

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cerdelga 21 mg Hartkapseln
Cerdelga 84 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cerdelga 21 mg Hartkapsel
Jede Kapsel enthält 21 mg Eliglustat (als Tartrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Kapsel enthält 27 mg Lactose (als Monohydrat).

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Kapsel enthält 106 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Cerdelga 21 mg Hartkapsel
Kapsel mit einem perlmuttweißen, opaken Oberteil und perlmuttweißen, opaken Unterteil mit dem Aufdruck „GZ04“ in schwarz auf der Kapsel. Die Größe der Kapsel ist „Größe 4“ (Abmessungen 14 × 5 mm).

Cerdelga 84 mg Hartkapsel
Kapsel mit einem perlblaugrünen, opaken Oberteil und perlmuttweißen, opaken Unterteil mit dem Aufdruck „GZ02“ in schwarz auf dem Unterteil der Kapsel. Die Größe der Kapsel ist „Größe 2“ (Abmessungen 18 × 6,4 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

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

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht ≥ 15 kg

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Auswahl der Patienten

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

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

Dosierung

Erwachsene

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

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

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht ≥ 15 kg
Siehe Tabelle 1

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

Vergessene Einnahme

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Siehe Tabelle 2

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

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

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

Art der Anwendung

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

Die Kapseln können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Ver-

Tabelle 1: Kinder und Jugendliche (von 6 bis < 18 Jahren) mit einem Körpergewicht ≥ 15 kg

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

Tabelle 2: Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

Tabelle 3: Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

zehr von Grapefruits oder deren Saft sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit kardialen Vorerkrankungen

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung und gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Eliglustat mit CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren kann bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter Leberfunktionsstörung zu einer weiteren Steigerung der Eliglustat-Plasmakonzentrationen führen. Das Ausmaß dieser Wirkung ist abhängig vom gehemmten Enzym und der Wirkstärke des Inhibitors. Bei in Bezug auf CYP2D6 EMs mit leichter Leberfunktionsstörung, die einen schwachen CYP2D6-Inhibitor oder einen starken, mäßig starken oder schwachen CYP3A-Inhibitor einneh-

men, wird eine einmal tägliche Dosis empfohlen (z. B. bei der Einnahme einer Dosis von 84 mg Eliglustat zweimal täglich sollte auf 84 mg Eliglustat einmal täglich angepasst werden) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Überwachung des klinischen Ansprechens

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

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die Liste der Substanzen in Abschnitt 4.5 ist keine vollständige Auflistung und dem ver-

schreibenden Arzt wird angeraten, die Fachinformation aller weiteren verschriebenen Arzneimittel in Bezug auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Eliglustat zu prüfen.

Wirkstoffe, die die Eliglustat-Konzentration erhöhen können

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

CYP2D6-Inhibitoren bei IMs und EMs

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

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

CYP2D6-Inhibitoren bei EMs mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung

Siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4.

CYP2D6-Inhibitoren bei EMs mit schwerer Leberfunktionsstörung

Siehe Abschnitte 4.2 und 4.3.

CYP3A-Inhibitoren bei IMs und EMs

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

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

der Anwendung von mäßig starken CYP3A-Inhibitoren bei IMs und EMs.

CYP3A-Inhibitoren bei EMs mit leichter Leberfunktionsstörung
Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

CYP3A-Inhibitoren bei EMs mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung
Siehe Abschnitte 4.2 und 4.3.

CYP3A-Inhibitoren bei PMs

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

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

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

Gleichzeitige Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren und CYP3A-Inhibitoren
Bei IMs und EMs:

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

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

Wirkstoffe, die die Eliglustat-Konzentration verringern können

Starke CYP3A-Induktoren

Nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe von 127 mg Eliglustat an Nicht-PMs führte die gleichzeitige, wiederholte, einmal tägliche Gabe von 600 mg Rifampicin (einem starken Induktor von CYP3A wie auch des Efflux-Transporters P-gp) zu einer etwa 85%igen Verringerung der Eliglustat-Konzentration. Nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe von 84 mg Eliglustat bei langsamen Meta-

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Klassifizierung der Nebenwirkungen erfolgt nach Systemorganklassen und Häufigkeit:

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

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <https://www.bfarm.de>

Tabelle 4: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <https://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die empfohlenen Dosierungen (siehe Abschnitt 4.2) beruhen auf berechneten Kine-

tikmodellen, die für IMs und EMs auf den PK/PD-Daten der Dosis-Titration-Untersuchungen aus den klinischen Studien oder für die PMs auf Rechenmodellen beruhen.

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

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

Siehe Tabelle 5

Während der offenen Langzeitbehandlungsphase mit Eliglustat (Verlängerungsphase) zeigten alle Patienten mit vollständigen Daten, die weiter Eliglustat erhielten, weitere Verbesserungen während der Verlängerungsphase. Die Ergebnisse (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) nach 18 Monaten, 30 Monaten und 4,5 Jahren Behandlung mit Eliglustat sind bezüglich der folgenden Endpunkte: Absolute Änderung des Hämoglobinspiegels 1,1 g/dl (1,03) [0,68 mmol/l (0,64); n = 39], 1,4 g/dl (0,93) [0,87 mmol/l (0,58); n = 35] bzw. 1,4 g/dl (1,31) [0,87 mmol/l (0,81); n = 12]; mittlere Erhöhung der Thrombozytenzahl (mm³) 58,5% (40,57%) [n = 39], 74,6% (49,57%) [n = 35] bzw. 86,8% (54,20%) [n = 12]; mittlere Verringerung des Milzvolumens (MN) 46,5% (9,75%) [n = 38], 54,2% (9,51%) [n = 32] bzw. 65,6% (7,43%) [n = 13] und mittlere Verringerung des Leberolumens (MN) 13,7% (10,65%) [n = 38], 18,5% (11,22%) [n = 32] bzw. 23,4% (10,59%) [n = 13].

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

	Placebo* (n = 20) ^a	Eliglustat (n = 20) ^a	Unterschied (Eliglustat – 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 (sekundärer Endpunkt)	(g/dl)	-0,54	0,69 [0,57; 1,88]	0,0006
	(mmol/l)	-0,34	0,43 [0,35; 1,17]	
Prozentuale Veränderung des Leberolumens, 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 Eliglustat-Gruppe 12,5 bzw. 13,9 MN, während die mittleren Leberolumina in beiden Gruppen bei 1,4 MN lagen. Die mittleren Hämoglobinspiegel betragen 12,8 g/dl (7,954 mmol/l) bzw. 12,1 g/dl (7,51 mmol/l); die Thrombozytenzahl lag bei 78,5 bzw. 75,1 × 10⁹/l.

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

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

Klinische Langzeitdaten bei therapienaiven GD1-Patienten – Studie 304

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

In der Studie haben 18 Patienten die 8-jäh-rige Behandlung abgeschlossen. Von diesen 18 Patienten wurde bei einem Patienten (6 %) eine weitere Dosiseskala-tion auf 127 mg zweimal täglich durchgeführt; 14 Patienten (78 %) erhielten weiterhin 84 mg Eliglustat zweimal täglich; 3 Patienten (17 %) erhielten weiterhin 42 mg zweimal täglich. Nach 8 Jahren wurde bei 16 Patienten eine Be-wertung des Wirksamkeitseindpunktes durchgeführt.

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

Siehe Tabelle 6

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

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

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

Hinsichtlich der vier einzelnen Krankheits-parameter ergaben sich keine klinisch be-deutenden Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 7).

Siehe Tabelle 7

Während der offenen Langzeitbehandlungs-phase mit Eliglustat (Verlängerungsphase) blieb der Anteil der Patienten mit vollständi-gen Daten, die den kombinierten Endpunkt Stabilisierung der Erkrankung erfüllten, bei

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

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

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

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

	Imiglucerase (n = 47)** Mittelwert [95 % KI]	Eliglustat (n = 99) Mittelwert [95 % KI]	
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]
	(mmol/l)	0,024 [-0,099; 0,14]	-0,13 [-0,22; -0,043]
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.

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

^a Die Stabilitätskriterien basieren auf den Veränderungen der Werte zwischen Ausgangswert und 12 Monaten: verringerter Hämoglobinspiegel ≤ 1,5 g/dl (0,93 mmol/l), verringerte Thrombozytenzahl ≤ 25 %, erhöhtes Lebervolumen ≤ 20 % und erhöhtes Milzvolumen ≤ 25 %.

Patientenzahl (n) = per Protokollpopulation.

84,6 % (n = 136) nach 2 Jahren, 84,4 % (n = 109) nach 3 Jahren und 91,1 % (n = 45) nach 4 Jahren. Die Mehrheit der Therapie-abbrüche in der Verlängerungsphase basier-te auf einem Wechsel zum kommerziell er-hältlichen Arzneimittel ab dem 3. Jahr. Die einzelnen Krankheitsparameter wie Milzvo-lumen, Lebervolumen, Hämoglobinspiegel und Thrombozytenzahl blieben über die Dauer von 4 Jahren stabil (siehe Tabelle 8).

Siehe Tabelle 8 auf Seite 6

Klinische Erfahrung bei in Bezug auf CYP2D6 PMs und URMs

Die Erfahrung mit der Eliglustat-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 Eliglustat 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 Dosiseskala-tion 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 ausrei-chendes 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 Kon-zentrationen mit 84 mg Eliglustat zweimal täglich bei IMs. Patienten, die URMs sind, können möglicherweise keine ausreichenden Konzentrationen zum Erzielen einer thera-peutischen Wirkung erreichen. Für URMs können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

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

	Jahr 2		Jahr 3		Jahr 4		
	Imiglu- cerase/ Eliglustat ^a Mittelwert [95 % KI]	Eliglustat ^b Mittelwert [95 % KI]	Imiglu- cerase/ Eliglustat ^a Mittelwert [95 % KI]	Eliglustat ^b Mittelwert [95 % KI]	Imiglu- cerase/ Eliglustat ^a Mittelwert [95 % KI]	Eliglustat ^b Mittelwert [95 % KI]	
Patientenzahl zu Jahresbeginn (n)	51	101	46	98	42	96	
Patientenzahl am Jahresende (n)	46	98	42	96	21	44	
Patientenzahl mit vorliegenden Daten (n)	39	97	16	93	3	42	
Milzvolumen							
Anteil der Patienten mit stabilem Milzvolumen (%)*	31/33 (93,9) [0,798; 0,993]	69/72 (95,8) [0,883; 0,991]	12/12 (100,0) [0,735; 1,000]	65/68 (95,6) [0,876; 0,991]	2/2 (100,0) [0,158; 1,000]	28/30 (93,3) [0,779; 0,992]	
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens, MN (%)*	-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]	
Hämoglobinspiegel							
Anteil der Patienten mit stabilem Hämoglobinspiegel (%)	38/39 (97,4) [0,865; 0,999]	95/97 (97,9) [0,927; 0,997]	16/16 (100,0) [0,794; 1,000]	90/93 (96,8) [0,909; 0,993]	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	42/42 (100,0) [0,916; 1,000]	
Änderung des Hämoglobinausgangsspiegels	(g/dl)	0,034 [-0,31; 0,38]	-0,112 [-0,26; 0,04]	0,363 [-0,01; 0,74]	-0,103 [-0,27; 0,07]	0,383 [-1,62; 2,39]	0,290 [0,06; 0,53]
	(mmol/l)	0,021 [-0,19; 0,24]	-0,077 [-0,16; 0,025]	0,23 [-0,006; 0,46]	-0,064 [-0,17; 0,043]	0,24 [-1,01; 1,48]	0,18 [0,0374; 0,33]
Lebervolumen							
Anteil der Patienten mit stabilem Lebervolumen (%)	38/39 (97,4) [0,865; 0,999]	94/97 (96,9) [0,912; 0,994]	15/16 (93,8) [0,698; 0,998]	87/93 (93,5) [0,865; 0,976]	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	40/42 (95,2) [0,838; 0,994]	
Prozentuale Veränderung des Lebervolumens, MN (%)	0,080 [-3,02; 3,18]	2,486 [0,50; 4,47]	-4,908 [-11,53; 1,71]	3,018 [0,52; 5,52]	-14,410 [-61,25; 32,43]	-1,503 [-5,27; 2,26]	
Thrombozytenzahl							
Anteil der Patienten mit stabiler Thrombozytenzahl (%)	33/39 (84,6) [0,695; 0,941]	92/97 (94,8) [0,884; 0,983]	13/16 (81,3) [0,544; 0,960]	87/93 (93,5) [0,865; 0,976]	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	40/42 (95,2) [0,838; 0,994]	
Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahl (%)	-0,363 [-6,60; 5,88]	2,216 [-1,31; 5,74]	0,719 [-8,20; 9,63]	5,403 [1,28; 9,52]	-0,163 [-35,97; 35,64]	7,501 [1,01; 13,99]	
Kombinierter Endpunkt							
Patienten, die unter Eliglustat-Therapie stabil bleiben (%)	30/39 (76,9) [0,607; 0,889]	85/97 (87,6) [0,794; 0,934]	12/16 (75,0) [0,476; 0,927]	80/93 (86,0) [0,773; 0,923]	3/3 (100,0) [0,292; 1,000]	38/42 (90,5) [0,774; 0,973]	

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

* Ausschluss von Patienten mit kompletter Splenektomie.

^a Imiglu- cerase/Eliglustat – ursprünglich randomisiert für Imiglu- cerase.

^b Eliglustat – ursprünglich randomisiert für Eliglustat.

Wirkungen auf die Knochenmanifestationen

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

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

Nach 18-monatiger Behandlung mit Eliglustat in der offenen Verlängerungsphase stieg der mittlere T-Wert (SD) der Knochenmineral-

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

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

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

Elektrokardiografische Bewertung

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

Das mittels Fridericia-Formel um die Herzfrequenz korrigierte QT-Intervall (QTcF) wurde in einer randomisierten, placebo- und

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

Ältere Patienten

In die klinischen Studien wurde nur eine begrenzte Anzahl von Patienten im Alter von

65 Jahren oder älter (n = 10) aufgenommen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Wirksamkeits- und Sicherheitsprofilen der älteren und jüngeren Patienten.

Kinder und Jugendliche

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

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

In Kohorte 1 (n = 46 GD1 und n = 5 GD3) waren 51 Patienten und in Kohorte 2 (n = 3 GD1 und n = 3 GD3) 6 Patienten. Die Patienten wurden entsprechend Ihrem prognostizierten CYP2D6-Phänotyp (EM, IM, PM) und der Gewichtskategorie, mit möglicher Dosiserhöhung aufgrund zunehmenden Körpergewichts, und geringerer PK-Exposition (basierend auf den Ergebnissen der PK-Analysen von Einzel- und Subgruppen) do-

siert. Es wurden keine Patienten mit einem Ausgangsgewicht von unter 15 kg in die Studie aufgenommen. Während des 52-wöchigen Zeitraums wurde bei 28 Patienten (49,2%) mindestens eine Dosiserhöhung durchgeführt.

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

Die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte für Kohorte 1 umfassten die Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 52 (primärer Analysezeitraum) für Hämoglobin (g/dl), Thrombozyten (%), Milzvolumen (%) und Lebervolumen (%). Die Mehrzahl der Studienpatienten (96%) unter Eliglustat-Monotherapie behielt ihre mit Gaucher assoziierten klinischen Parameter (Tabelle 9) innerhalb der zuvor für den Studieneintritt definierten therapeutischen Ziele bei. Von den drei Patienten unter 6 Jahren, die eine Eliglustat-Monotherapie erhielten, wechselten zwei auf Imiglucerase. Von 51 Patienten wurden 47 in Kohorte 1 52 Wochen lang mit einer Eliglustat-Monotherapie behandelt.

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

Von den fünf Patienten mit GD3, die eine Eliglustat-Monotherapie erhielten, brach einer die Studie aufgrund von COVID-19 ab und zwei Patienten qualifizierten sich für eine Rescue-Therapie; von den beiden Patienten, die sich für eine Rescue-Therapie qualifizierten, brach ein Patient die Studie ab und ein Patient schloss den PAP unter Rescue-Therapie ab, wie oben angegeben. Die Wirksamkeitsdaten von Eliglustat als Monothe-

rapie bei pädiatrischen Patienten unter 6 Jahren (n = 3) und mit GD3 (n = 5) sind begrenzt; eine klinisch bedeutsame Schlussfolgerung kann nicht gezogen werden.

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

Siehe Tabelle 9

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Eliglustat bindet mäßig stark an menschliche Plasmaproteine (76 bis 83%) und liegt haupt-

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

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

sächlich 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 intermediale oder schnelle CYP2D6-Metabolisierer.

Geschlecht, Körpergewicht, Alter und ethnische Abstammung

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

Kinder und Jugendliche

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

Leberfunktionsstörung

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

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

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

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Eliglustat zeigte keine Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) oder die Atmungsfunktionen. In präklinischen Studien wurden konzentrationsabhängige Wirkungen auf das Herz beobachtet: Hemmung von Ionenkanälen im menschlichen Herzen, darunter für Kalium, Natrium und Kalzium, bei Konzentrationen, die um das ≥ 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 Karzinogenitätstudien lag bei Mäusen und Ratten etwa beim 4-Fachen bzw. 3-Fachen über der mittleren voraussichtlichen Plasmagesamtkonzentration beim Menschen oder weniger als dem 1-Fachen bei Betrachtung der Plasmakonzentration der freien Substanz.

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

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

Kapselhülle

21 mg Hartkapsel
Gelatine (E 441)
Muscovit (E 555)
Titandioxid (E 171)

84 mg Hartkapsel

Gelatine
Muscovit (E 555)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Indigocarmin (E 132)

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol (E 1520)
Konzentrierte Ammoniaklösung (E 527)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Cerdelga 21 mg Hartkapsel
2 Jahre

Cerdelga 84 mg Hartkapsel
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PETG/COC/PETG/PCTFE-Aluminium

Cerdelga 21 mg Hartkapsel

Jede Blisterpackung enthält 14 Hartkapseln.
Jede Packung enthält 56 Hartkapseln.
Packungsgröße: 56 Hartkapseln in 4 Blisterpackungen mit jeweils 14 Kapseln.

Cerdelga 84 mg Hartkapsel

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi B. V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Cerdelga 21 mg Hartkapsel
EU/1/14/974/004 56 Hartkapseln

Cerdelga 84 mg Hartkapsel
EU/1/14/974/001 56 Hartkapseln
EU/1/14/974/002 196 Hartkapseln
EU/1/14/974/003 14 Hartkapseln

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Januar 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
16. Dezember 2019

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland
Verschreibungspflichtig.

Österreich
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 04 36 996
medinfo.de@sanofi.com

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
A-1100 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel behördlich genehmigte Schulungsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim örtlichen Vertreter (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der jeweiligen Firmen-Webseite heruntergeladen werden:

Deutschland
<https://mein.sanofi.de/produkte/cerdelga>

Österreich

url.sanofi.at/rmp

