van de zaadbuisjes en segmentale hypoplasie van de testes waargenomen bij een blootstelling die 10 maal hoger was dan de verwachte blootstelling bij mensen op basis van AUC.

Placentale transfer van eliglustat en de metabolieten ervan is aangetoond bij ratten. Twee en 24 uur na de dosis werd respectievelijk 0,034% en 0,013% van de aangegeven dosis gedetecteerd in foetusweefsel.

Bij toxische doses bij moederratten, vertoonden de foetussen een hogere incidentie van gedilateerde hersenventrikels, een abnormaal aantal ribben of lendenwervels, en waren veel botten onvoldoende geossificeerd. De embryofoetale ontwikkeling bij ratten en konijnen werd niet aangetast tot de klinisch relevante blootstelling (op basis van AUC).

Uit een lactatieonderzoek bij ratten bleek dat 0,23% van de aangegeven dosis gedurende 24 uur na de dosis op de jongen werd overgedragen. Dat wijst erop dat eliglustat en/of de aanverwante materialen ervan in de melk worden uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Cellulose, microkristallijne (E460)
Lactosemonohydraat
Hypromellose 15 mPa.S, 2910
Glyceroldibehenaat

Omhuysel van de capsule

21 mg harde capsule
Gelatine (E441)
Kaliumaluminiumsilicaat (E555)
Titaandioxide (E171)

84 mg harde capsule
Gelatine
Kaliumaluminiumsilicaat (E555)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Indigotine (E132)

Drukinkt

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol (E1520)
Geconcentreerde ammoniakoplossing (E527)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Cerdelga 21 mg harde capsule

2 jaar

Cerdelga 84 mg harde capsule

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PETG/COC.PETG/PCTFE-aluminium blisterverpakking

Cerdelga 21 mg harde capsule

Elke blister bevat 14 harde capsules.

Elke verpakking bevat 56 harde capsules.

Verpakkingsgrootte: 56 harde capsules in 4 blisterverpakkingen van elk 14 capsules.

Cerdelga 84 mg harde capsule

Elk blistermapje bevat 14 harde capsules.

Elke verpakking bevat 14, 56 of 196 harde capsules.

Verpakkingsgrootte: 14 harde capsules in 1 blistermapje, 56 harde capsules in 4 blistermapjes van elk 14 capsules of 196 harde capsules in 14 blistermapjes van elk 14 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cerdelga 21 mg harde capsule

EU/1/14/974/004 56 capsules

Cerdelga 84 mg harde capsule

EU/1/14/974/001 56 capsules

EU/1/14/974/002 196 capsules

EU/1/14/974/003 14 capsules

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 januari 2015

Datum van laatste verlenging: 16 december 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Cerdelga 21 mg harde capsule

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300 Frankrijk

Cerdelga 84 mg harde capsule

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

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

Genzyme Ireland, Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road,
Waterford Ierland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Cerdelga, moet de vergunninghouder in elke lidstaat de inhoud en het formaat van het educatieprogramma, inclusief communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma, overeenkomen met de nationale bevoegde instantie.

Het educatieve programma is gericht op het minimaliseren van specifieke veiligheidsproblemen.

De vergunninghouder zal erop toezien dat, in elke lidstaat waar Cerdelga in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting Cerdelga zullen voorschrijven, toegang hebben tot/ worden voorzien van het educatief materiaal voor de arts.

1. Educatief materiaal voor de arts:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Gids voor de voorschrijver
- Patiëntenkaart

De **gids voor de voorschrijver** zal de volgende kernelementen bevatten:

- Cerdelga is geïndiceerd voor de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 (GD1). Cerdelga is ook geïndiceerd voor pediatrische patiënten met GD1 van 6 jaar en ouder met een minimaal lichaamsgewicht van 15 kg, die stabiel zijn op enzymvervangings therapie (ERT) en die CYP2D6 trage metaboliseerders (PMs), intermediaire metaboliseerders (IMs) of uitgebreide metaboliseerders (EMs) zijn.
- Voordat de behandeling met Cerdelga wordt opgestart, moet bij de patiënten het genotype voor CYP2D6 worden bepaald, om zo de metaboliseerderstatus voor CYP2D6 te bepalen. Cerdelga is geïndiceerd in patiënten die CYP2D6 PMs, IMs of EMs zijn.
- Voor volwassen patiënten: De aanbevolen dosis bedraagt 84 mg eliglustat tweemaal daags voor CYP2D6 IMs en EMs. De aanbevolen dosis bedraagt 84 mg eliglustat eenmaal daags voor CYP2D6 PMs.
- Voor pediatrische patiënten: het aanbevolen dosisregime voor CYP2D6 IMs, EMs en PMs is als volgt:

Gewicht	CYP2D6 EMs en IMs	CYP2D6 PMs
≥ 50 kg	84 mg tweemaal daags	84 mg eenmaal daags
25 tot < 50 kg	84 mg tweemaal daags	42 mg eenmaal daags
≥ 15 tot < 25 kg	42 mg tweemaal daags	21 mg eenmaal daags

- Patiënten moeten geïnformeerd worden dat het consumeren van grapefruit/pompelmoes of van het sap ervan vermeden moet worden.

- Eliglustat is gecontra-indiceerd bij patiënten die CYP2D6 IMs of EMs zijn en een krachtige of matige CYP2D6-remmer innemen samen met een krachtige of matige CYP3A-remmer. Eliglustat is eveneens gecontra-indiceerd bij patiënten die CYP2D6 PMs zijn en een krachtige CYP3A-remmer innemen. Het gebruik van eliglustat onder deze omstandigheden leidt tot aanzienlijk verhoogde concentraties eliglustat in plasma. Dit zou lichte stijgingen kunnen veroorzaken van de PR-, QRS- en QTc-tijd.
- Het gebruik van eliglustat met krachtige CYP3A-inductoren vermindert de blootstelling aan eliglustat aanzienlijk, waardoor de therapeutische werkzaamheid van eliglustat kan dalen. Daarom wordt een gelijktijdige toediening niet aangeraden. Gebruik van een matige CYP3A-remmer met eliglustat wordt voor PMs niet aanbevolen.
- Een eenmaaldaagse dosis van eliglustat wordt aanbevolen als een krachtige CYP2D6-remmer gelijktijdig wordt gebruikt bij IMs en EMs.
- Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van matige CYP2D6-remmers bij IMs en EMs. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van krachtige of matige CYP3A-remmers bij IMs en EMs. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van zwakke CYP3A-remmers bij PMs.
- Bij CYP2D6 EMs met ernstige leverfunctiestoornis is Cerdelga gecontra-indiceerd. Bij CYP2D6 EMs met lichte of matige leverfunctiestoornis die een krachtige of matige CYP2D6-remmer gebruiken, is Cerdelga gecontra-indiceerd.
- Bij CYP2D6 EMs met een lichte leverfunctiestoornis die een zwakke CYP2D6-remmer gebruiken of een krachtige, matige of zwakke CYP3A-remmer, wordt een eenmaaldaagse dosis van eliglustat aanbevolen.
- Bij CYP2D6 IMs of bij PMs met eender welke mate van leverfunctiestoornis wordt gebruik van Cerdelga niet aanbevolen.

De vergunninghouder zal erop toezien dat, in elke lidstaat waar Cerdelga in de handel wordt gebracht, alle patiënten/verzorgers die naar verwachting Cerdelga zullen gebruiken, toegang hebben tot/voorzien worden van het patiënteninformatiepakket.

2. Patiënteninformatiepakket

- Patiëntenbijsluiter
- Patiëntenkaart

De **patiëntenkaart** zal de volgende kernelementen bevatten:

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Deze patiënt gebruikt eliglustat (Cerdelga) voor de behandeling van de ziekte van Gaucher type 1.
- Eliglustat mag niet samen gebruikt worden met geneesmiddelen die invloed kunnen hebben op de leverenzymen die een rol spelen in het metabolisme van eliglustat. Bovendien kan de conditie van de lever of nieren van de patiënt van invloed zijn op het metabolisme van eliglustat.
- Het gebruik van eliglustat samen met dergelijke stoffen of bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis kan eliglustat ofwel minder doeltreffend maken, ofwel de concentratie van eliglustat in het bloed verhogen.

Informatie voor de patiënt/verzorger:

- Neem altijd contact op met de arts die u Cerdelga voorschreef alvorens andere geneesmiddelen te gebruiken.
- Eet of drink geen pompoelmoes/grapefruit producten

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de langetermijnveiligheid van eliglustat bij patiënten aan wie eliglustat werd voorgeschreven te onderzoeken, moet de vergunninghouder een “sub-registry” binnen het “International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry” creëren om, volgens een overeengekomen protocol, veiligheidsgegevens te verzamelen.	Q3 2025

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cerdelga 21 mg harde capsules
eliglustat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 21 mg eliglustat (als tartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

56 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/974/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cerdelga 21 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cerdelga 84 mg harde capsules
eliglustat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat 84 mg eliglustat (als tartraat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

14 harde capsules
56 harde capsules
196 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cerdelga 84 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**TUSSENVERPAKKING VOOR ENKELVOUDIGE BLISTERVERPAKKING:
BESCHERMHOES**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cerdelga 84 mg harde capsules
eliglustat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 84 mg eliglustat (als tartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

Druk op 1 en trek tegelijkertijd aan 2.



**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cerdelga 84 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cerdelga 21 mg harde capsules
eliglustat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING / BLISTERMAPJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cerdelga 84 mg harde capsules
eliglustat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Cerdelga 21 mg harde capsules

Cerdelga 84 mg harde capsules

eliglustat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cerdelga en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cerdelga en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cerdelga bevat het actieve bestanddeel eliglustat en wordt gebruikt voor de langetermijnbehandeling van volwassen patiënten en kinderen van 6 jaar en ouder die ten minste 15 kg wegen met de ziekte van Gaucher type 1.

Bij gebruik bij kinderen is Cerdelga bedoeld voor kinderen van wie de ziekte onder controle is met behulp van enzymvervangings therapie. De arts zal aan de hand van een eenvoudige laboratoriumtest bepalen of Cerdelga geschikt is voor u of uw kind voordat u het middel gaat gebruiken.

De ziekte van Gaucher type 1 is een zeldzame, erfelijke aandoening waarbij een stof met de naam glucosylceramide door uw lichaam niet voldoende wordt afgebroken. Het gevolg daarvan is dat glucosylceramide zich in uw milt, lever en botten ophoopt. Daardoor kunnen deze organen niet meer goed werken. Cerdelga bevat de werkzame stof eliglustat dat de productie van glucosylceramide afremt, wat voorkomt dat de stof zich ophoopt. Dit zorgt er tegelijkertijd voor dat uw aangetaste organen beter werken.

Niet iedereen breekt dit geneesmiddel even snel af. Daarom kan de hoeveelheid van dit geneesmiddel in het bloed verschillen van patiënt tot patiënt, wat invloed kan hebben op het effect per patiënt. Cerdelga dient gebruikt te worden bij patiënten van wie het lichaam dit geneesmiddel met een normale snelheid afbreekt (ook wel “intermediaire” en “extensieve” metaboliseerders genoemd) of met een trage snelheid (“trage” metaboliseerders). Uw arts zal aan de hand van een eenvoudige laboratoriumtest bepalen of Cerdelga geschikt is voor u voordat u het gaat innemen.

De ziekte van Gaucher type 1 is een ziekte die u het hele leven zal hebben en om maximaal voordeel uit het geneesmiddel te halen, moet u dit geneesmiddel blijven innemen zoals voorgeschreven door uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Indien u een intermediaire of extensieve metaboliseerder bent en u gebruikt geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze krachtige of matige CYP2D6-remmers zijn (voorbeelden zijn kinidine en terbinafine) in combinatie met krachtige of matige CYP3A-remmers (voorbeelden zijn erytromycine en itraconazol). De combinatie van deze geneesmiddelen zal invloed hebben op het vermogen van uw lichaam om Cerdelga af te breken, wat kan leiden tot hogere concentraties van de werkzame stof in uw bloed (zie de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' voor een uitgebreide lijst van geneesmiddelen).
- Indien u een trage metaboliseerder bent en u geneesmiddelen gebruikt die bekend staan als krachtige CYP3A-remmers (bijvoorbeeld itraconazol). Geneesmiddelen van dit type zullen invloed hebben op het vermogen van uw lichaam om Cerdelga af te breken, wat kan leiden tot hogere concentraties van de werkzame stof in uw bloed (zie de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' voor een uitgebreide lijst van geneesmiddelen).
- Indien u een extensieve metaboliseerder bent en u heeft een ernstig verminderde leverfunctie.
- Indien u een extensieve metaboliseerder bent en u heeft een licht tot matig verminderde leverfunctie, en u gebruikt een krachtige of matige CYP2D6-remmer.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt, als u:

- momenteel wordt behandeld of op het punt staat een behandeling te beginnen met één van de geneesmiddelen in de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?',
- een hartaanval of hartfalen heeft gehad,
- een trage hartslag heeft,
- een onregelmatige of abnormale hartslag heeft, met inbegrip van een hartaandoening met de naam 'lang QT-syndroom',
- andere hartproblemen heeft,
- een anti-aritmicum neemt (gebruikt om een onregelmatige hartslag te behandelen) zoals kinidine, amiodaron of sotalol.
- een extensieve metaboliseerder bent en u heeft een matig verminderde leverfunctie.
- een intermediaire of trage metaboliseerder bent en u heeft een eender welke mate van verminderde leverfunctie.
- een intermediaire of trage metaboliseerder bent en u heeft een verminderde nierfunctie.
- zich in het eindstadium van nierziekte (ESRD) bevindt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Cerdelga is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar of met een gewicht van minder dan 15 kg.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cerdelga nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Geneesmiddelen die niet in combinatie met elkaar en met Cerdelga mogen worden ingenomen
Cerdelga mag niet worden gebruikt met bepaalde soorten geneesmiddelen. Deze geneesmiddelen kunnen invloed hebben op het vermogen van uw lichaam om Cerdelga af te breken, wat kan leiden tot hogere concentraties Cerdelga in uw bloed. Deze geneesmiddelen zijn bekend als krachtige of matige remmers van CYP2D6 en van CYP3A.

Er bestaan vele van deze soorten geneesmiddelen en, afhankelijk van hoe uw lichaam Cerdelga afbreekt, kan het effect verschillen van persoon tot persoon. Praat met uw arts over deze geneesmiddelen voordat u Cerdelga gaat innemen. Uw arts zal bepalen welke geneesmiddelen u kunt gebruiken, gebaseerd op hoe snel uw lichaam elaglustat afbreekt.

Geneesmiddelen die de concentratie van Cerdelga in het bloed kunnen verhogen, zoals:

- paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine, duloxetine, bupropion, moclobemide – **antidepressiva** (gebruikt om depressies te behandelen)
- dronedaron, kinidine, verapamil – **anti-aritmica** (gebruikt om een onregelmatige hartslag te behandelen)
- ciprofloxacin, claritromycine, erytromycine, telitromycine – **antibiotica** (gebruikt om infecties te behandelen)
- terbinafine, itraconazol, fluconazol, posaconazol, voriconazol – **antimycotica** (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen)
- mirabegron – gebruikt om een overactieve blaas te behandelen
- cinacalcet – **calcimimeticum** (gebruikt bij sommige dialysepatiënten en bij bepaalde vormen van kanker)
- atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – **antiretrovirale geneesmiddelen** (gebruikt om HIV te behandelen)
- cobicistat – gebruikt om het effect van antiretrovirale middelen (gebruikt om HIV te behandelen) te verbeteren
- aprepitant – **anti-emeticum** (gebruikt om braken te verminderen)
- diltiazem – **antihypertensivum** (gebruikt om de bloedstroom te verhogen en de hartslag te verlagen)
- conivaptan – **diureticum** (gebruikt om lage natriumwaarden in het bloed te verhogen)
- boceprevir, telaprevir – **antiviraal geneesmiddel** (gebruikt om Hepatitis C te behandelen)
- imatinib – **antikankermiddel** (gebruikt om kanker te behandelen)
- amlodipine, ranolazine – gebruikt om angina pectoris te behandelen
- cilostazol – gebruikt om krampspijns in uw benen, veroorzaakt door te weinig bloedtoevoer, te behandelen
- isoniazide – gebruikt voor de behandeling van tuberculose
- cimetidine, ranitidine – **zuurremmer** (gebruikt bij spijsverteringsstoornis)
- goldenseal – (ook bekend als *Hydrastis canadensis*) een kruidenpreparaat dat zonder voorschrift kan worden verkregen, gebruikt als hulp bij de spijsvertering.

Geneesmiddelen die de concentratie van Cerdelga in het bloed kunnen verlagen, zoals:

- rifampicine, rifabutine – **antibiotica** (gebruikt om infecties te behandelen)
- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne – **anti-epileptica** (gebruikt om epilepsie en aanvallen te behandelen)
- sint-janskruid – (ook bekend als *Hypericum perforatum*) een kruidenpreparaat dat zonder voorschrift kan worden verkregen, gebruikt om **depressies** en andere aandoeningen te behandelen.

Cerdelga kan de concentratie van de volgende soorten geneesmiddelen in het bloed verhogen:

- dabigatran – **antistollingsmiddel** (gebruikt om het bloed te verdunnen)
- fenytoïne – **anti-epilepticum** (gebruikt om epilepsie en aanvallen te behandelen)
- nortriptyline, amitriptyline, imipramine, desipramine – **antidepressiva** (gebruikt om depressies te behandelen)
- fenothiazines – **antipsychotica** (gebruikt om schizofrenie en psychose te behandelen)
- digoxine – gebruikt om **hartfalen en atriumfibrillatie** te behandelen

- colchicine – gebruikt om **jicht** te behandelen
- metoprolol – gebruikt om de **bloeddruk en/of de hartslag te verlagen**
- dextromethorfan – geneesmiddel tegen **hoest**
- atomoxetine – gebruikt om **ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit)** te behandelen
- pravastatine – gebruikt om het **cholesterolgehalte te verlagen en hartziekte te voorkomen.**

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Eet geen grapefruit/pompelmoes of drink geen grapefruit/pompelmoessap omdat dit het gehalte aan Cerdelga in uw bloed kan verhogen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts die met u zal bespreken of u dit geneesmiddel tijdens uw zwangerschap mag gebruiken.

Van de werkzame stof in dit geneesmiddel is aangetoond dat het bij dieren in zeer kleine hoeveelheden overgaat in de moedermelk. Borstvoeding tijdens de behandeling met dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft.

Er zijn geen bekende effecten op de vruchtbaarheid bij normale doses.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen bij patiënten die duizeligheid ervaren na toediening ervan.

Cerdelga bevat lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde soorten suiker niet goed verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit middel is beschikbaar in 2 verschillende sterktes. Harde capsules met 84 mg eliglustat zijn blauwgroen en wit, en harde capsules met 21 mg eliglustat zijn volledig wit. Zorg er bij het geven van dit geneesmiddel aan uw kind voor dat hij/zij de juiste dosis neemt.

Dit middel moet oraal (via de mond) worden ingenomen door kinderen die de capsules in zijn geheel kunnen doorslikken.

Cerdelga harde capsules moeten elke dag op hetzelfde tijdstip in hun geheel met water worden ingenomen. De capsule kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Degenen met een tweemaaldaagse dosis moeten één dosis 's morgens innemen en één dosis 's avonds.

U mag de harde capsule niet openen, pletten, oplossen of erop kauwen voordat u deze doorslikt. Als u er niet in slaagt om de capsule in zijn geheel door te slikken, vertel dit dan aan uw arts.

Het mengen van de inhoud van de capsule (eliglustatpoeder) in voedsel of dranken is niet onderzocht.

Aanbevolen dosis voor volwassenen

Indien u een intermediaire of extensieve metaboliseerder bent

Slik één capsule van 84 mg tweemaal per dag geheel door met water. De capsule kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Neem één capsule 's morgens in en één capsule 's avonds.

Indien u een trage metaboliseerder bent

Slik één capsule van 84 mg eenmaal per dag geheel door met water. De capsule kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Neem de capsule elke dag op hetzelfde tijdstip.

Aanbevolen dosis voor kinderen

De hoeveelheid geneesmiddel die uw kind inneemt, hangt af van zijn/haar lichaamsgewicht en van hoe hij/zij het geneesmiddel metaboliseert (omzet in het lichaam). De arts zal dit bepalen voordat de behandeling wordt gestart.

Gewicht	Als uw kind een intermediaire of extensieve metaboliseerder is	Als uw kind een trage metaboliseerder is
Van of boven 50 kg	Eén capsule van 84 mg (blauwgroen en wit) tweemaal per dag	Eén capsule van 84 mg (blauwgroen en wit) eenmaal per dag
25 kg tot minder dan 50 kg	Eén capsule van 84 mg (blauwgroen en wit) tweemaal per dag	Twee capsules van 21 mg (wit) eenmaal per dag
15 kg tot minder dan 25 kg	Twee capsules van 21 mg (wit) tweemaal per dag	Eén capsule van 21 mg (wit) eenmaal per dag

Blijf Cerdelga elke dag nemen zolang uw arts u zegt dat u dat moet doen.

Hoe u de harde capsule van 21 mg uit de verpakking haalt

Breek de folie die de capsule bedekt met duim of voorvinger en duw de capsule eruit.

Hoe u de blisterverpakking/het blistermapje uit het beschermhoesje voor een harde capsule van 84 mg trekt

Neem één uiteinde van het hoesje tussen duim en wijsvinger (1) en trek voorzichtig aan de blisterverpakking/het mapje om het hoesje te openen (2).



Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer capsules heeft ingenomen dan voorgeschreven, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. U kunt last krijgen van duizeligheid, met evenwichtsverlies, een trage hartslag, misselijkheid, braken en een licht gevoel in het hoofd.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de volgende capsule in op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Cerdelga zonder er met uw arts over te praten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak voorkomend (kunnen optreden bij tot 1 op de 10 personen):

- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Verandering van de smaak (dysgeusie)
- Hartkloppingen
- Keelirritatie
- Hoesten
- Brandend maagzuur (dyspepsie)
- Maagpijn (pijn in de bovenbuik)
- Diarree
- Misselijkheid (nausea)
- Verstopping (obstipatie)
- Buikpijn
- Zure oprispingen (gastro-oesofageale refluxziekte)
- Opgeblazen gevoel (abdominale distensie)
- Ontsteking van de maag (gastritis)
- Moeite met slikken (dysfagie)
- Braken
- Droge mond
- Winderigheid (flatulentie)
- Droge huid
- Netelroos (urticaria)
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Pijn in de armen, benen of rug
- Vermoeidheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, het beschermhoesje en de blisterverpakking/blistermapje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is eliglustat (als tartraat).

Cerdelga 21 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 21 mg eliglustat.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- In de capsule: cellulose, microkristallijn (E460), lactosemonohydraat (zie rubriek 2 onder 'Cerdelga bevat lactose'), hypromellose 15 mPa.S, 2910 en glyceroldibehenaat.
- In het omhulsel van de capsule: gelatine (E441), kaliumaluminiumsilicaat (E555), titaandioxide (E171).
- In de drukinkt: schellak, zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520) en geconcentreerde ammoniakoplossing (E527).

Cerdelga 84 mg harde capsules

Elke capsule bevat 84 mg eliglustat.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- In de capsule: cellulose, microkristallijn (E460), lactosemonohydraat (zie rubriek 2 onder 'Cerdelga bevat lactose'), hypromellose en glyceroldibehenaat.
- In het omhulsel van de capsule: gelatine (E441), kaliumaluminiumsilicaat (E555), titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) en indigotine (E132).
- In de drukinkt: schellak, zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520) en geconcentreerde ammoniakoplossing (E527).

Hoe ziet Cerdelga eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cerdelga 21 mg harde capsule

Cerdelga 21 mg harde capsules hebben een parelwitte, opake dop en een parelwit opaak lichaam met 'GZ04' in het zwart op de capsule gedrukt.

Verpakkingsgrootten van 56 harde capsules in 4 blisters van elk 14 capsules.

Cerdelga 84 mg harde capsule

Cerdelga 84 mg harde capsules hebben een parelblauwgroene opake dop en een parelwit opaak lichaam met 'GZ02' in het zwart op de capsule gedrukt.

Verpakkingsgrootten van 14 harde capsules in 1 mapje met blisterverpakking, 56 harde capsules in 4 mapjes met blisterverpakkingen van 14 capsules elk of 196 harde capsules in 14 mapjes met blisterverpakkingen van 14 capsules elk.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

Fabrikant

Cerdelga 21 mg harde capsule
Patheon France
40 Boulevard de Champaret

Bourgoin Jallieu
38300
Frankrijk

Cerdelga 84 mg harde capsule
Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Frankrijk

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

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ierland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

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

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

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

España

Portugal

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.