

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 84 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 106 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Kapsel mit einem perlblau-grünen opaken Oberteil und perlmuttweißen opaken Unterteil mit dem Aufdruck „GZ02“ in schwarz auf der Unterseite der Kapsel. Die Größe der Kapsel ist „Größe 2“ (Abmessungen 18,0 x 6,4 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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.

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.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 84 mg Eliglustat zweimal täglich für in Bezug auf CYP2D6 intermediäre Metabolisierer (IMs) und schnelle Metabolisierer (EMs). Die empfohlene Dosis beträgt 84 mg Eliglustat einmal täglich für in Bezug auf CYP2D6 langsame Metabolisierer (PMs). Wird die Einnahme versäumt, sollte die verschriebene Dosis zum nächsten planmäßigen Zeitpunkt eingenommen werden, dabei sollte die folgende Dosis nicht verdoppelt werden.

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

Besondere Patientengruppen

CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer (ultra-rapid metabolisers, URMs) und Patienten mit in Bezug auf CYP2D6 unklarem Metabolisierungsstatus

Cerdelga sollte bei Patienten, die CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer sind (URMs) oder bei Patienten mit unklarem Metabolisierungsstatus nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Cerdelga wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es können deshalb keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Cerdelga wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es können deshalb keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cerdelga bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 intermediäre Metabolisierer (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind und einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor gleichzeitig mit einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor einnehmen, sowie Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 langsame Metabolisierer (PMs) sind und einen starken CYP3A-Inhibitor einnehmen. Unter diesen Bedingungen führt die Anwendung von Cerdelga zu erheblich erhöhten Plasmakonzentrationen von Eliglustat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Einleitung der Therapie: CYP2D6-Genotypisierung

Vor Beginn einer Behandlung mit Cerdelga muss bei den Patienten eine CYP2D6-Genotypisierung vorgenommen werden, um deren CYP2D6-Metabolisierungsstatus zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2, Besondere Patientengruppen).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Cerdelga ist kontraindiziert bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 intermediäre Metabolisierer (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind und einen starken (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin) oder mäßig starken (z. B. Duloxetin, Terbinafin) CYP2D6-Inhibitor gleichzeitig mit einem starken (z. B. Clarithromycin, Itraconazol) oder mäßig starken (z. B. Erythromycin, Fluconazol) CYP3A-Inhibitor einnehmen, sowie Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 langsame Metabolisierer (PMs) sind und einen starken CYP3A-Inhibitor einnehmen. Unter diesen Bedingungen sind die beiden wichtigsten Stoffwechselwege für die Verstoffwechslung von Eliglustat beeinträchtigt und es sind erheblich erhöhte Plasmakonzentrationen von Eliglustat zu erwarten (siehe Abschnitt 4.5). Obwohl in einer umfassenden QT-Studie an gesunden Freiwilligen keine signifikanten QTc-Verlängerungen auftraten, basierend auf PK/PD-Modellen, führen Eliglustat-Plasmakonzentrationen, die das 11-Fache der erwarteten C_{max} beim Menschen betragen, voraussichtlich zu leicht verlängerten PR-, QRS- und QTc-Intervallen (siehe Abschnitt 5.1, Elektrokardiographische Bewertung).

Für Informationen zur Anwendung von Cerdelga zusammen mit einem starken oder mäßig starken CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitor, siehe Abschnitt 4.5.

Die Anwendung von Cerdelga zusammen mit starken CYP3A-Induktoren senkt die Verfügbarkeit von Eliglustat erheblich, was den therapeutischen Effekt von Eliglustat verringern kann. Aus diesem Grund wird eine gleichzeitige Gabe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit kardialen Vorerkrankungen

Die Anwendung von Cerdelga 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 Cerdelga 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.

Überwachung des klinischen Ansprechens

Einige therapienaive 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 Enzymersatztherapie 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 Enzymersatztherapie oder eine alternative Behandlungsmethode sollte im Einzelfall bei Patienten in Betracht gezogen werden, die unzureichend ansprechen.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, 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 Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Eliglustat zu prüfen.

Wirkstoffe, die die Eliglustat-Konzentration erhöhen können

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

CYP2D6-Inhibitoren

Bei intermediären (IMs) und schnellen Metabolisierern (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. Eine Dosis von 84 mg Eliglustat einmal täglich sollte in Betracht gezogen werden, wenn bei IMs und EMs gleichzeitig ein starker CYP2D6-Inhibitor (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Bupropion) 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.

CYP3A-Inhibitoren

Bei intermediären (IMs) und schnellen Metabolisierern (EMs):

Nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe von 84 mg 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.

Bei langsamen Metabolisierern (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 intermediären (IMs) und schnellen Metabolisierern (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.

Grapefruit-Produkte 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_{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 und/oder dessen Metabolite 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 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die meisten Nebenwirkungen sind von leichter und vorübergehender Natur. Die unter Cerdelga am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Durchfall (bei etwa 6 % der Patienten). Weniger als 2 % der mit Cerdelga behandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft ab.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung war eine Synkope (0,76 %). Alle Ereignisse standen mit prädisponierenden Risikofaktoren in Zusammenhang und schienen vasovagaler Natur zu sein. Keines dieser Ereignisse führte zu einem Ausscheiden aus der Studie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Gesamtprofil der Nebenwirkungen von Cerdelga wurde basierend auf den zusammengefassten Ergebnissen der primären Analyseperioden zweier Zulassungsstudien und einer 4-jährigen Langzeitstudie mit insgesamt 152 Patienten erstellt, die Eliglustat für einen Zeitraum von im Median 51,9 Wochen (Bereich von 0,1 bis 210,9 Wochen) erhielten und zwischen 16 und 69 Jahre alt waren.

Die Klassifizierung der Nebenwirkungen erfolgt nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$)). Alle Nebenwirkungen, die bei mehr als 2 % der Patienten auftraten, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Durchfall*, Bauchschmerzen*, Blähungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Ermüdung

Die Grenze wurde bei $> 2\%$ gezogen

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

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 empfohlenen Dosis für GD1-Patienten 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 hoch wirksamer 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 Glukozerebrosid 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 Cerdelga. 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 Cerdelga die therapeutischen Ziele mit der ERT erreicht), die meisten Patienten normale GL-1-Spiegel auf, die unter Behandlung mit Cerdelga sanken.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die empfohlenen Dosierungen (siehe Abschnitt 4.2) beruhen auf berechneten Kinetik-Modellen, 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 Cerdelga mit therapienaiven GDI-Patienten – Studie 02507 (ENGAGE)

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

Tabelle 2: Veränderung vom Ausgangswert bis Monat 9 (primärer Analysezeitraum) bei GDI-therapienaiven Patienten, die in der Studie 02507 mit Cerdelga behandelt wurden

	Placebo (n = 20) ^a	Cerdelga (n = 20) ^a	Unterschied (Cerdelga – Placebo) [95 % KI]	p-Wert ^b
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens, MN (%) (primärer Endpunkt)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	< 0,0001
Absolute Veränderung des Hämoglobinspiegels (g/dl) (sekundärer Endpunkt)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
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

^a Zu Studienbeginn betragen die mittleren Milzvolumina in der Placebo- und in der Cerdelga-Gruppe 12,5 bzw. 13,9 MN, während die mittleren Lebertolumina in beiden Gruppen bei 1,4 MN lagen. Die mittleren Hämoglobinspiegel betragen 12,8 bzw. 12,1 g/dl; die Thrombozytenzahl lag bei 78,5 bzw. 75,1 x 10⁹/l.

^b Schätzungen und p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell

Während einer offenen Verlängerungsphase zeigten Patienten, die weiter Cerdelga erhielten (n = 18), nach 18 Monaten Behandlung weitere Verbesserungen (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) hinsichtlich des Hämoglobinspiegels (1,02 g/dl), der Thrombozytenzahl (58,16 %) und des Milz- und Lebertolumens (-44,61 % bzw. -11,18 %). Alle Patienten zeigten eine Verringerung des Milzvolumens um ≥ 20 % nach 18 Monaten und die überwiegende Mehrheit (16 von 18) Patienten erreichte eine Verringerung des Milzvolumens um > 30 %.

Klinische Langzeitdaten bei therapienaiven GDI-Patienten - Studie 304

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

Mit Cerdelga zeigten sich über die Dauer der 4-jährigen Behandlungsphase anhaltende Verbesserungen der Organvolumina und der hämatologischen Parameter (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Veränderung vom Ausgangswert bis Jahr 4 in Studie 304

	n	Ausgangswert (Mittelwert)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwert)	95 % Konfidenzintervall	p-Wert ^a
Milzvolumen (MN)	18	17,32	-62,5 %	(-68,3; -56,7)	< 0,0001
Hämoglobinspiegel (g/dl)	19	11,30	2,27	(1,57; 2,97)	< 0,0001
Lebervolumen (MN)	18	1,70	-28,0 %	(-34,9; -21,2)	< 0,0001
Thrombozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	19	68,68	95,0 %	(50,7; 139,4)	0,0003

MN = Vielfaches des Normalwerts (*Multiples of Normal*)

^a gepaarter t-Test

Zulassungsstudie zu Cerdelga 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 Nicht-Unterlegenheit mit 159 Patienten, die stabil unter ERT waren. In der Cerdelga-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 der vorab definierten Auswertungskriterien, erwies sich Cerdelga bezüglich der Aufrechterhaltung eines stabilen Krankheitsverlaufs gegenüber Cerezyme (Imiglucerase) als nicht-unterlegen. Nach 12-monatiger Behandlung lag der Prozentsatz der Patienten, die den kombinierten primären Endpunkt (bestehend aus allen vier in Tabelle 4 genannten Komponenten) erreicht hatten, bei 84,8 % [95 % Konfidenzintervall 76,2 % - 91,3 %] in der Cerdelga-Gruppe gegenüber 93,6 % [95 % Konfidenzintervall 82,5 % - 98,7 %] in der Cerezyme-Gruppe. Von jenen Patienten, die die Stabilitätskriterien für die einzelnen Parameter nicht erfüllten, blieben 12 von 15 Cerdelga-Patienten und 3 von 3 Cerezyme-Patienten innerhalb der Therapieziele für GD1.

Hinsichtlich der vier einzelnen Krankheitsparameter ergaben sich keine klinisch bedeutenden Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Veränderungen vom Ausgangswert bis Monat 12 (primärer Analysezeitraum) in der Studie 02607 bei GD1-Patienten, die auf Cerdelga umgestellt wurden

	Cerezyme (n = 47) Mittelwert [95%-KI]	Cerdelga (n = 99) Mittelwert [95%-KI]
Milzvolumen		
Anteil der Patienten mit stabilem Milzvolumen* ^a	100 %	95,8 %
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens, MN (%)*	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Hämoglobinspiegel		
Anteil der Patienten mit stabilem Hämoglobinspiegel ^a	100 %	94,9 %
Absolute Veränderung des Hämoglobinspiegels (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
Lebervolumen		
Anteil der Patienten mit stabilem Lebervolumen ^a	93,6 %	96,0 %
Prozentuale Veränderung des Lebervolumens, MN (%)	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Thrombozytenzahl		
Anteil der Patienten mit stabiler Thrombozytenzahl ^a	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.

^a Die Stabilitätskriterien basieren auf den Veränderungen der Werte zwischen Ausgangswert und 12 Monaten: verringerter Hämoglobinspiegel $\leq 1,5$ g/dl, verringerte Thrombozytenzahl ≤ 25 %, erhöhtes Lebervolumen ≤ 20 % und erhöhtes Milzvolumen ≤ 25 %.

Im Rahmen einer offenen Verlängerungsphase konnte nach einer 24-monatigen Behandlung mit Cerdelga der Anteil der Patienten, die den kombinierten Endpunkt, Stabilisierung der Erkrankung, erfüllten, auf einem Niveau von 87,4 % gehalten werden. Die einzelnen Krankheitsparameter, Milzvolumen, Lebervolumen, Hämoglobinspiegel und Thrombozytenzahl, blieben über die Dauer von 24 Monaten stabil.

Klinische Erfahrung bei in Bezug auf CYP2D6 langsamen (PMs) und ultraschnellen Metabolisierern (URMs)

Die Erfahrung mit der Cerdelga-Behandlung von Patienten, die PMs oder URMs sind, ist begrenzt. In den primären Analyseperioden der drei klinischen Studien wurden insgesamt 5 PMs und 5 URMs mit Cerdelga behandelt. Alle PMs erhielten zweimal täglich 42 mg Eliglustat und vier von ihnen (80 %) zeigten ein angemessenes klinisches Ansprechen. Die Mehrheit der URMs (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 angemessenes 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 intermediären Metabolisierern (IMs).

Patienten, die URMs sind, können möglicherweise keine ausreichenden Konzentrationen zum Erzielen einer therapeutischen Wirkung erreichen. Für URMs können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Wirkungen auf die Knochenmanifestationen

In der Studie 02507 sank der mittels MRT in der Lendenwirbelsäule und im Oberschenkelknochen gemessene BMB-Gesamtwert (*Bone Marrow Burden Score* [Skala zur Bewertung des Ausmaßes der Knochenmarksinfiltration]) bei mit Cerdelga behandelten Patienten nach 9 Monaten (n = 20) im Mittel um 1,1 Punkte und nach 18 Monaten (n = 18) im Mittel um 2,15 Punkte. Der Anteil von mit Cerdelga behandelten Patienten mit einem signifikanten Rückgang um mindestens 2 Punkte auf der BMB-Skala erhöhte sich von 26 % (n = 5) nach 9 Monaten auf 44 % (n = 8) nach 18 Monaten.

Nach 18-monatiger Behandlung mit Cerdelga stieg der mittlere T-Wert (SD) der Knochenmineraldichte (*Bone Mineral Density*, BMD) in der Lendenwirbelsäule von -1,06 (0,82) (n = 17) auf -0,91 (0,88) (n = 15) an.

Die Ergebnisse der Studie 304 zeigen, dass die Verbesserung der Knochenmanifestationen im Zeitraum von mindestens 4 Jahre unter Cerdelga-Behandlung stabil blieb oder sich weiterhin verbessert.

Elektrokardiographische 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%-Konfidenzintervalls für das größte, placeboadjustierte Ausgangswert-korrigierte QTcF unter 10 msec, dem Grenzwert gemäß behördlich vorgegebener 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 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.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Cerdelga 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 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cerdelga eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in den pädiatrischen Altersklassen ab 24 Monaten bis 18 Jahren mit Morbus Gaucher vom Typ 1 und Typ 3 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. 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 3 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 wurde der *Steady State* nach 4 Tagen und mit einer höchstens 3-fachen Kumulierungsrate erreicht. Die orale Dosierung von 84 mg Eliglustat einmal täglich bei in Bezug auf CYP2D6 langsamen Metabolisierern (PMs) wurde nicht untersucht.

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die hauptsächlichlichen 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 (freie Fraktion).

Eliglustat zeigte keine Wirkungen auf das 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 ≥ 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 lagen 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 Sperma-Parameter 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 zeigte 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 bzw. 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 Föten 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 Metabolite in die Milch schließen lässt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Glyceroldibehentat

Kapselhülle:

Gelatine
Muscovit (E555)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Indigotin (E132)

Druckfarbe:

Schellack, verestert
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid 28 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

Jede Blisterpackung/Karte enthält 14 Hartkapseln.

Jede Packung enthält 56 oder 196 Hartkapseln.

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

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/974/001

EU/1/14/974/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

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, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- 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, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

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**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen 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) vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **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.

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, den Leitfaden für Ärzte erhalten.

Der Leitfaden für Ärzte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Cerdelga ist zur Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) indiziert. **Es ist nicht zur Verwendung** bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 2 oder Typ 3 (GD2 oder GD3) vorgesehen.
- Vor Beginn der Cerdelga-Behandlung muss bei den Patienten eine CYP2D6-Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus durchgeführt werden. Cerdelga ist bei Patienten indiziert, die langsame Metabolisierer (*poor metabolisers*, PMs), intermediäre Metabolisierer (*intermediate metabolisers*, IMs) oder schnelle Metabolisierer (*extensive metabolisers*, EMs) in Bezug auf CYP2D6 sind.
- Die empfohlene Dosis ist 84 mg Eliglustat zweimal täglich bei intermediären Metabolisierern (IMs) und schnellen Metabolisierern (EMs) in Bezug auf CYP2D6. Die empfohlene Dosis ist 84 mg Eliglustat einmal täglich bei langsamen Metabolisierern (PMs) in Bezug auf CYP2D6.
- Patienten müssen darüber informiert werden, dass der Verzehr von Grapefruits oder Grapefruitsaft vermieden werden soll.
- Eliglustat ist kontraindiziert bei Patienten, die intermediäre Metabolisierer oder schnelle Metabolisierer 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 langsame Metabolisierer 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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Cerdelga vertrieben wird, alle Patienten, denen Cerdelga verschrieben wird, einen Therapiepass erhalten. 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.
- Die Verwendung von Eliglustat zusammen mit solchen Arzneimitteln kann zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Eliglustat führen oder die Eliglustat-Plasmakonzentration des Patienten erhöhen.

Informationen für den Patienten:

- Wenden Sie sich immer an den Arzt, der Eliglustat verschrieben hat, bevor Sie mit der Einnahme anderer Arzneimittel beginnen.
- Verzehren Sie keine Grapefruit-Produkte.

- **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 Langzeit-Sicherheit 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 Protokolls zu sammeln.	Berichte der Subregisterstudie müssen mit jedem PSUR eingereicht werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

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

56 Hartkapseln
196 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR 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

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD
Naarden
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/14/974/001
EU/1/14/974/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Cerdelga

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.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD
Naarden
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/14/974/001
EU/1/14/974/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Cerdelga

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG / KARTE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cerdelga 84 mg Hartkapseln
Eliglustat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Genzyme Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

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 ist ein Arzneimittel für die Langzeitbehandlung erwachsener Patienten mit Morbus Gaucher vom Typ 1.

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). Bevor Sie mit der Einnahme beginnen, wird Ihr Arzt mithilfe eines einfachen Labortests die Entscheidung darüber treffen, ob Cerdelga für Sie geeignet ist.

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 Sie Cerdelga mit normaler Geschwindigkeit abbauen und Arzneimittel, 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 Sie Cerdelga mit langsamer Geschwindigkeit abbauen und Arzneimittel, 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“).

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 einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung eines unregelmäßigen Herzschlags), wie etwa Chinidin, Amiodaron oder Sotalol.

Kinder und Jugendliche

Cerdelga wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Dieses Arzneimittel darf Kindern und Jugendlichen nicht gegeben werden.

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, verwenden 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 Zeugungs-/Gebärfähigkeit

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 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Cerdelga enthält Lactose

Bitte nehmen Sie daher dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern 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.

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.

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

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

Wie zieht man die Blisterpackung/Karte aus der Schutzhülle?

Drücken Sie mit Ihrem Daumen und einem Finger auf das eine Ende der Schutzhülle (1) und ziehen Sie die Blisterpackung/Karte gleichzeitig am anderen Ende vorsichtig heraus (2), um die Schutzhülle zu öffnen.



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. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht und klingen für gewöhnlich mit der Zeit ab.

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

- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Durchfall
- Magenschmerzen
- Blähungen
- Gelenkschmerzen
- Müdigkeit (Erschöpfung)

In klinischen Studien traten einige wenige Fälle von kurzfristiger Bewusstlosigkeit (Ohnmacht) auf. Alle betroffenen Patienten wiesen Risikofaktoren für Bewusstlosigkeit auf. Bitte informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie glauben, Sie könnten das Bewusstsein verlieren, oder wenn Sie zuvor bereits einmal ohnmächtig geworden sind.

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 nach „Verw. bis“ 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). Jede Kapsel enthält 84 mg Eliglustat.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - In der Kapsel: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 unter „Cerdelga enthält Lactose“), Hypromellose und Glyceroldibehenanat.
 - In der Kapselhülle: Gelatine, Muscovit (E555), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Indigotin (E132).

- In der Drucktinte: Schellack, verestert; Eisen(II,III)-oxid (E172); Propylenglycol und Ammoniumhydroxid.

Wie Cerdelga aussieht und Inhalt der Packung

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

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

Möglicherweise werden in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Niederlande

Hersteller

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

Magyarország
sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 9705300

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

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

Deutschland
Genzyme GmbH
Tel: +49 (0) 6102 3674 0

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

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Ελλάδα/Κύπρος
sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 900 1600

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 422 0100

España
Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

France
Genzyme S.A.S.
Tél: +33 (0) 825 825 863

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia
Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

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

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom/Ireland
Genzyme Therapeutics Ltd. (United
Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}

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.