

▼ 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 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 18,0 × 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).

Vergessene Einnahme

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

Besondere Patientengruppen

CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer (ultra-rapid metabolisers, URM)s und Patienten mit in Bezug auf CYP2D6 unklarem Metabolisierungstyp

Eliglustat sollte bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer

sind (URMs), oder bei Patienten mit unklarem Metabolisierungstyp nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Eliglustat ist kontraindiziert bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B) wird Eliglustat nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Dosis beträgt 84 mg Eliglustat zweimal täglich.

Eliglustat wird nicht empfohlen bei in Bezug auf CYP2D6 intermediären Metabolisierern (IMs) oder langsamen Metabolisierern (PMs) mit Leberfunktionsstörung jeden Schweregrades (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eliglustat ist kontraindiziert bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung, die einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) mit leichter Leberfunktionsstörung, die einen schwachen CYP2D6-Inhibitor oder einen starken, mäßig starken oder schwachen CYP3A-Inhibitor einnehmen, sollte eine Dosis von 84 mg Eliglustat einmal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Dosis beträgt 84 mg Eliglustat zweimal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) mit terminaler Niereninsuffizienz (*end stage renal disease*, ESRD) wird Eliglustat nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei in Bezug auf CYP2D6 intermediären Metabolisierern (IMs) oder langsamen Metabolisierern (PMs) mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder ESRD wird Eliglustat nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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).

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.

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

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).

Aufgrund der deutlich erhöhten Eliglustat-Plasmakonzentrationen ist Cerdelga kontraindiziert bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) mit schwerer Leberfunktionsstörung und bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (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

Einleitung der Therapie: CYP2D6-Genotypisierung

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

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

Die Anwendung von Eliglustat 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 Eliglustat bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Da Eliglustat bei erheblich erhöhten Plasmakonzentrationen voraussichtlich leichte Verlängerungen der EKG-Intervalle verursacht, sollte die Anwendung von Eliglustat bei

Patienten mit Herzerkrankungen (Herzinsuffizienz, kurz zurückliegender akuter Myokardinfarkt, Bradykardie, Störungen der Erregungsleitung mit Blockbildung, ventrikuläre Arrhythmie), Long-QT-Syndrom und in Kombination mit Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin) und der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) vermieden werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzt Daten für in Bezug auf CYP2D6 schnelle Metabolisierer (EMs) mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung vor. Die Anwendung von Eliglustat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Es liegen nur begrenzt oder keine Daten für in Bezug auf CYP2D6 intermediäre Metabolisierer (IMs) oder langsame Metabolisierer (PMs) mit Leberfunktionsstörung jeden Schweregrades vor. Die Anwendung von Eliglustat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Eliglustat mit CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren kann bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (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 schnellen Metabolisierern (EMs) mit leichter Leberfunktionsstörung, die einen schwachen CYP2D6-Inhibitor oder einen starken, mäßig starken oder schwachen CYP3A4-Inhibitor einnehmen, sollte eine Dosis von 84 mg Eliglustat einmal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzt oder keine Daten bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs), intermediären Metabolisierern (IMs) oder langsamen Metabolisierern (PMs) mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) und bei in Bezug auf CYP2D6 intermediären Metabolisierern (IMs) oder langsamen Metabolisierern (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 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 CYP3A4-Inhibitor einnehmen, sowie Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 langsame Metabolisierer (PMs) sind und einen starken CYP3A4-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.

Bei schnellen Metabolisierern (EMs) mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung: siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4. Bei schnellen Metabolisierern (EMs) mit schwerer Leberfunktionsstörung: siehe Abschnitte 4.2 und 4.3.

CYP3A4-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 400 mg Ketoconazol, einem starken CYP3A4-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 CYP3A4-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 CYP3A4-Inhibitoren bei IMs und EMs.

Bei einer zweimal täglichen Gabe von 84 mg Eliglustat an Nicht-PMs würde die gleichzeitige Anwendung von mäßig starken CYP3A4-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 CYP3A4-Inhibitoren bei IMs und EMs.

Bei schnellen Metabolisierern (EMs) mit leichter Leberfunktionsstörung: siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Bei schnellen Metabolisierern (EMs) mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung: siehe Abschnitte 4.2 und 4.3.

Bei langsamen Metabolisierern (PMs):

Bei einer einmal täglichen Dosierung von 84 mg Eliglustat bei PMs wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-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 CYP3A4-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 CYP3A4-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 CYP3A4-Inhibitors wird bei PMs nicht empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von schwachen CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amlodipin, Cilostazol, Fluvoxamin, Hydralazin, Ranitidin, Ranolazin) bei PMs.

Gleichzeitige Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren und CYP3A-InhibitorenBei 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 könnenStarke 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 kannP-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 StillzeitSchwangerschaft

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

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtprofil der Nebenwirkungen von Cerdelga basiert auf 1.400 Patientenbehandlungsjahren und den zusammengefassten Ergebnissen der primären Analysezeiträume und Verlängerungsphasen zweier Phase-3-Zulassungsstudien (ENGAGE und ENCORE), einer 8-jährigen Phase-2-Langzeitstudie (Studie 304) und einer unterstützenden Phase-3b-Studie (EDGE). In diesen 4 Studien erhielten insgesamt 393 Patienten im Alter zwischen 16 und 75 Jahren Eliglustat über einen Zeitraum von im Median 3,5 Jahren (bis zu 9,3 Jahren).

Die unter Cerdelga am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Dyspepsie (bei etwa 6 % der Patienten).

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 1 aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad geordnet.

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: <http://www.bfarm.de>

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz*, Schwindel*, Dysgeusie
Herzkrankungen	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 Knochenerkrankungen	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 Cerdelga.

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im
Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gov.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.-Gaucher-Typ-1-Patienten empfohlenen Dosis entspricht. Zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentration (59-mal höher als unter normalen therapeutischen Bedingungen) traten bei dem Probanden Schwindelgefühle auf, die sich in Gleichgewichtsstörungen, Hypotonie, Bradykardie, Übelkeit und Erbrechen äußerten.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien mit therapienaiven GD1-Patienten waren die GL-1-Plasmaspiegel bei der Mehrzahl der Patienten erhöht und sanken nach einer Behandlung mit 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 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 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 Dosiseskalation bis auf 84 mg zweimal täglich, basierend auf dem Plasmatalspiegel.

Siehe Tabelle 2.

Während der offenen Langzeitbehandlungsphase mit Cerdelga (Verlängerungsphase) zeigten alle Patienten mit vollständigen Daten, die weiter Cerdelga erhielten, weitere Verbesserungen während der Verlängerungsphase. Die Ergebnisse (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) nach 18 Monaten, 30 Monaten und 4,5 Jahren Behandlung mit Cerdelga sind bezüglich der folgenden Endpunkte: absolute Änderung des Hämoglobinspiegels (g/dl) 1,1 (1,03) [n = 39], 1,4 (0,93) [n = 35] und 1,4 (1,31) [n = 12]; mittlere Erhöhung der Thrombozytenzahl (mm^3) 58,5 % (40,57 %) [n = 39], 74,6 % (49,57 %) [n = 35] und 86,8 % (54,20 %) [n = 12]; mittlere Verringerung des Milzvolumens (MN) 46,5 % (9,75 %) [n = 38], 54,2 % (9,51 %) [n = 32] und 65,6 % (7,43 %) [n = 13] und mittlere Verringerung des Lebervolumens (MN) 13,7 % (10,65 %) [n = 38], 18,5 % (11,22 %) [n = 32] und 23,4 % (10,59 %) [n = 13].

Klinische Langzeitdaten bei therapienaiven GD1-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 Dosiseskalation bis auf

84 mg Eliglustat zweimal täglich statt; 4 Patienten (21 %) erhielten weiterhin 42 mg zweimal täglich.

Achtzehn Patienten haben die 8-jährige Behandlung abgeschlossen. Bei einem Patienten (6 %) wurde eine weitere Dosiseskalation auf 127 mg zweimal täglich durchgeführt. Vierzehn Patienten (78 %) erhielten weiterhin 84 mg Cerdelga zweimal täglich. Drei Patienten (17 %) erhielten weiterhin 42 mg zweimal täglich. Nach 8 Jahren wurde bei 16 Patienten eine Bewertung des Wirksamkeitsendpunktes durchgeführt.

Mit Cerdelga zeigten sich über die Dauer der 8-jährigen Behandlungsphase anhaltende Verbesserungen der Organvolumina und der hämatologischen Parameter (siehe Tabelle 3 auf Seite 5).

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 Nichtunterlegenheit mit 159 Patienten, die stabil unter ERT waren. In der Cerdelga-Gruppe fand während des 12-monatigen primären Analysezeitraums bei 34 Patienten (32 %) eine Dosiseskalation bis auf 84 mg Eliglustat zweimal täglich und bei 51 Patienten (48 %) bis auf 127 mg zweimal täglich statt, während 21 Patienten (20 %) weiterhin 42 mg zweimal täglich erhielten.

Basierend auf den aggregierten Daten aus allen in dieser Studie untersuchten Dosisgruppen und gemäß den vorab definierten Auswertungskriterien erwies sich 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)

Tabelle 2: Veränderung vom Ausgangswert bis Monat 9 (primärer Analysezeitraum) bei therapienaiven GD1-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 Lebervolumens, 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 betrugen die mittleren Milzvolumina in der Placebo- und in der Cerdelga-Gruppe 12,5 bzw. 13,9 MN, während die mittleren Lebervolumina in beiden Gruppen bei 1,4 MN lagen. Die mittleren Hämoglobinspiegel betrugen 12,8 bzw. 12,1 g/dl; die Thrombozytenzahl lag bei 78,5 bzw. 75,1 $\times 10^9/\text{l}$.

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

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

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).

Während der offenen Langzeitbehandlungsphase mit Cerdelga (Verlängerungsphase) blieb der Anteil der Patienten mit vollständigen Daten, die den kombinierten Endpunkt Stabilisierung der Erkrankung erfüllten, bei 84,6 % (n = 136) nach 2 Jahren, 84,4 % (n = 109) nach 3 Jahren und 91,1 % (n = 45) nach 4 Jahren. Die Mehr-

heit der Therapieabbrüche in der Verlängerungsphase basierte auf einem Wechsel zum kommerziell erhältlichen Arzneimittel ab dem 3. Jahr. Die einzelnen Krankheitsparameter wie Milzvolumen, Lebertvolumen, Hämoglobinspiegel und Thrombozytenzahl blieben über die Dauer von 4 Jahren stabil (siehe Tabelle 5 auf Seite 6).

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 Dosiserhöhung

bis auf zweimal täglich 127 mg Eliglustat und alle von ihnen zeigten ein angemessenes klinisches Ansprechen. Der eine URM-Patient, der zweimal täglich 84 mg Eliglustat erhielt, zeigte kein ausreichendes Ansprechen.

Es wird erwartet, dass die voraussichtlichen Konzentrationen mit 84 mg Eliglustat einmal täglich bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 PMs sind, ähnlich sind wie die Konzentrationen mit 84 mg Eliglustat zweimal täglich bei 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 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 Cerdelga behandelten Patienten (n = 19) im Vergleich zu keiner Änderung bei Patienten, die Placebo erhielten (n = 20). Fünf mit Cerdelga 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 Cerdelga 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 Cerdelga in der offenen Verlängerungsphase stieg der mittlere T-Wert (SD) der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule von -1,14 (1,0118) zu Studienbeginn (n = 34) auf -0,918 (1,1601) (n = 33) in den normalen Bereich. Nach 30-monatiger und 4,5-jähriger Behandlung stieg der T-Wert weiter auf -0,722 (1,1250) (n = 27) bzw. auf -0,533 (0,8031) (n = 9).

Die Ergebnisse der Studie 304 zeigen, dass die Verbesserung der Knochenmanifestationen im Zeitraum von mindestens 8 Jahren unter Cerdelga-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 Cerdelga behandelt wurden.

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

Tabelle 3: Veränderung vom Ausgangswert bis Jahr 8 in Studie 304

	n	Ausgangswert (Mittelwert)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwert)	Standardabweichung
Milzvolumen (MN)	15	17,34	-67,9 %	17,11
Hämoglobinspiegel (g/dl)	16	11,33	2,08	1,75
Lebertvolumen (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 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]
Lebertvolumen		
Anteil der Patienten mit stabilem Lebertvolumen ^a	93,6 %	96,0 %
Prozentuale Veränderung des Lebertvolumens, 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 Cerdelga umgestellt.

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

Patientenzahl (n) = per Protokollpopulation.

Tabelle 5: Änderungen bei Patienten mit GD1 von Monat 12 (primärer Analysezeitraum) bis Monat 48 in der Langzeitbehandlungsphase mit Cerdelga in Studie 02607

	Jahr 2		Jahr 3		Jahr 4	
	Cerezyme/ Cerdelga ^a Mittelwert [95 % KI]	Cerdelga ^b Mittelwert [95 % KI]	Cerezyme/ Cerdelga ^a Mittelwert [95 % KI]	Cerdelga ^b Mittelwert [95 % KI]	Cerezyme/ Cerdelga ^a Mittelwert [95 % KI]	Cerdelga ^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]
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 Cerdelga-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 Cerezyme/Cerdelga – ursprünglich randomisiert für Cerezyme.^b Cerdelga – ursprünglich randomisiert für Cerdelga.

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur 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 bez. 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 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 Wir-

kung auf die Pharmakokinetik von Eliglustat. Nach wiederholten Gaben von 84 mg Eliglustat zweimal täglich in Patienten, die nicht zu den langsamen Metabolisierern (Nicht-PMs) gehören, und einmal täglich in langsamen Metabolisierern (PMs) wurde der *Steady State* nach 4 Tagen und mit einer höchstens 3-fachen Kumulierungsrate erreicht.

Verteilung

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

Biotransformation

Eliglustat wird in erheblichem Umfang und mit hoher Clearance hauptsächlich über CYP2D6 und in geringerem Maße über CYP3A4 metabolisiert. Zu den primären Stoffwechselwegen von Eliglustat gehören die sequenzielle Oxidation der Octanoyl-Gruppe, gefolgt von der Oxidation der 2,3-Dihydro-

1,4-Benzodioxan-Gruppe, oder auch eine Kombination beider Wege, was zu mehreren oxidierten Metaboliten führt.

Elimination

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

Eigenschaften in spezifischen Gruppen

CYP2D6-Phänotyp

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

Geschlecht, Körpergewicht, Alter und ethnische Abstammung

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

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 schnellen Metabolisierern (EMs) mit leichter Leberfunktionsstörung und 2,8- bzw. 5,2-mal höher bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung.

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

Man geht davon aus, dass im Vergleich zu in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) ohne Leberfunktionsstörungen, die zweimal täglich 84 mg Cerdelga erhalten, bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nach wiederholten Dosen von 84 mg Cerdelga einmal täglich die C_{max} und die AUC_{0-24} 3,1- und

3,2-mal höher sein werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Steady-State-PK-Exposition konnte bei in Bezug auf CYP2D6 intermediären Metabolisierern (IMs) und langsamen Metabolisierern (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 schnellen Metabolisierern (EMs) mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei in Bezug auf CYP2D6 schnellen Metabolisierern (EMs) ohne Nierenfunktionsstörung vergleichbar.

Es standen nur begrenzt oder keine Daten von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) und von in Bezug auf CYP2D6 intermediären Metabolisierern (IMs) oder langsamen Metabolisierern (PMs) mit schwerer Nierenfunktionsstörung zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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 (freier Anteil).

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 protein-gebundenen Substanz im Plasma beim Menschen) sowie verlängerte QRS- und PR-Intervalle in Telemetrie- und Herzleitungsstudien an betäubten Hunden, wobei die Wirkungen bei Konzentrationen sichtbar wurden, die um das 14-Fache über der voraussichtlichen C_{max} bei Betrachtung der Plasmagesamtkonzentration beim Menschen oder um das 2-Fache über der voraussichtlichen C_{max} bei Betrachtung der freien Substanz im menschlichen Plasma lagen.

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

Bei ausgewachsenen männlichen Ratten wurden bei systemischen, nicht toxischen Dosen keine Wirkungen auf die 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 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 bzw. 24 Stunden nach der Dosierung wurden 0,034 % bzw. 0,013 % der markierten Dosis im fetalen Gewebe nachgewiesen.

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

Eine Laktationsstudie an Ratten zeigte, dass 0,23 % der markierten Dosis innerhalb von 24 Stunden nach der Dosierung 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
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Glyceroldibehenat (Ph. Eur.)

Kapselhülle
Gelatine
Muscovit (E 555)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172)
Indigocarmin (E 132)

Druckfarbe
Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung

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 14, 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

Sanofi B. V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

August 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt