▼ 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 Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Kapsel enthält 106 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

*Besondere Patientengruppen*
*CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer (ultra-rapid metabolisers, URMs) und Patienten mit in Bezug auf CYP2D6 unklarem Metabolisierungsstatus*
Cerdelga sollte bei Patienten, die CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer sind (URMs) oder bei Patienten mit unklarem Metabolisierungsstatus nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

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

### 4.3 Gegenanzeigen

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

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wirkstoffe, die die Eliglustat-Konzentration erhöhen können

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

*CYP2D6-Inhibitoren*

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

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

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

*CYP3A-Inhibitoren*

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

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

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

*Bei langsamen Metabolisierern (PMs):*

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

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

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

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

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

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

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

Wirkstoffe, die die Eliglustat-Konzentration verringern können

*Starke CYP3A-Induktoren*

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

Wirkstoffe, deren Verfügbarkeit durch Eliglustat erhöht werden kann

*P-gp-Substrate*

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

*CYP2D6-Substrate*

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

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

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

### 4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Die Klassifizierung der Nebenwirkungen erfolgt nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000)). Alle Nebenwirkungen, die bei mehr als 2 % der Patienten auftraten, sind in obenstehender 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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

**Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen**

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

Die Grenze wurde bei > 2 % gezogen
* Diese Nebenwirkung trat in der placebokontrollierten Zulassungsstudie unter Placebo genauso häufig oder häufiger auf als unter Cerdelga.

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

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://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 empfohlenen Dosis für GD1-Patienten entspricht. Zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentration (59-mal höher als unter normalen therapeutischen Bedingungen) traten bei dem Probanden Schwindelgefühle auf, die sich in Gleichgewichtsstörungen, Hypotonie, Bradykardie, Übelkeit und Erbrechen äußerten.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen
In klinischen Studien mit therapienaiven GD1-Patienten waren die GL-1-Plasmaspiegel bei der Mehrzahl der Patienten erhöht und sanken nach einer Behandlung mit Cerdelga. Außerdem wiesen in einer klinischen Studie mit GD1-Patienten, die im Rahmen einer Enzymersatztherapie (*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, placebokontrollierte, 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 Plasma-Talspiegel.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

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

**Tabelle 2: Veränderung vom Ausgangswert bis Monat 9 (primärer Analysezeitraum) bei GD1-therapienaiven Patienten, die in der Studie 02507 mit Cerdelga behandelt wurden**

| | Placebo (n = 20)[a] | Cerdelga (n = 20)[a] | Unterschied (Cerdelga – Placebo) [95 % KI] | p-Wert[b] |
|---|---|---|---|---|
| Prozentuale Veränderung des Milzvolumens, MN (%) (primärer Endpunkt) | 2,26 | −27,77 | −30,0 [−36,8; −23,2] | < 0,0001 |
| Absolute Veränderung des Hämoglobinspiegels (g/dl) (sekundärer Endpunkt) | −0,54 | 0,69 | 1,22 [0,57; 1,88] | 0,0006 |
| Prozentuale Veränderung des 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 × $10^9$/l.

[b] Schätzungen und p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell

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

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

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

[a] gepaarter t-Test

*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.

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

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

Bei der Studie 02607 handelte es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische klinische Studie zur Nicht-Unterlegenheit mit 159 Patienten, die stabil unter ERT waren. In der Cerdelga-Gruppe fand während des 12-monatigen primären Analysezeitraums bei 34 Patienten (32 %) eine 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 der vorab definierten Auswertungskriterien, erwies sich Cerdelga bezüglich der Aufrechterhaltung eines stabilen Krankheitsverlaufs gegenüber Cerezyme (Imiglucerase) als nicht-unterlegen. Nach 12-monatiger Behandlung lag der Prozentsatz der Patienten, die den kombinierten primären Endpunkt (bestehend aus allen vier in Tabelle 4 auf Seite 5 genannten Komponenten) erreicht hatten, bei 84,8 % [95 % Konfidenzintervall 76,2 % – 91,3 %] in der Cerdelga-Gruppe gegenüber 93,6 % [95 % Konfidenzintervall 82,5 % – 98,7 %] in der Cerezyme-Gruppe. Von jenen Patienten, die die Stabilitätskriterien für die einzelnen Parameter nicht erfüllten, blieben 12 von 15 Cerdelga-Patienten und 3 von 3 Cerezyme-Patienten innerhalb der Therapieziele für GD1.

Hinsichtlich der vier einzelnen Krankheitsparameter ergaben sich keine klinisch bedeutenden Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 4 auf Seite 5).

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

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

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

Es wird erwartet, dass die voraussichtlichen Konzentrationen mit 84 mg Eliglustat einmal täglich bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 PMs sind, ähnlich sind wie die Konzentrationen mit 84 mg Eliglustat zweimal täglich bei intermediären Metabolisierern (IMs).

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

Wirkungen auf die Knochenmanifestationen

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

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

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

Elektrokardiographische Bewertung

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

Das mittels Fridericia-Formel um die Herzfrequenz korrigierte QT-Intervall (QTcF) wurde in einer randomisierten, placebo- und aktivkontrollierten (Moxifloxacin 400 mg) Cross-over-Einzeldosis-Studie an 47 gesunden Probanden untersucht. In dieser Studie, die darauf ausgelegt war, auch geringe Effekte nachzuweisen, lag die Obergrenze des einseitigen 95-%-Konfidenzintervalls für das größte, placeboadjustierte Ausgangs-

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

| | Cerezyme (n = 47) Mittelwert [95-%-KI] | Cerdelga (n = 99) Mittelwert [95-%-KI] |
|---|---|---|
| Milzvolumen | | |
| Anteil der Patienten mit stabilem Milzvolumen*[a] | 100 % | 95,8 % |
| Prozentuale Veränderung des Milzvolumens, MN (%)* | −3,01 [−6,41; 0,40] | −6,17 [−9,54; −2,79] |
| Hämoglobinspiegel | | |
| Anteil der Patienten mit stabilem Hämoglobinspiegel[a] | 100 % | 94,9 % |
| Absolute Veränderung des Hämoglobinspiegels (g/dl) | 0,038 [−0,16; 0,23] | −0,21 [−0,35; −0,07] |
| Lebervolumen | | |
| Anteil der Patienten mit stabilem Lebervolumen[a] | 93,6 % | 96,0 % |
| Prozentuale Veränderung des Lebervolumens, MN (%) | 3,57 [0,57; 6,58] | 1,78 [−0,15; 3,71] |
| Thrombozytenzahl | | |
| Anteil der Patienten mit stabiler Thrombozytenzahl[a] | 100 % | 92,9 % |
| Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahl (%) | 2,93 [−0,56; 6,42] | 3,79 [0,01; 7,57] |

MN = Vielfaches des Normalwerts (*Multiples of Normal*), KI = Konfidenzintervall

* Patienten mit vollständiger Splenektomie sind ausgeschlossen.

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

wert-korrigierte QTcF unter 10 msec, dem Grenzwert gemäß behördlich vorgegebener Leitlinien. Während es offenbar keinen Einfluss auf die Herzfrequenz gab, ließen sich konzentrationsbedingte Steigerungen in der placeboadjustierten Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der PR-, QRS- und QTc-Intervalle beobachten. Basierend auf PK/PD-Modellierung kann erwartet werden, dass Plasmakonzentrationen von Eliglustat, die 11-mal höher als die voraussichtliche $C_{max}$ beim Menschen liegen, eine mittlere Verlängerung (Obergrenze des 95%-igen Konfidenzintervalls) der PR-, QRS- und QTcF-Intervalle um 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) bzw. 12,3 (14,2) msec verursachen.

Kinder und Jugendliche

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cerdelga eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in den pädiatrischen Altersklassen ab 24 Monaten bis 18 Jahren mit Morbus Gaucher vom Typ 1 und Typ 3 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Zeit (Medianwert) bis zum Erreichen maximaler Plasmakonzentrationen liegt zwischen 1,5 und 3 Stunden nach der Gabe, verbunden mit niedriger oraler Bioverfügbarkeit (< 5 %) aufgrund eines signifikanten First-Pass-Effektes. Eliglustat ist ein Substrat des Efflux-Transporters P-gp. Nahrung hat keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Eliglustat. Nach wiederholten Gaben von 84 mg Eliglustat zweimal täglich wurde der *Steady State* nach 4 Tagen und mit einer höchstens 3-fachen Kumulierungsrate erreicht. Die orale Dosierung von 84 mg Eliglustat einmal täglich bei in Bezug auf CYP2D6 langsamen Metabolisierern (PMs) wurde nicht untersucht.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Eigenschaften in spezifischen Gruppen

*CYP2D6-Phänotyp*

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

*Geschlecht, Körpergewicht, Alter und ethnische Abstammung*

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

schen oder um das 2-Fache über der voraussichtlichen $C_{max}$ bei Betrachtung der freien Substanz im menschlichen Plasma lagen.

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

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

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

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Glyceroldibehenat

Kapselhülle:
Gelatine
Muscovit (E555)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × $H_2O$ (E172)
Indigotin (E132)

Druckfarbe:
Schellack, verestert
Eisenoxid(II,III)-oxid, schwarz (E172)
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid 28 %

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PETG/COC/PETG/PCTFE-Aluminium

Jede Blisterpackung/Karte enthält 14 Hartkapseln.
Jede Packung enthält 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

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/974/001
EU/1/14/974/002
EU/1/14/974/003

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Januar 2015

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2015

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

---

**VERKAUFSABGRENZUNG**

Deutschland
Verschreibungspflichtig

Österreich
Rezept- und apothekenpflichtig

---

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt