

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cerdelga 21 mg hårda kapslar

Cerdelga 84 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cerdelga 21 mg hård kapsel

Varje kapsel innehåller 21 mg eliglustat (som tartrat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 27 mg laktos (som monohydrat).

Cerdelga 84 mg hård kapsel

Varje kapsel innehåller 84,4 mg eliglustat (som tartrat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 106 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELIFORM

Hård kapsel

Cerdelga 21 mg hård kapsel

Kapsel med en pärlemorsvit, ogenomskinlig överdel och pärlemorsvit, ogenomskinlig underdel med "GZ04" tryckt i svart på kapseln. Kapselns storlek är "storlek 4" (14 x 5 mm).

Cerdelga 84 mg hård kapsel

Kapsel med blågrön pärlemorskimrande, ogenomskinlig överdel och pärlemorsvit, ogenomskinlig underdel med "GZ02" tryckt i svart på kapseln. Kapselns storlek är "storlek 2" (18 x 6,4 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Cerdelga är avsett för långtidsbehandling av vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 (GD1) som är långsamma (poor metabolisers, PM), intermediära (intermediate metabolisers, IM) eller snabba (extensive metabolisers, EM) CYP2D6-metaboliserare.

Pediatrisk population (från 6 års ålder till < 18 år) som väger ≥ 15 kg

Cerdelga är avsett för pediatriska patienter med Gauchers sjukdom typ 1 (GD1) som är 6 år och äldre och som väger minst 15 kg, som är stabila med enzymsättningsbehandling (ERT) och som är långsamma (poor metabolisers, PM), intermediära (intermediate metabolisers, IM) eller snabba (extensive metabolisers, EM) CYP2D6-metaboliserare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Cerdelga ska inledas och övervakas av en läkare med kunskap om behandling av Gauchers sjukdom.

Val av patienter

Innan behandling med Cerdelga påbörjas måste patienternas CYP2D6-genotyp utredas för att fastställa vilken typ av CYP2D6-metaboliserare de är.

Eliglustat ska inte användas hos patienter som är ultrasnabba (ultra-rapid metabolisers, URM) eller obestämbara CYP2D6-metaboliserare (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen är 84 mg eliglustat två gånger dagligen hos intermediära och snabba metaboliserare.

Den rekommenderade dosen är 84 mg eliglustat en gång dagligen hos långsamma CYP2D6-metaboliserare.

Pediatrisk population (från 6 års ålder till < 18 år) som väger ≥ 15 kg

Tabell 1: Pediatrisk population (från 6 till < 18 år) som väger ≥ 15 kg

Vikt	Snabba (EM) och intermediära (IM) CYP2D6-metaboliserare	Långsamma (PM) CYP2D6-metaboliserare
≥ 50 kg	84 mg två gånger dagligen	84 mg en gång dagligen
25 till < 50 kg	84 mg två gånger dagligen	42 mg en gång dagligen
15 till < 25 kg	42 mg två gånger dagligen	21 mg en gång dagligen

Cerdelga ska tas peroralt av barn som kan svälja kapseln hel.

Missad dos

Vid missad dos ska den förskrivna dosen tas vid nästa ordinarie tillfälle. Påföljande dos ska inte dubbleras.

Äldre

Erfarenhet av behandling av äldre med eliglustat är begränsad. Data indikerar att ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Tabell 2: Patienter med nedsatt leverfunktion

Typ av CYP2D6-metaboliserare	Nedsatt leverfunktion	Hämmare	Dosjustering
Snabba CYP2D6-metaboliserare (EM)	Lätt (Child-Pugh klass A)	Eliglustat ensamt	Ingen dosjustering krävs
	Måttligt (Child-Pugh klass B)	Eliglustat ensamt	Rekommenderas inte (se avsnitt 5.2)
	Allvarligt (Child-Pugh klass C)	Eliglustat ensamt Eliglustat + vilken som helst CYP-hämmare	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 5.2)
	Lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B)	Eliglustat + stark eller måttlig CYP2D6-hämmare	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 5.2)
	Lätt (Child-Pugh klass A)	Eliglustat + svag CYP2D6-hämmare; eller stark, måttlig eller svag CYP3A-hämmare	Dosering en gång dagligen bör övervägas (se avsnitt 4.4 och 5.2)
Intermediära eller långsamma CYP2D6-metaboliserare (IM eller PM)	Vilken som helst	Ej tillämplig	Rekommenderas inte (se avsnitt 5.2)

Patienter med nedsatt njurfunktion

Tabell 3: Patienter med nedsatt njurfunktion

Typ av CYP2D6-metaboliserare	Nedsatt njurfunktion	Dosjustering
Snabba CYP2D6-metaboliserare (EM)	Lätt, måttligt eller allvarligt	Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4 och 5.2)
	Terminal njursjukdom (ESRD)	Rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2)
Intermediära eller långsamma CYP2D6-metaboliserare (IM eller PM)	Lätt, måttligt eller allvarligt, eller ESRD	Rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Pediatrisk population (< 6 år) som väger < 15 kg

Data om säkerhet och effekt för eliglustat för pediatrika patienter under 6 år är begränsade. Det finns inga data som stödjer användningen av eliglustat hos barn som väger under 15 kg. Nuvarande tillgänglig information finns beskriven i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Cerdelga ska tas peroralt. Kapslarna ska sväljas hela, helst med vatten, och får inte krossas eller lösas upp.

Kapslarna kan tas med eller utan föda. Intag av grapefrukt eller grapefruktjuice ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Utblandning av kapselns innehåll (eliglustatpulver) i mat eller dryck har inte studerats.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Cerdelga är kontraindicerat för patienter som är intermediära eller snabba CYP2D6- metaboliserare och behandlas med en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare samtidigt med en stark eller måttlig CYP3A-hämmare, samt för patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare och behandlas med en stark CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

Cerdelga är kontraindicerat för snabba CYP2D6-metaboliserare med allvarligt nedsatt leverfunktion samt för snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion, och som tar en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare (se avsnitt 4.2 och 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med tidigare hjärtproblem

Behandling med eliglustat hos patienter med tidigare hjärtproblem har inte studerats i kliniska prövningar. Eftersom eliglustat förväntas leda till mindre förlängningar av EKG-intervall vid väsentligt förhöjda plasmakoncentrationer, bör användning av eliglustat hos patienter med hjärtsjukdom undvikas (hjärtsvikt, nyligen inträffad akut hjärtinfarkt, bradykardi, hjärtblock och ventrikulär arytmi), långt QT-syndrom och i kombination med klass IA (t.ex. kinidin) och klass III (t.ex. amiodaron, sotalol) antiarytmika.

Patienter med nedsatt leverfunktion och samtidig användning av andra läkemedel

Samtidig användning av eliglustat med CYP2D6- eller CYP3A4-hämmare hos snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt nedsatt leverfunktion kan leda till ytterligare ökad plasmakoncentration av eliglustat, där effektens storlek beror på det hämmande enzymet och hämmarens styrka. Hos snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt nedsatt leverfunktion och som tar en svag CYP2D6-hämmare eller en stark, måttlig eller svag CYP3A-hämmare, rekommenderas en dos en gång dagligen (t.ex. ska dosen justeras till 84 mg eliglustat en gång dagligen om patienten tar en dos på 84 mg eliglustat två gånger dagligen) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Begränsad eller ingen data finns tillgänglig för snabba CYP2D6-metaboliserare, intermediära metaboliserare eller långsamma metaboliserare med ESRD och för intermediära CYP2D6-metaboliserare eller långsamma metaboliserare med lätt, måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion; användning av eliglustat hos dessa patienter rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Monitorering av klinisk respons

Vissa behandlingsnaiva patienter visade mindre än 20 % minskning av mjältvolymen (suboptimala resultat) efter 9 månaders behandling (se avsnitt 5.1). För dessa patienter bör ytterligare monitorering av förbättringar eller en alternativ behandlingsform övervägas.

Patienter med stabil sjukdom som byter från enzymsättningsterapi till eliglustat bör övervakas för sjukdomsprogression (t.ex. efter 6 månader med regelbunden övervakning därefter) för alla aspekter av sjukdomen, för att utvärdera dess stabilitet. Återinsättning av enzymsättningsbehandling eller en alternativ behandlingsform bör övervägas för enskilda patienter med suboptimalt svar.

Laktos

Patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eliglustat metaboliseras främst av CYP2D6 och till en mindre grad av CYP3A4. Samtidig administrering av substanser som påverkar aktiviteten av CYP2D6 eller CYP3A4 kan påverka plasmakoncentrationen av eliglustat. Eliglustat är en hämmare av P-gp och CYP2D6 *in vitro*. Samtidig administrering av eliglustat med substanser som innehåller P-gp- eller CYP2D6-substrat kan öka plasmakoncentrationen av dessa substanser.

Listan över substanser i avsnitt 4.5 är inte en allomfattande lista och förskrivaren bör läsa produktresumén noga för alla andra föreskrivna läkemedel för potentiella läkemedelsinteraktioner med eliglustat.

Ämnen som kan öka exponeringen av eliglustat

Cerdelga är kontraindicerat hos patienter som är intermediära eller snabba CYP2D6-metaboliserare som tar starka eller måttliga CYP2D6-hämmare samtidigt med starka eller måttliga CYP3A-hämmare, och hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare som tar starka CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.3). Användning av eliglustat under dessa förhållanden leder till väsentligt förhöjda plasmakoncentrationer av eliglustat.

CYP2D6-hämmare hos intermediära och snabba metaboliserare

Upprepade doser med 84 mg eliglustat, två gånger dagligen hos icke-långsamma metaboliserare, med samtidig administrering av upprepade doser av 30 mg paroxetin, en stark CYP2D6-hämmare, en gång dagligen, ledde till en 7,3-faldig respektive 8,9-faldig ökning av eliglustat $C_{\max}$ respektive AUC_{0-12} . En dosering av eliglustat en gång dagligen rekommenderas vid samtidig användning av starka CYP2D6-hämmare (t.ex. paroxetin, fluoxetin, kinidin, bupropion) hos intermediära och snabba metaboliserare.

Vid en dos på 84 mg eliglustat, två gånger dagligen hos icke-långsamma metaboliserare, förväntas samtidig användning av måttliga CYP2D6-hämmare (t.ex. duloxetin, terbinafin, moklobemid, mirabegron, cinacalcet, dronedaron) öka eliglustat exponeringen med ungefär upp till 4 gånger. Försiktighet bör iakttas med måttliga CYP2D6-hämmare hos intermediära och snabba metaboliserare.

CYP2D6-hämmare hos snabba metaboliserare med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion

Se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4.

CYP2D6-hämmare hos snabba metaboliserare med allvarligt nedsatt leverfunktion

Se avsnitt 4.2 och 4.3

CYP3A-hämmare hos intermediära och snabba metaboliserare

Upprepade doser med 84 mg eliglustat, två gånger dagligen hos icke-långsamma metaboliserare, med samtidig administrering av upprepade doser med 400 mg ketokonazol, en stark CYP3A-hämmare, en gång dagligen, ledde till en 3,8-faldig respektive 4,3-faldig ökning av eliglustat $C_{\max}$ respektive AUC_{0-12} . Liknande effekter kan förväntas med andra starka CYP3A-hämmare (t.ex. klaritromycin, ketokonazol, itraconazol, kobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, konivaptan, boceprevir). Försiktighet bör iakttas med starka CYP3A-hämmare hos intermediära och snabba metaboliserare.

Vid en dos på 84 mg eliglustat, två gånger dagligen hos icke-långsamma metaboliserare, förväntas samtidig användning av måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. erytromycin, ciprofloxacin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) leda till en cirka 3-faldig ökning av exponeringen av eliglustat. Försiktighet bör iakttas med måttliga CYP3A-hämmare hos intermediära och snabba metaboliserare.

CYP3A-hämmare hos snabba metaboliserare med lätt nedsatt leverfunktion

Se avsnitt 4.2 och 4.4.

CYP3A-hämmare hos snabba metaboliserare med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion
Se avsnitt 4.2 och 4.3

CYP3A-hämmare hos långsamma metaboliserare

Vid en dos på 84 mg eliglustat en gång dagligen hos långsamma metaboliserare förutspås att samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (t.ex. ketokonazol, klaritromycin, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, conivaptan, boceprevir) kan öka $C_{\max}$ och AUC₀₋₂₄ av eliglustat 4,3- och 6,2-faldigt. Användningen av starka CYP3A-hämmare är kontraindicerat hos långsamma metaboliserare.

Vid en dos på 84 mg eliglustat en gång dagligen med hos långsamma metaboliserare förutspås att samtidig användning av måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. erytromycin, ciprofloxacin, flukonazol, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidin) ökar $C_{\max}$ och AUC₀₋₂₄ av eliglustat 2,4- och 3,0-faldigt. Användning av en måttlig CYP3A-hämmare med eliglustat rekommenderas inte hos långsamma metaboliserare.

Försiktighet bör iakttas med svaga CYP3A-hämmare (t.ex. amlodipin, cilostazol, fluvoxamin, goldenseal, isoniazid, ranitidin, ranolazin) hos långsamma metaboliserare.

CYP2D6-hämmare som används samtidigt med CYP3A-hämmare hos intermediära och snabba metaboliserare

Vid en dos på 84 mg eliglustat två gånger dagligen hos icke-långsamma metaboliserare förutspås att samtidig användning av kraftiga eller måttliga CYP2D6-hämmare och starka eller måttliga CYP3A-hämmare ökar $C_{\max}$ och AUC₀₋₁₂ upp till 17- och 25-faldigt. Användningen av en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare samtidigt med en stark eller måttlig CYP3A-hämmare är kontraindicerat hos intermediära och snabba metaboliserare.

Grapefrukt innehåller en eller flera komponenter som har en hämmande effekt på CYP3A och kan öka plasmakoncentrationen av eliglustat. Intag av grapefrukt eller grapefruktjuice ska undvikas.

Substanser som kan minska exponering av eliglustat

Starka CYP3A-inducerare

Upprepade doser med 127 mg eliglustat, två gånger dagligen hos icke-långsamma metaboliserare, med samtidig administrering av upprepade doser med 600 mg rifampicin (en stark CYP3A-inducerare liksom transportproteinet P-gp), en gång dagligen, ledde till en minskad exponering av eliglustat med cirka 85 %. Vid upprepade doser på 84 mg två gånger dagligen med eliglustat i långsamma metaboliserare vid samtidig administrering av upprepade doser på 600 mg rifampicin en gång dagligen sågs en ca 95% minskning av eliglustat-exponeringen. Användning av starka CYP3A-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin och johannesört) med eliglustat rekommenderas inte hos intermediära, snabba och långsamma metaboliserare.

Substanser vars exponering kan öka av eliglustat

P-gp-substrat

Efter en enda dos med 0,25 mg digoxin, ett P-gp-substrat, ledde samtidig administrering av doser med 127 mg eliglustat, två gånger dagligen, till en 1,7- respektive 1,5-faldig ökning av digoxin $C_{\max}$ respektive AUC_{last}. Lägre doser av ämnen som är substrat för P-gp (t.ex. digoxin, kolchicin, dabigatran, fenytoin, pravastatin) kan behövas.

CYP2D6-substrat

En dos med 50 mg metoprolol, ett CYP2D6-substrat, och samtidig administrering av upprepade doser med 127 mg eliglustat, två gånger dagligen, ledde till en 1,5- respektive 2,1-faldig ökning av metoprolol $C_{\max}$ och AUC. Lägre doser av läkemedel som är substrat för CYP2D6 kan behövas. Dessa inkluderar vissa antidepressiva medel (tricykliska antidepressiva läkemedel, som t.ex. nortriptylin, amitriptylin, imipramin och desipramin), fenotiaziner, dextrometorfan och atomoxetin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av eliglustat hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inte några, direkta eller indirekta, reproduktionstoxikologiskt skadliga effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör användning av Cerdelga under graviditet undvikas.

Amning

Det är okänt om eliglustat/metaboliter från eliglustat utsöndras i bröstmjölks hos människor. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att eliglustat utsöndras i bröstmjölks (se avsnitt 5.3). Risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Fördelen med amning för barnet måste ställas mot fördelen med behandling för kvinnan och ett beslut om man skall avbryta/avstå behandling med Cerdelga måste fattas.

Fertilitet

Effekter på testiklar och reversibel hämning av spermatogenesis observerades i råttor (se avsnitt 5.3). Det är inte känt hur relevanta dessa rön är för människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cerdelga kan ha en effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner hos patienter som får yrsel efter administreringen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste rapporterade biverkningen av eliglustat är dyspepsi som rapporterades hos cirka 6 % av de poolade vuxna patienterna som deltog i klinisk prövning, och hos 10,5 % (för båda kohorterna) av de pediatrika patienterna som deltog i studien ELIKIDS. Totalt sett överensstämde säkerhetsprofilen för eliglustat hos pediatrika patienter, vilken observerades under den kliniska utvecklingen, med den fastställda säkerhetsprofilen hos vuxna.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar rangordnas enligt organsystem och frekvens ([mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)]. Biverkningar från långtidsstudiedata rapporterad hos åtminstone 4 patienter presenteras i tabell 4. Inom respektive frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4: Lista i tabellform över biverkningar

Organsystem	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*, yrsel*, dysgeusi
Hjärtat	Hjärtklappning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Halsirritation, hosta
Magtarmkanalen	Dyspepsi, övre buksmärtor*, diarré*, illamående, förstoppning, buksmärtor*, gastroesofageal refluxsjukdom, uppsvälld buk*, gastrit, dysfagi, kräkningar*, muntorrhet, flatulens
Hud och subkutan vävnad	Torr hud, urtikaria*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, smärta i extremitet*, ryggsmärta*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet

* Förekomsten av biverkningar var samma eller högre för placebo än för eliglustat i den placebokontrollerade pivotala studien.

Pediatrisk population

I kohort 1 (eliglustat som monoterapi) i den pediatrika studien ELIKIDS var de vanligaste biverkningarna dyspepsi (9,8 %) och torr hud (3,6 %). I kohort 2 (eliglustat/imiglukeras som kombinationsbehandling) var de vanligaste biverkningarna huvudvärk, dyspepsi, gastrit och trötthet (varje biverkning förekom hos 16,7 % [1/6] av patienterna). Av 57 inkluderade patienter fick 53 (93 %, 48/51 i kohort 1) minst en behandlingsrelaterad biverkning utan någon betydelsefull skillnad enligt åldersgrupp, kön eller GD-typ. Inga patienter avbröt behandlingen permanent på grund av behandlingsrelaterade biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den högsta plasmakoncentrationen av eliglustat som hittills har observerats uppmättes i en doseskalering, engångsdos, fas 1-studie med friska försökspersoner, hos en försöksdeltagare som fick en dos motsvarande cirka 21 gånger den rekommenderade dosen för GD1-patienter. Vid tiden för den högsta plasmakoncentrationen (59 gånger högre än vid normala behandlingsförhållanden) upplevde försöksdeltagaren yrsel som utmärktes av balansrubbingar, hypotoni, bradykardi, illamående och kräkningar.

I fall av akut överdosering ska patienten hållas under noggrann övervakning och ges symptomatisk behandling samt stödjande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX10

Verkningsmekanism

Eliglustat är en potent och specifik hämmare av glukosylceramidsyntas och fungerar som en substratreducerande behandling (substrate reduction therapy, SRT) för GD1. SRT syftar till att reducera hastigheten av syntesen av det huvudsakliga glukosylceramidsubstratet (GL-1) för att balansera den nedsatta katabolismen hos patienter med GD1 och därmed förebygga ackumulering av glukosylceramid och lindra kliniska manifestationer.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska prövningar av behandlingsnaiva GD1-patienter var plasmanivåerna av GL-1 förhöjda hos en majoritet av patienterna och minskade vid behandling med eliglustat. I en klinisk prövning av GD1-patienter som hade stabiliserats med enzymsättningsterapi (enzyme replacement therapy, ERT) (d.v.s. som redan hade uppnått terapeutiska mål med ERT innan de påbörjade behandling med eliglustat) var plasmanivåerna av GL-1 normala hos de flesta patienterna och minskade vid behandling med eliglustat.

Klinisk effekt och säkerhet

De rekommenderade dosregimerna, (se avsnitt 4.2) baseras på modellering antingen av PK/PD data från titrerade dosregimer som tillämpats i de kliniska studierna för intermediära och snabba metaboliserare, eller fysiologiskt baserad PK data för långsamma metaboliserare.

Pivotalstudie av eliglustat hos behandlingsnaiva GD1-patienter – studie 02507(ENGAGE)

Studie 02507 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, klinisk multicenterstudie av 40 patienter med GD1. I gruppen med eliglustat fick 3 (15 %) patienter 42 mg två gånger dagligen som inledande dos under den 9 månader långa primära analysperioden och 17 (85 %) patienter fick en doseskalering till 84 mg två gånger dagligen baserat på dalkoncentrationen i plasma.

Tabell 5: Förändringar från baslinjen till månad 9 (den primära analysperioden) hos behandlingsnaiva patienter med GD1 som fick behandling med eliglustat i studie 02507

		Placebo (n=20) ^a	Eliglustat (n=20) ^a	Skillnad (Eliglustat – Placebo) [95 % KI]	p-värde ^b
Procentuell förändring av mjältvolym MN (%) (primärt effektmått)		2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
Absolut förändring av hemoglobinnivå (sekundärt effektmått)	(g/dl)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
	(mmol/l)	-0,34	0,43	0,76 [0,35, 1,17]	
Procentuell förändring av levervolym MN (%) (sekundärt effektmått)		1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Procentuell förändring av trombocytantal (%) (sekundärt effektmått)		-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001

MN = multipler av normal, KI = konfidensintervall

^a Vid baslinjen var medelvärdet för mjältvolym 12,5 respektive 13,9 MN i placebo- respektive eliglustatgruppen och medelvärdet för levervolym var 1,4 MN för båda grupperna. Medelvärdet för hemoglobinnivåer var 12,8 g/dl (7,954 mmol/l) respektive 12,1 g/dl (7,51 mmol/l), trombocytantal var 78,5 respektive 75,1 x 10⁹/l.

^b Uppskattningar och p-värden är baserade på en ANCOVA-modell.

* Samtliga patienter har övergått till behandling med eliglustat efter månad 9.

Under den öppna långsiktiga behandlingsperioden med eliglustat (förlängningsfas) uppvisade alla patienter med fullständig data som fortsatte att få eliglustat ytterligare förbättringar genom hela förlängningsfasen. Resultat (förändring från baslinjen) efter 18 månader, 30 månader och 4,5 års

exponering för eliglustat på följande effektmått var: absolut förändring i hemoglobinnivå 1,1 g/dl (1,03) [0,68 mmol/l (0,64); n=39], 1,4 g/dl (0,93) [0,87 mmol/l (0,58); n=35], och 1,4 g/dl (1,31) [0,87 mmol/l (0,81); n=12]; genomsnittlig ökning i trombocytantal (mm³) 58,5 % (40,57 %) [n=39], 74,6 % (49,57 %) [n=35], och 86,8 % (54,20 %) [n=12]; genomsnittlig minskning av mjältvolym (MN) 46,5 % (9,75 %) [n=38], 54,2 % (9,51 %) [n=32], och 65,6 % (7,43 %) [n=13]; och genomsnittlig minskning av levervolym (MN) 13,7 % (10,65 %) [n=38], 18,5 % (11,22 %) [n=32], och 23,4 % (10,59 %).

Långsiktiga kliniska utfall hos behandlingsnaiva GDI-patienter – studie 304

Studie 304 var en öppen multicenterstudie med en behandlingsarm där 26 patienter behandlades med eliglustat. 19 av dessa patienter slutförde 4 års behandling. Av dessa patienter fick 15 (79 %) en doseskalering till 84 mg eliglustat två gånger dagligen, 4 (21 %) patienter fortsatte att få 42 mg två gånger dagligen.

18 patienter i studien slutförde 8 års behandling. Av dessa patienter fick en patient (6 %) en ytterligare doseskalering till 127 mg två gånger dagligen; 14 (78 %) fortsatte på 84 mg eliglustat två gånger dagligen. 3 (17 %) patienter fortsatte att få 42 mg två gånger dagligen. Vid år 8 hade 16 patienter en effektmåtsbedömning.

Eliglustat visade på varaktiga förbättringar av organvolym och hematologiska parametrar under den 8-åriga behandlingsperioden (se tabell 6).

Tabell 6: Förändring från baslinjen till år 8 i studie 304

	N	Värde vid baslinjen (medelvärde)	Förändring från baslinjen (medelvärde)	Standardavvikelse
Mjältvolym (MN)	15	17,34	-67,9 %	17,11
Hemoglobinnivå	16	11,33	2,08	1,75
		7,04	1,29	1,09
Levervolym (MN)	15	1,60	-31,0 %	13,51
Trombocytantal (x10 ⁹ /L)	15	67,53	109,8 %	114,73

MN = multipler av normal

Pivotalstudie av eliglustat hos GDI-patienter som bytte från ERT – studie 02607 (ENCORE)

Studie 02607 var en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad, non-inferiority klinisk multicenterstudie med 159 patienter som sedan tidigare var stabila med ERT. I gruppen med eliglustat fick 34 (32 %) patienter en doseskalering till 84 mg eliglustat, två gånger dagligen, och 51 (48 %) patienter fick en doseskalering till 127 mg två gånger dagligen under den 12 månader långa primära analysperioden och 21 (20 %) patienter fortsatte att få 42 mg, två gånger dagligen.

Eliglustat var non-inferior jämfört med imiglukeras enligt de i studien uppsatta kriterierna när det gäller att bibehålla patienterna på en stabil sjukdomsnivå, vilket baseras på en sammanställning av data från alla doser som testades i studien. Efter 12 månaders behandling var andelen patienter som uppfyllde det primära sammansatta effektmåttet (som bestod av alla fyra komponenter som angavs i tabell 7) 84,8 % [95 % konfidensintervall 76,2 % - 91,3 %] för gruppen med eliglustat jämfört med 93,6 % [95 % konfidensintervall 82,5 % - 98,7 %] för gruppen med imiglukeras. Av de patienter som inte uppfyllde stabilitetsvillkoren för de enskilda komponenterna förblev 12 av 15 patienter som fick eliglustat och 3 av 3 patienter som fick imiglukeras inom de terapeutiska målen för GD1.

Det fanns inga kliniskt betydelsefulla skillnader mellan grupperna för någon av de fyra enskilda sjukdomsparametrarna (se tabell 7).

Tabell 7: Förändringar från baslinjen till månad 12 (den primära analysperioden) hos patienter med GD1 som bytte till eliglustat i studie 02607

		Imiglukeras (N=47)** Medelvärde [95 % KI]	Eliglustat (N=99) Medelvärde [95 % KI]
Mjältvolym			
Andel patienter med stabil mjältvolym ^{*a}		100 %	95,8 %
Procentuell förändring av mjältvolym MN (%) [*]		-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
Hemoglobinnivå			
Andel patienter med stabil hemoglobinnivå ^a		100 %	94,9 %
Absolut förändring av hemoglobinnivå	(g/dl)	0,038 [-0,16, 0,23]	-0,21 [-0,35, -0,07]
	(mmol/l)	0,024 [-0,099, 0,14]	-0,13 [-0,22, -0,043]
Levervolym			
Andel patienter med stabil levervolym ^a		93,6 %	96,0 %
Procentuell förändring av levervolym MN (%)		3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
Trombocytantal			
Andel patienter med stabilt trombocytantal ^a		100 %	92,9 %
Procentuell förändring av trombocytantal (%)		2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

MN = multipler av normal, KI = konfidensintervall

* Undantaget patienter som har genomgått en fullständig splenektomi.

** Alla patienter gick över till behandling med eliglustat efter 52 veckor

^a Stabiliseringsvillkor baserade på förändringar mellan baslinjen och 12 månader: hemoglobinnivå ≤ 1,5 g/dl (0,93 mmol/l) minskning, trombocytantal ≤ 25 % minskning, levervolym ≤ 20 % ökning och mjältvolym ≤ 25 % ökning.

Alla patientnummer (N) = Per protokollpopulation

Under den öppna långtidsbehandlingsperioden med eliglustat (förlängningsfas) bibehölls andelen patienter med fullständiga data som uppfyllde det sammansatta effektmåttet för sjukdomsstabilitet vid 84,6 % (n=136) efter 2 år, 84,4% (n=109) efter 3 år och 91,1% (n=45) efter 4 år. Majoriteten av avbrotten som skedde under förlängningsfasen berodde på övergången till kommersiell produkt från år 3 och framåt. Enskilda sjukdomsparametrar som mjältvolym, levervolym, hemoglobinhalt och trombocytantal förblev stabila under 4 år (se tabell 8).

Tabell 8: Förändringar från månad 12 (den primära analysperioden) till månad 48 hos patienter med GD1 i långtidsbehandlingsperioden med eliglustat i studie 02607

		År 2		År 3		År 4	
		Imiglukeras /eliglustat ^a Medelvärde [95% KI]	Eliglustat ^b Medelvärde [95% KI]	Imiglukeras /eliglustat ^a Medelvärde [95% KI]	Eliglustat ^b Medelvärde [95% KI]	Imiglukeras /eliglustat ^a Medelvärde [95% KI]	Eliglustat ^b Medelvärde [95% KI]
Patienter vid start av år (N)		51	101	46	98	42	96
Patienter vid slutet av år (N)		46	98	42	96	21	44
Patienter med tillgängliga data (N)		39	97	16	93	3	42
Mjältvolym							
Patienter med stabil mjältvolym (%) [*]		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]
Förändring av mjältvolym 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]
Hemoglobinnivå							
Patienter med stabil hemoglobinnivå (%)		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]
Förändring från baslinjen av hemoglobinnivå	(g/dl)	0,034[-0,31, 0,38]	-0,112[-0,26, 0,04]	0,363[-0,01, 0,74]	-0,103[-0,27, 0,07]	0,383[-1,62, 2,39]	0,290[0,06, 0,53]
	(mmol/l)	0,021 [-0,19, 0,24]	-0,077 [-0,16, 0,025]	0,23 [-0,006, 0,46]	-0,064 [0,17, 0,043]	0,24 [1,01, 1,48]	0,18 [0,0374, 0,33]
Levervolym							
Patienter med stabil levervolym (%)		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]
Förändring från baslinjen av levervolym 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]
Trombocytantal							
Patienter med stabilt trombocytantal (%)		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]
Förändring av trombocytantal (%)		-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]
Sammanfattat effektmått för sjukdomsstabilitet							
Patienter som är stabila på eliglustat (%)		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)	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	38/42 (90,5) [0,774, 0,973]

MN = multipler av normal, KI					[0,773, 0,923]		
------------------------------------	--	--	--	--	-------------------	--	--

= konfidensintervall

* Undantaget patienter som har genomgått en fullständig splenektomi.

a Imiglukeras/eliglustat – Randomiserades ursprungligen till imiglukeras

b Eliglustat - Randomiserades ursprungligen till eliglustat

Klinisk erfarenhet av långsamma och ultrasnabba CYP2D6 metaboliserare

Det finns begränsad erfarenhet av eliglustat behandling hos patienter som är långsamma och ultrasnabba CYP2D6 metaboliserare. I de primära analysperioderna för de tre kliniska studierna har totalt 5 långsamma metaboliserare och 5 ultrasnabba metaboliserare behandlats med eliglustat. Alla långsamma metaboliserare erhöll 42 mg eliglustat två gånger dagligen, och fyra av dessa (80 %) hade ett adekvat kliniskt svar. Majoriteten av de ultrasnabba metaboliserarna (80 %) fick en doshöjning till 127 mg eliglustat två gånger dagligen, alla hade tillräcklig kliniskt svar. Den enda ultrasnabba metaboliseraren som fick 84 mg två gånger dagligen hade inte ett tillräckligt kliniskt svar.

De förutsagda exponeringar med 84 mg eliglustat en gång dagligen hos patienter som är långsamma metaboliserare förväntas vara liknande exponering som observerats med 84 mg eliglustat två gånger dagligen hos CYP2D6 intermediära metaboliserare. Patienter som är ultrasnabba metaboliserare kanske inte uppnår tillräckliga koncentrationer för att uppnå en terapeutisk effekt. Ingen doseringsrekommendation för ultrasnabba metaboliserare kan ges.

Effekter på skelettpatologi

Efter 9 månaders behandling, i studie 02507, minskade benmärgsinfiltrationen av Gaucher-celler, som bestäms av den sammanlagda poängen för benmärgspåverkan (bone marrow burden, BMB-score), (bedömdes genom MRI av ländrygg och lårben), hos patienter som behandlats med eliglustat (n=19) jämfört med ingen förändring hos patienter som fått placebo (n=20). Fem patienter som behandlats med eliglustat hade en minskning av minst 2 poäng av BMB-score.

Efter 18 och 30 månaders behandling minskade BMB-score med ett genomsnitt av 2,2 (n=18) respektive 2,7 poäng (n=15) för patienter som ursprungligen randomiserats till behandling med eliglustat, jämfört med en genomsnittlig minskning av 1 poäng (n=20) och 0,8 (n=16) hos de som från början randomiserats till placebo.

Efter 18 månaders behandling med eliglustat i den öppna förlängningssfasen av studien, ökade medelvärdet (SD) på benmineraltätheten i ländryggen BMD T-score från -1,14 (1,0118) vid baslinjen (n=34) till -0,918 (1,1601)-(n=33) i normalvärdet. Efter 30 månaders och 4,5 års behandling, ökade T-score ytterligare till -0,722 (1,1250) (n=27) respektive -0,533 (0,8031) (n=9).

Resultat från studie 304 visar att skelett förbättringar bibehålls eller fortsätter att förbättras under minst 8 års behandling med eliglustat.

I studien 02607 bibehölls poängen för ländrygg och lårben BMD T- och Z inom det normala intervallet hos patienter som behandlats med eliglustat i upp till 4 år.

EKG-utvärdering

Inga kliniskt signifikanta förlängningseffekter av eliglustat på QTc-intervallet observerades för enstaka doser på upp till 675 mg.

Hjärtfrekvenskorrigerat QT-intervall, med hjälp av Fridericias korrigering (QTcF), utvärderades i en randomiserad, placebokontrollerad och aktivt kontrollerad (moxifloxacin 400 mg) cross-over-studie i en dos hos 47 friska försökspersoner. I denna studie, med demonstrerad förmåga att detektera små effekter, var den övre gränsen för det ensidiga 95 % konfidensintervallet för största placebojusterade baslinjekorrigerade QTcF under 10 msek, det regulatoriska tröskelvärdet. Medan det inte förekom någon uppenbar effekt på hjärtfrekvensen, observerades koncentrationsrelaterade ökningar för den placebokorrigerade förändringen från baslinjen i PR-, QRS- och QTc-intervall. Baserat på PK/PD-modellering förväntas plasmakoncentrationer av eliglustat som är 11 gånger förväntat humant C_{max}

leda till genomsnittliga ökningar (övre gränsen av det 95 % konfidensintervallet) i PR-, QRS- respektive QTcF-intervall på 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) respektive 12,3 (14,2) msek.

Äldre

Ett begränsat antal patienter i åldern 65 år (n = 10) och äldre deltog i kliniska studier. Inga signifikanta skillnader hittades i effekt- och säkerhetsprofilerna mellan äldre patienter och yngre patienter.

Pediatriisk population

Pediatriiska patienter (2 till < 18 år)

Studie EFC13738 (ELIKIDS) är en pågående, öppen multicenterstudie i fas 3 med två kohorter för att utvärdera säkerhet och farmakokinetik (PK) för eliglustat ensamt (kohort 1) eller i kombination med imiglukeras (kohort 2) hos pediatriiska patienter i åldern 2 till yngre än 18 år med GD1 och GD3. Kohort 1 inkluderade patienter med GD1 och GD3 som fick ERT i minst 24 månader och nådde förspecificerade terapeutiska mål med avseende på deras hemoglobinnivå (ålder 2 till < 12 år: $\geq 11,0$ g/dl [6,827 mmol/l]; för åldern 12 till < 18 år: $\geq 11,0$ g/dl [6,827 mmol/l] för kvinnliga patienter och $\geq 12,0$ g/dl [7,452 mmol/l] för manliga patienter), trombocytantal ($\geq 100\,000/\text{mm}^3$), och mjältvolym ($< 10,0$ MN) och levervolym ($< 1,5$ MN), och saknade Gaucherrelaterad lungsjukdom, svår bensjukdom eller ihållande trombocytopeni. Kohort 2 inkluderade patienter med GD1 och GD3 som, trots pågående behandling med ERT i ≥ 36 månader, hade minst en svår klinisk manifestation av GD (t.ex. lungsjukdom, symtomgivande bensjukdom eller ihållande trombocytopeni).

Det fanns 51 patienter i kohort 1 (n = 46 GD1 och n = 5 GD3) och 6 i kohort 2 (n = 3 GD1 och n = 3 GD3). Patienterna fick doser enligt deras förväntade CYP2D6-fenotyp (EM, IM, PM) samt viktkategori med potentiell dosökning på grund av ökad kroppsvikt och lägre PK-exponering (baserat på resultat från PK-analyser avseende individ och subgrupp). Ingen patient under 15 kg vid baslinjen inkluderades i studien. Under perioden på 52 veckor hade 28 patienter (49,2 %) minst en dosökning.

Den säkerhetsprofil för eliglustat som sågs i denna studie överensstämmer med säkerhetsprofilen för eliglustat hos vuxna och inga nya biverkningar identifierades (se avsnitt 4.8).

De primära effektmåten för kohort 1 inkluderade förändring från baslinjen fram till 52 veckor (primär analysperiod) för hemoglobin (g/dl), trombocyter (%), mjältvolym (%) och levervolym (%). Majoriteten av studiepatienterna (96 %) som fick eliglustat som monoterapi bibehöll sina Gaucherrelaterade kliniska parametrar (tabell 9) inom de förspecificerade terapeutiska målen för studiestart. Av de tre patienter under 6 års ålder som fick eliglustat som monoterapi bytte två till imiglukeras. Av 51 patienter fortsatte 47 i kohort 1 med eliglustat som monoterapi i 52 veckor.

Fyra patienter (n = 2 GD1, n = 2 GD3) behövde byta till imiglukeras på grund av en minskning av Gaucherrelaterade kliniska parametrar. Av de 4 patienterna avbröt en (GD3) studien och 3 påbörjade rescue-behandling. En (GD1) av de 3 patienter som påbörjade rescue-behandling avbröt dessutom sitt deltagande i studien under den primära analysperioden.

Av de fem patienter med GD3 som fick eliglustat som monoterapi avbröt en studien på grund av covid-19 och 2 patienter var lämpliga för rescue-behandling; av de två patienter som var lämpliga för rescue-behandling avbröt en patient studien och en fullföljde den primära analysperioden med rescue-behandling enligt ovanstående. Effektdata för eliglustat som monoterapi hos pediatriiska patienter under 6 års ålder (n = 3) och med GD3 (n = 5) är begränsade; ingen kliniskt betydelsefull slutsats kan dras.

Det viktigaste effektmåttet för patienter i kohort 2 var andelen patienter med förbättring av den svåra manifestationen/de svåra manifestationerna som gjorde patienten lämplig för inkludering i kohort 2 efter 52 veckors behandling. Avseende effekt av kombinationsbehandling uppnådde 4 av 6 patienter inte det primära effektmåttet; ingen slutsats kan dras om användning av kombinationsbehandling i den pediatriiska populationen.

Tabell 9 Förändringar från baslinjen fram till 52 veckor (primär analysperiod) hos patienter med GD som fick eliglustat som monoterapi (kohort 1) i studie EFC13738

Ålder (år) [n]	Gaucher-relaterade kliniska parametrar	Medelvärde (SD) vid baslinjen	Medelvärde (SD) vid vecka 52	Medelförändring (SD)
2 till < 6 [n = 3]	Hemoglobinnivå (g/dl)	12,25 (0,76)	11,93 (0,60)	-0,32 g/dl (0,20)
	(mmol/l)	7,61 (0,47)	7,41 (0,37)	-0,25 mmol/l (0,01)
	Trombocytantal (x10 ⁹ /l)	261,50 (59,33)	229,33 (90,97)	-12,19 % (26,05)
GD1: n = 2 GD3: n = 1	Mjältvolym (MN)	3,84 (1,37)	5,61 (2,56)	42,12 % (16,64)
	Levervolym (MN)	1,22 (0,27)	1,43 (0,02)	21,23 % (26,97)
6 till < 12 [n = 15]	Hemoglobinnivå (g/dl)	13,70 (1,17)	13,21 (1,22)	-0,49 g/dl (1,17)
	(mmol/l)	8,51 (0,73)	8,2 (0,76)	-0,3 mmol/l (0,73)
	Trombocytantal (x10 ⁹ /l)	216,40 (51,80)	231,73 (71,62)	7,25 % (20,50)
GD1: n = 14 GD3: n = 1	Mjältvolym (MN)	3,01 (0,86)	2,93 (0,82)	0,11 % (19,52)
	Levervolym (MN)	1,02 (0,20)	1,03 (0,16)	2,22 % (13,86)
12 till < 18 [n = 33]	Hemoglobinnivå (g/dl)	13,75 (0,97)	13,37 (1,20)	-0,38 g/dl (1,01)
	(mmol/l)	8,54 (0,60)	8,3 (0,75)	-0,24 mmol/l (0,63)
	Trombocytantal (x10 ⁹ /l)	210,64 (49,73)	177,11 (50,92)	-14,36 % (20,67)
GD1: n = 30 GD3: n = 3	Mjältvolym (MN)	3,48 (1,78)	3,41 (1,65)	1,79 % (26,11)
	Levervolym (MN)	0,93 (0,16)	0,92 (0,18)	-1,47 % (10,39)

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för eliglustat för alla grupper av den pediatrika populationen för Gauchers sjukdom typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Mediantid för att uppnå maximala plasmakoncentrationer inträffar mellan 1,5 till 6 timmar efter dosering, med låg biotillgänglighet (< 5 %) på grund av omfattande förstapassagemetabolism. Eliglustat är ett substrat av transportproteinet P-gp. Föda har inte någon kliniskt relevant effekt på eliglustats farmakokinetik. Vid upprepad dosering med 84 mg eliglustat, två gånger dagligen, hos icke-långsamma metaboliserare och en gång dagligen hos långsamma metaboliserare uppnåddes jämviktskoncentration efter 4 dagar med en 3-faldig ackumulationskvot eller lägre.

Distribution

Eliglustat är måttligt bundet till humana plasmaproteiner (76 till 83 %) och är huvudsakligen distribuerat i plasma. Efter intravenös administrering var distributionsvolymen 816 l, vilket tyder på utbredd distribution till vävnaderna hos människor. Prekliniska studier har visat på en utbredd distribution av eliglustat till vävnader, inklusive benmärg.

Metabolism

Eliglustat metaboliseras i hög grad med hög clearance, huvudsakligen av CYP2D6 och i mindre omfattning av CYP3A4. De huvudsakliga metabolismvägarna för eliglustat innefattar sekventiell oxidering av oktanoyldelen följt av oxidering av 2,3-dihydro-1,4-bensodioxandelen, eller en kombination av de två metabolismvägarna, med flera oxidativa metaboliter till följd.

Eliminering

Efter oral administrering utsöndras den största delen av den administrerade dosen i urin (41,8 %) och avföring (51,4 %), huvudsakligen som metaboliter. Efter intravenös administrering var total kroppsclearance av eliglustat 86 L/tim. Efter upprepad oral dosering på 84 mg eliglustat två gånger dagligen, är halveringstiden för eliminering av eliglustat är cirka 4-7 timmar hos icke-långsamma metaboliserare och 9 timmar hos långsamma metaboliserare.

Egenskaper för särskilda grupper

CYP2D6-fenotyp

Farmakokinetisk populationsanalys visar att den CYP2D6-förväntade fenotypen baserat på genotyp är den viktigaste faktorn som påverkar farmakokinetisk variation. Individer med en förväntad långsam CYP2D6-metaboliserande fenotyp (cirka 5 till 10 % av populationen) uppvisar högre eliglustatkoncentrationer än intermediära eller snabba CYP2D6-metaboliserare.

Kön, kroppsvikt, ålder och etnicitet

Kön, kroppsvikt, ålder och etnicitet hade ingen eller begränsad inverkan på farmakokinetiken för eliglustat baserat på farmakokinetisk populationsanalys.

Pediatrisk population

Hos pediatrika patienter som behandlades med stegvisa doseringsregimer baserat på kroppsvikt (se avsnitt 4.2) var steady state-exponeringarna ($C_{\max}$ och AUC) jämförbara och inom det observerade intervallet hos vuxna patienter.

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion utvärderades i en singeldos fas 1-studie. Efter en singeldos på 84 mg var eliglustat $C_{\max}$ och AUC 1,2 och 1,2 gånger högre hos snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt nedsatt leverfunktion och 2,8- och 5,2 gånger högre hos snabba CYP2D6-metaboliserare med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska, snabba CYP2D6-metaboliserare.

Vid upprepad dosering med 84 mg två gånger dagligen av eliglustat, beräknas $C_{\max}$ och AUC₀₋₁₂ vara 2,4 och 2,9 gånger högre hos snabba CYP2D6-metaboliserare med lätt nedsatt leverfunktion och 6,4- och 8,9 gånger högre hos snabba CYP2D6-metaboliserare med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska, snabba CYP2D6-metaboliserare.

Vid upprepad dosering med 84 mg en gång dagligen av eliglustat, beräknas $C_{\max}$ och AUC₀₋₂₄ vara 3,1 och 3,2 gånger högre hos snabba CYP2D6-metaboliserare med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska, snabba CYP2D6-metaboliserare, som får eliglustat 84 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

PK-exponering vid steady state kunde inte förutsägas hos intermediära CYP2D6-metaboliserare och långsamma metaboliserare med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion på grund av begränsad eller avsaknad av data för singeldoser. Effekten av allvarligt nedsatt leverfunktion studerades inte hos patienter med någon CYP2D6-fenotyp (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Effekten av allvarligt nedsatt njurfunktion utvärderades i en singeldos fas 1-studie. Efter en singeldos på 84 mg var eliglustat $C_{\max}$ och AUC liknande den hos snabba CYP2D6-metaboliserare med allvarligt nedsatt njurfunktion och hos friska, snabba CYP2D6-metaboliserare.

Begränsad eller ingen data var tillgängliga för patienter med ESRD och hos intermediära CYP2D6-metaboliserare eller långsamma metaboliserare med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De primära målorganen för eliglustat i toxikologiska studier är magtarmkanalen, organen i lymfsystemet, endast i råttor; levern och endast i hanråttor; fortplantningssystemet. Effekter av eliglustat i toxikologiska studier var reversibla och visade inga tecken på fördröjd eller återkommande toxicitet. Säkerhetsmarginaler för kroniska rått- och hundstudier varierade mellan 8-faldig och 15-faldig med total plasmaexponering och 1- till 2-faldig med obunden (fri fraktion) plasmaexponering.

Eliglustat hade ingen effekt på centrala nervsystemet (CNS) eller luftvägsfunktioner. Koncentrationsberoende kardiologiska effekter observerades i icke-kliniska studier: hämning av humana jonkanaler från hjärtat, inklusive kalium, natrium och kalcium vid koncentrationer ≥ 7 gånger förväntat humant C_{max} , natriumjonkanal-medierade effekter i en ex-vivo elektrofysiologisk studie av purkinjefibrer hos hundar (2 gånger förväntat humant obundet plasma- C_{max}) och öknings av QRS- och PR-intervall i hundtelemetri och studier av hjärtats retledningssystem i nedsövda hundar, med effekter iakttaga vid koncentrationer som var 14 gånger förväntat humant totalt plasma- C_{max} eller 2 gånger förväntat humant obundet plasma- C_{max} .

Eliglustat var inte mutagent i en standarduppsättning av gentoxicitetstester och visade inte någon karcinogen potential i standardiserade livstidsbioanalyser av möss och råttor. Exponeringar i karcinogenicitetsstudier var cirka 4 gånger respektive 3 gånger större för möss respektive råttor än den genomsnittliga förväntade humana totala plasmaexponeringen av eliglustat eller mindre än 1-faldig vid obunden plasmaexponering.

I könsmogna hanråttor observerades ingen effekt på spermaparametrar vid doser som inte var systemiskt toxiska. Reversibel hämning av spermatogenes observerades i råttor vid en dos på 10 gånger förväntad human exponering baserat på AUC, en systemiskt toxisk dos. I upprepade toxikologiska studier på råttor iaktogs degenerering av sädesledarens epitel och segmenterad hypoplasia av testiklarna vid 10 gånger förväntad human exponering baserat på AUC.

Överföring av eliglustat och dess metaboliter via placenta iaktogs i råttor. Vid 2 respektive 24 timmar efter dosen detekterades 0,034 % respektive 0,013 % av den märkta dosen i fostervävnad.

Vid maternella toxiska doser i råttor uppvisade foster en högre förekomst av vidgade ventriklar i hjärnan, onormalt antal revben eller kotor i ländryggen och många skelettdelar uppvisade dålig benbildning. Utveckling av embryon och foster i råttor och kaniner påverkades inte upp till kliniskt relevant exponering (baserat på AUC).

En digivningsstudie av råttor visade att 0,23 % av märkt dos överfördes till råttungarna under 24 timmar efter dosen, vilket tyder på utsöndring av eliglustat och/eller dess metaboliter i mjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Laktosmonohydrat
Hypromellos 15 mPa.S, 2910
Glyceroldibehenat

Kapselns hölje

21 mg hård kapsel

Gelatin (E441)

Kaliumaluminiumsilikat (E555)

Titandioxid (E171)

84 mg hård kapsel

Gelatin

Kaliumaluminiumsilikat (E555)

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Indigotin (E132)

Tryckfärg

Schellack

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol (E1520)

Ammoniak, koncentrerad (E527)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Cerdelga 21 mg hård kapsel

2 år

Cerdelga 84 mg hård kapsel

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PETG/COC.PETG/PCTFE-aluminiumblister

Cerdelga 21 mg hård kapsel

Varje blister innehåller 14 hårda kapslar.

Varje förpackning innehåller 56 hårda kapslar.

Förpackningsstorlek: 56 hårda kapslar i 4 blister med 14 kapslar i varje blister.

Cerdelga 84 mg hård kapsel

Varje blisterkort innehåller 14 hårda kapslar.

Varje förpackning innehåller 14, 56 eller 196 hårda kapslar.

Förpackningsstorlek: 14 hårda kapslar i 1 blisterkort, 56 hårda kapslar i 4 blisterkort med 14 kapslar i varje blisterkort eller 196 hårda kapslar i 14 blisterkort med 14 kapslar i varje blisterkort.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cerdelga 21 mg hård kapsel

EU/1/14/974/004 56 kapslar

Cerdelga 84 mg hård kapsel

EU/1/14/974/001 56 kapslar

EU/1/14/974/002 196 kapslar

EU/1/14/974/003 14 kapslar

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 januari 2015

Förnyat godkännande: 16 december 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Cerdelga 21 mg hard capsule

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300 Frankrike

Cerdelga 84 mg hård kapsel

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

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
33565 Carbon Blanc cedex
Frankrike

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan,

RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan Cerdelga marknadsförs i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning (MAH) utforma en överenskommelse med behörig nationell myndighet beträffande innehåll och format för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och eventuella andra aspekter av programmet.

Syftet med utbildningsprogrammet är att minimera specifika säkerhetsfrågor.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Cerdelga har tillgång till/föreses med utbildningsmaterialet för läkare i varje medlemsstat där Cerdelga marknadsförs:

1. Utbildningsmaterial för läkare:

- Produktresumén
- Riktlinjer för förskrivare
- Patientkort

Riktlinjerna för förskrivare ska innehålla följande viktig information:

- Cerdelga är indicerat för långtidsbehandling av vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 (GD1). Cerdelga är även indicerat för pediatrika patienter med GD1 som är 6 år och äldre som väger minst 15 kg, som är stabila med enzymsättningsbehandling (ERT) och som är långsamma (poor metabolisers, PM), intermediära (intermediate metabolisers, IM) eller snabba (extensive metabolisers, EM) CYP2D6-metaboliserare.
- Innan behandling med Cerdelga påbörjas måste patienter genotypas för CYP2D6 för att fastställa den metabola CYP2D6 kapaciteten. Cerdelga är indicerat för patienter som är långsamma (PM), intermediära (IM) eller snabba (EM) CYP2D6-metaboliserare.
- För vuxna patienter: Den rekommenderade dosen är 84 mg eliglustat två gånger dagligen för intermediära (IM) och snabba (EM) CYP2D6-metaboliserare. Den rekommenderade dosen är 84 mg eliglustat en gång dagligen för långsamma (PM) CYP2D6-metaboliserare.
- För pediatrika patienter: Den rekommenderade dosregimen för intermediära (IM), snabba (EM) och långsamma (PM) CYP2D6-metaboliserare är följande:

Vikt	CYP2D6 EM och IM	CYP2D6 PM
≥ 50 kg	84 mg två gånger dagligen	84 mg en gång dagligen
25 till < 50 kg	84 mg två gånger dagligen	42 mg en gång dagligen
15 till < 25 kg	42 mg två gånger dagligen	21 mg en gång dagligen

- Patienter ska få information om att undvika intag av livsmedel som innehåller grapefrukt eller grapefruktjuice.

- Eliglustat är kontraindicerat för patienter som är intermediära (IM) eller snabba (EM) CYP2D6-metaboliserare som tar en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare samtidigt med en stark eller måttlig CYP3A-hämmare. Eliglustat är även kontraindicerat för patienter som är långsamma (PM) CYP2D6-metaboliserare som tar en stark CYP3A-hämmare. Användning av eliglustat under dessa förhållanden resulterar i väsentligt förhöjda plasmakoncentrationer av eliglustat. Det kan orsaka mindre förhöjningar av PR-, QRS- och QTc-intervall.
- Samtidig användning av eliglustat med starka CYP3A-inducerare minskar exponeringen för eliglustat väsentligt, vilket kan reducera den terapeutiska effekten. Därför rekommenderas inte samtidig administrering. Användning av en måttlig CYP3A-hämmare med eliglustat rekommenderas inte hos långsamma (PM) metaboliserare.
- En dos av eliglustat en gång dagligen rekommenderas vid samtidig användning av en stark CYP2D6-hämmare hos intermediära metaboliserare (IM) och snabba metaboliserare (EM).
- Försiktighet bör iakttas med måttliga CYP2D6-hämmare hos intermediära metaboliserare (IM) och snabba metaboliserare (EM). Försiktighet bör iakttas med starka eller måttliga CYP3A-hämmare hos intermediära metaboliserare (IM) och snabba metaboliserare (EM). Försiktighet bör iakttas med svaga CYP3A-hämmare hos långsamma metaboliserare (PM).
- Cerdelga är kontraindicerat hos snabba CYP2D6-metaboliserare (EM) med allvarligt nedsatt leverfunktion. Cerdelga är kontraindicerat hos snabba CYP2D6-metaboliserare (EM) med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion, och som tar en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare.
- Hos snabba CYP2D6- metaboliserare (EM) med lätt nedsatt leverfunktion och som tar en svag CYP2D6-hämmare eller stark, måttlig eller svag CYP3A-hämmare rekommenderas en dos av eliglustat en gång dagligen.
- Cerdelga rekommenderas inte för intermediära metaboliserare (IM) eller långsamma metaboliserare (PM) med någon grad av nedsatt leverfunktion.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska säkerställa att alla patienter/vårdare som förväntas använda Cerdelga har tillgång till/föreses med informationspaketet för patienten i varje medlemsstat där Cerdelga marknadsförs.

2. Informationspaket för patienten:

- Bipacksedeln
- Patientkort

Patientkortet ska innehålla följande viktig information:

Information till hälso- och sjukvårdspersonal:

- Denna patient använder eliglustat (Cerdelga) för behandling av Gauchers sjukdom typ 1.
- Eliglustat ska inte användas samtidigt med läkemedel som kan påverka leverenzymerna som spelar en roll i metabolismen av eliglustat. Dessutom kan patientens lever- eller njurstatus påverka eliglustats metabolism.
- Användning av eliglustat tillsammans med sådana produkter eller hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion kan antingen göra eliglustat mindre effektivt eller öka nivåerna av eliglustat i patientens blod.

Information till patienten/vårdaren:

- Tala alltid om för läkaren som förskrev eliglustat innan du börjar använda andra läkemedel.
- Undvik intag av livsmedel som innehåller grapefrukt eller grapefruktjuice.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att undersöka den långsiktiga säkerheten för eliglustat för patienter som förskrivits eliglustat ska innehavaren av godkännande för försäljning skapa ett underregister till det internationella registret för Gauchers sjukdom (International Collaborative Gaucher Group, ICGG) för att samla in säkerhetsdata enligt ett överenskommet protokoll.	Q3 2025

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cerdelga 21 mg hårda kapslar
eliglustat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje kapsel innehåller 21 mg eliglustat (som tartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

56 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

Skanna QR-koden eller besök <https://cerdelga.info.sanofi>

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/974/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cerdelga 21 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Cerdelga 84 mg hårda kapslar
eliglustat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje kapsel innehåller 84 mg eliglustat (som tartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

14 hårda kapslar
56 hårda kapslar
196 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

Skanna QR-koden eller besök <https://cerdelga.info.sanofi>

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cerdelga 84 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**MELLANLIGGANDE ENKELFÖRPACKNING FODRAL****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Cerdelga 84 mg hårda kapslar
eliglustat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 84 mg eliglustat (som tartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

Tryck ner vid 1, samtidigt som du drar vid 2, som visas på bilden.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cerdelga 84 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cerdelga 21 mg hårda kapslar
eliglustat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER/KORT****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cerdelga 84 mg hårda kapslar
eliglustat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Cerdelga 21 mg hårda kapslar

Cerdelga 84 mg hårda kapslar
eliglustat

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Cerdelga är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Cerdelga
3. Hur du tar Cerdelga
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cerdelga ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cerdelga är och vad det används för

Cerdelga innehåller den aktiva substansen eliglustat och används för långtidsbehandling av vuxna och barn från 6 års ålder och äldre som väger minst 15 kg, som har Gauchers sjukdom typ 1.

Cerdelga är avsett för barn vars sjukdom är under kontroll med hjälp av enzymsättningsbehandling. Läkaren kommer att avgöra om Cerdelga är lämpligt för dig eller ditt barn innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen, genom ett enkelt laboratorietest.

Gauchers sjukdom typ 1 är en sällsynt, nedärvd sjukdom där ett ämne som kallas glukosylceramid inte kan brytas ned fullständigt av kroppen. Därför inlagras glukosylceramid i mjälten, levern och skelettet. Inlagringen hindrar dessa organ från att fungera normalt. Cerdelga innehåller den aktiva substansen eliglustat som minskar bildningen av glukosylceramid och därigenom förhindrar att det lagras in. Detta hjälper i sin tur dina organ att fungera bättre.

Olika människor bryter ned detta läkemedel olika fort i kroppen. Mängden läkemedel i blodet kan därför variera mellan patienter och påverka hur patienter svarar på behandlingen. Cerdelga är avsett att användas av patienter som bryter ned detta läkemedel med normal hastighet (även känt som intermediära eller snabba metaboliserare) eller långsam hastighet (långsamma metaboliserare).

Gauchers sjukdom typ 1 är ett livslångt tillstånd och du måste fortsätta ta detta läkemedel såsom din läkare förskrivit för att få maximal nytta av ditt läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Cerdelga

Ta inte Cerdelga

- om du är allergisk mot eliglustat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- om du är en intermediär eller en snabb metaboliserare och använder läkemedel som är kända starka eller måttliga CYP2D6-hämmare (som t.ex. kinidin och terbinafin) i kombination med starka eller måttliga CYP3A-hämmare (som t.ex. erytromycin och itrakonazol). Kombinationen av dessa läkemedel påverkar din kropps förmåga att bryta ned Cerdelga och det kan leda till högre halter av den aktiva substansen i ditt blod (se avsnittet "Andra läkemedel och Cerdelga" för en mer omfattande lista på dessa läkemedel).
- om du är en långsam metaboliserare och använder läkemedel som kallas starka CYP3A-hämmare (exempelvis itrakonazole). Läkemedel av denna typ kommer att störa kroppens förmåga att bryta ner Cerdelga och det kan leda till högre halter av den aktiva substansen i blodet (se avsnittet "Andra läkemedel och Cerdelga" för en utökad lista över dessa läkemedel).
- om du är en snabb metaboliserare och har kraftigt nedsatt leverfunktion.
- om du är en snabb metaboliserare och har lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion medan du tar en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Cerdelga om du:

- får behandling, eller ska påbörja behandling, med något av de läkemedel som anges i avsnittet "*Andra läkemedel och Cerdelga*".
- har haft en hjärtattack eller hjärtsvikt.
- har låg puls
- har oregelbundna eller onormala hjärtslag, inklusive ett tillstånd som kallas för långt QT-syndrom.
- har några andra hjärtproblem.
- tar något antiarytmiskt läkemedel (som används för att behandla oregelbundna hjärtslag) som kinidin, amiodaron eller sotalol.
- om du är en snabb metaboliserare och har måttligt nedsatt leverfunktion.
- om du är en intermediär eller långsam metaboliserare och har någon grad av nedsatt leverfunktion.
- är en intermediär eller långsam metaboliserare och har nedsatt njurfunktion.
- är en patient med njursjukdom i slutstadiet (ESRD).

Barn och ungdomar

Cerdelga är inte avsett för barn under 6 års ålder eller som väger under 15 kg.

Andra läkemedel och Cerdelga

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Läkemedel som inte får tas i kombination med varandra och Cerdelga

Cerdelga får inte tas i kombination med vissa typer av läkemedel. Dessa läkemedel kan påverka din kropps förmåga att bryta ned Cerdelga och detta kan leda till högre halter av Cerdelga i blodet. Dessa läkemedel är kända som starka eller måttliga CYP2D6-hämmare och starka eller måttliga CYP3A-hämmare. Det finns många läkemedel som dessa och beroende på hur din kropp bryter ner Cerdelga kan effekterna skilja sig från person till person. Tala med din läkare om dessa läkemedel innan du börjar ta Cerdelga. Din läkare kommer att avgöra vilka läkemedel som du kan använda beroende på hur snabbt din kropp bryter ner eliglustat.

Läkemedel som kan öka halten av Cerdelga i blodet:

- paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin, duloxetin, bupropion, moklobemid – **antidepressiva medel** (används för att behandla depression)
- dronedaron, kinidin, verapamil – **antiarytmika** (används för att behandla oregelbunden hjärtrytm)
- ciprofloxacin, klaritromycin, erytromycin, telitromycin – **antibiotika** (används för att behandla infektioner)
- terbinafin, itrakonazol, flukonazol, posakonazol, vorikonazol – **antimykotika** (används för att behandla svampinfektioner)

- mirabegron – (används för att behandla överaktiv urinblåsa)
- cinacalcet – **calcimimetikum** (används av en del dialyspatienter och vid vissa cancersjukdomar)
- atazanavir, darunavir, fosamprevir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir– **antiretrovirala medel** (används för att behandla HIV)
- kobicitat – används för att förbättra effekten av vissa HIV-läkemedel
- aprepitant – **antiemetikum** (mot kräkningar)
- diltiazem – **blodtryckssänkande medel** (används för att öka blodflödet och sänka hjärtfrekvensen)
- konivaptan – **diuretikum** (används för att höja låga natriumhalter i blodet)
- boceprevir, telaprevir – antiviralt läkemedel (används för att behandla hepatit C)
- imatinib – cancerläkemedel
- amlodipin, ranolazin – används för att behandla kärlkramp
- cilostazol – används för att behandla en krampliknande smärta i benen när du går som beror på otillräckligt blodflöde i benen
- isoniazid – används för att behandla tuberkulos
- cimetidin, ranitidin – **antacida** (används för att behandla matsmältningsbesvär)
- Kanadensisk Gulrot (goldenseal)– (även känt som *Hydrastis canadensis*) ett receptfritt örtpreparat som används för att underlätta matsmältningen.

Läkemedel som kan minska halten av Cerdelga i blodet:

- rifampicin, rifabutin – **antibiotika** (används för att behandla infektioner)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin – **antiepileptika** (används för att behandla epilepsi och krampanfall)
- johannesört – (kallas också för *Hypericum perforatum*) ett receptfritt örtpreparat som används för att behandla **depression** och andra tillstånd

Cerdelga kan öka halten av följande typer av läkemedel i blodet:

- dabigatran – **antikoaguleringsmedel** (används för att förtunna blodet)
- fenytoin – **antiepileptikum** (används för att behandla epilepsi och krampanfall)
- nortriptylin, amitriptylin, imipramin, desipramin – **antidepressiva medel** (används för att behandla depression)
- fenotiaziner – **antipsykotika** (används för att behandla schizofreni och psykoser)
- digoxin – används för att behandla **hjärtsvikt och förmaksflimmer**
- kolchicin – används för att behandla **gikt**
- metoprolol – används för att **sänka blodtryck och/eller hjärtrytm**
- dextrometorfan – **hostmedicin**
- atomoxetin – används för att behandla **ADHD**
- pravastatin – används för att **sänka kolesterol och förebygga hjärtsjukdomar**

Cerdelga med mat och dryck

Undvik intag av grapefrukt eller grapefruktjuice eftersom det kan öka halten av Cerdelga i blodet.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Spårmängder av den aktiva substansen i detta läkemedel har visats överföras till bröstmjölk hos djur. Amning rekommenderas inte under behandling med detta läkemedel. Tala om för din läkare ifall du ammar.

Det finns ingen känd effekt på fertilitet vid normala doser.

Körförmåga och användning av maskiner

Cerdelga kan ha en effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner hos patienter som får yrsel efter intag av läkemedlet.

Cerdelga innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Cerdelga

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Cerdelga finns i 2 olika styrkor. Hårda kapslar som innehåller 84 mg eliglustat är blågröna och vita. Hårda kapslar som innehåller 21 mg eliglustat är helvita. När du ger detta läkemedel till ditt barn, se till att barnet tar rätt dos.

Cerdelga ska tas via munnen av barn som kan svälja kapseln hel.

Cerdelga hårda kapslar ska tas hela med vatten vid samma tidpunkt varje dag. Läkemedlet kan tas med eller utan föda. De som har doseringen två gånger dagligen ska ta en dos på morgonen och en dos på kvällen.

Du ska inte öppna, krossa, lösa upp eller tugga på den hårda kapseln innan du sväljer den. Tala med din läkare om du inte kan svälja kapseln hel.

Utblandning av kapselns innehåll (eliglustatpulver) i mat eller dryck har inte studerats.

Rekommenderad dos för vuxna

Om du är en intermediär eller snabb metaboliserare:

Svälj en kapsel om 84 mg hel, två gånger om dagen med vatten. Den kan tas med eller utan föda. Ta en kapsel på morgonen och en kapsel på kvällen.

Om du är en långsam metaboliserare:

Svälj en kapsel om 84 mg hel, en gång om dagen med vatten. Den kan tas med eller utan föda. Ta kapseln vid samma tidpunkt varje dag.

Rekommenderad dos för barn

Mängden av detta läkemedel som ditt barn tar beror på barnets kroppsvikt och på hur barnet metaboliserar (bryter ned) läkemedlet. Läkaren avgör detta innan behandlingen påbörjas.

Vikt	Om ditt barn är en intermediär eller snabb metaboliserare	Om ditt barn är en långsam metaboliserare
50 kg eller mer	En 84 mg (blågrön och vit) kapsel två gånger dagligen	En 84 mg (blågrön och vit) kapsel en gång dagligen
25 kg till under 50 kg	En 84 mg (blågrön och vit) kapsel två gånger dagligen	Två 21 mg (vita) kapslar en gång dagligen
15 kg till under 25 kg	Två 21 mg (vita) kapslar två gånger dagligen	En 21 mg (vit) kapsel en gång dagligen

Fortsätt att ta Cerdelga varje dag så länge din läkare förskriver läkemedlet.

Hur du ger den hårda kapseln innehållande 21 mg

Bryt folien som täcker kapseln med hjälp av tummen eller pekfingeret och tryck ut kapseln.

Hur man tar ut blistret/kartan från fodralet för 84 mg hård kapsel

Tryck försiktigt med tummen och ett finger på ena änden av fodralet (1) dra försiktigt ut blistret/kortet för att öppna fodralet (2).



Om du har tagit för stor mängd av Cerdelga

Om du har tagit fler kapslar än du instruerades att göra ska du omedelbart kontakta din läkare. Du kan få yrsel som kännetecknas av dålig balans, långsam hjärtrytm, illamående, kräkningar och svimningskänslor.

Om du har glömt att ta Cerdelga

Ta nästa kapsel vid din vanliga tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Cerdelga

Sluta inte ta Cerdelga utan att tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Huvudvärk
- Yrsel
- Smakförändring (dysgeusi)
- Hjärtklappning
- Halsirritation
- Hosta
- Halsbränna (dyspepsi)
- Magont (smärta i övre delen av buken)
- Diarré
- Illamående

- Förstoppning
- Buksmärt
- Sura uppstötningar (gastroesofageal refluxsjukdom)
- Svullen mage
- Inflammation i magsäcken (gastrit)
- Sväljsvårigheter (dysfagi)
- Kräkningar
- Muntorrhet
- Gasbesvär (flatulens)
- Torr hud
- Nässelutslag (urtikaria)
- Värk i lederna (artralgi)
- Värk i armar, ben eller rygg
- Trötthet (utmattning)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cerdelga ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, fodralet och blistret/kartan efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är eliglustat (som tartrat).

Cerdelga 21 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 21 mg eliglustat.

Övriga innehållsämnen är:

- I kapseln: mikrokristallin cellulosa (E460), laktosmonohydrat (se avsnitt 2 under "Cerdelga innehåller laktos"), hypromellos (15 mPa.S, 2910) och glyceroldibehenat.
- I kapselhöljet: gelatin (E441), kaliumaluminiumsilikat (E555), titandioxid (E171).
- I tryckfärgen: shellack, svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520) och koncentrerad ammoniaklösning (E527).

Cerdelga 84 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 84 mg eliglustat.

Övriga innehållsämnen är:

- I kapseln: mikrokristallin cellulosa (E460), laktosmonohydrat (se avsnitt 2 under "Cerdelga innehåller laktos"), hypromellos och glyceroldibehenat.

- I kapselhöljet: gelatin (E441), kaliumaluminiumsilikat (E555), titandioxid (E171), gul järnoxid (E172) och indigotin (E132).
- I tryckfärgen: schellack, svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520) och ammoniak, koncentrerad (E527).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cerdelga 21 mg hård kapsel

Cerdelga 21 mg hårda kapslar har en pärlemorsvit ogenomskinlig överdel och en pärlemorsvit ogenomskinlig underdel med "GZ04" tryckt i svart på kapseln.

Förpackningsstorlek med 56 hårda kapslar i 4 blister med 14 kapslar vardera.

Cerdelga 84 mg hård kapsel

84 mg hårda kapslar med Cerdelga har en pärlemorskimrande blågrön, ogenomskinlig överdel och pärlemorvit, ogenomskinlig underdel med "GZ02" tryckt i svart på kapseln.

Förpackningsstorlekar med 14 hårda kapslar i 1 blisterkort med 56 hårda kapslar i 4 blisterkort med 14 kapslar vardera eller 196 hårda kapslar i 14 blisterkort med 14 kapslar vardera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare

Cerdelga 21 mg hård kapsel
Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300
Frankrike

Cerdelga 84 mg hård kapsel
Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Frankrike

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

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf.: +45 45 16 70 00

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

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

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.