

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cerdelga 84 mg, gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 84,4 mg d'éliglustat (sous forme de tartrate d'éliglustat).

### Excipient(s) à effet notoire:

Chaque gélule contient 106 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule avec une tête de couleur bleu-vert nacré opaque et un corps de couleur blanc nacré opaque comportant la mention « GZ02 » imprimée en noir sur le corps de la gélule. Gélule de « taille 2 » (dimensions 18,0 x 6,4 mm).

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Cerdelga est indiqué pour le traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1), qui sont métaboliseurs lents (MLs), métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du cytochrome 2D6 (CYP2D6).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Cerdelga doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Gaucher.

#### Posologie

La dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour pour les métaboliseurs intermédiaires (MIs) et les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6. La dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat une fois par jour pour les métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6. Si une prise est oubliée, la prise suivante devra avoir lieu à l'heure habituelle; la dose suivante ne doit pas être doublée.

Les gélules peuvent être prises avec ou sans nourriture. La consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse doit être évitée (voir la rubrique 4.5).

#### Populations spéciales

##### *Métaboliseurs ultra-rapides (MURs) et métaboliseurs indéterminés du CYP2D6*

Cerdelga ne doit pas être utilisé chez les patients qui sont des métaboliseurs ultra-rapides (MURs) ou des métaboliseurs indéterminés du CYP2D6 (voir la rubrique 4.4).

### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

Cerdelga est contre-indiqué chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Cerdelga n'est pas recommandé chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A), il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose et la dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour.

Cerdelga n'est pas recommandé chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou lents (MLs) ayant une insuffisance hépatique quel qu'en soit le stade (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Cerdelga est contre-indiqué chez les métaboliseurs rapides (MRs) ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée prenant un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Chez les métaboliseurs rapides (MRs) ayant une insuffisance hépatique légère prenant un inhibiteur faible du CYP2D6 ou un inhibiteur puissant, modéré ou faible du CYP3A, une dose de 84 mg d'éliglustat une fois par jour doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Patients atteints d'insuffisance rénale*

Chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose et la dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Cerdelga n'est pas recommandé chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 en stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Cerdelga n'est pas recommandé chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou lents (MLs) du CYP2D6 ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou une IRT (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

Un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus a été inclus dans des essais cliniques. Aucune différence significative n'a été trouvée sur les profils d'efficacité et de sécurité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Cerdelga chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Cerdelga doit être pris par voie orale. Les gélules doivent être avalées en entier, de préférence avec de l'eau, et ne doivent pas être écrasées, dissoutes ni ouvertes.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients qui sont des métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou des métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 prenant de façon concomitante un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A et les patients qui sont des métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A. L'administration de Cerdelga dans ces conditions entraîne une augmentation importante des concentrations plasmatiques d'éliglustat (voir les

rubriques 4.4 et 4.5).

En raison de l'augmentation significative de la concentration plasmatique d'éliglustat, Cerdelga est contre-indiqué chez les patients métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique sévère ainsi que chez les patients métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée et prenant un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Initiation du traitement : génotypage du CYP2D6

Avant l'initiation du traitement par Cerdelga, les patients doivent faire l'objet d'un génotypage du CYP2D6 afin de déterminer leur statut métaboliseur du CYP2D6 (voir la rubrique 4.2, Populations spéciales).

##### Interactions médicamenteuses

Cerdelga est contre-indiqué chez les patients qui sont métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou rapides (MRs) du CYP2D6 prenant à la fois un inhibiteur puissant (par ex. paroxétine, fluoxétine, quinidine) ou modéré (par ex. duloxétine, terbinafine) du CYP2D6 et un inhibiteur puissant (par ex. clarithromycine, itraconazole) ou modéré (par ex. érythromycine, fluconazole) du CYP3A. Il en est de même chez les patients métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A. Dans ces conditions, les deux voies métaboliques principales du métabolisme d'éliglustat sont altérées, avec pour conséquence attendue une augmentation importante des concentrations plasmatiques d'éliglustat (voir la rubrique 4.5). Bien qu'aucun allongement significatif de l'intervalle QTc n'ait été observé dans une étude complète du QT menée chez des volontaires sains, il est attendu, sur la base d'une modélisation PK/PD (pharmacocinétique/pharmacodynamique), que des concentrations plasmatiques d'éliglustat correspondant à 11 fois la  $C_{max}$  attendue chez l'homme entraînent un allongement léger des intervalles PR, QRS et QTc (voir la rubrique 5.1, Évaluation à l'électrocardiogramme).

Pour l'administration de Cerdelga avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 ou du CYP3A, voir la rubrique 4.5.

L'administration de Cerdelga avec des inducteurs puissants du CYP3A diminue de manière importante l'exposition à l'éliglustat, ce qui peut réduire l'effet thérapeutique de l'éliglustat ; par conséquent, une administration concomitante n'est pas recommandée (voir la rubrique 4.5).

##### Patients atteints de maladies cardiaques préexistantes

L'utilisation de Cerdelga chez des patients atteints de maladies cardiaques préexistantes n'a pas été étudiée dans le cadre d'essais cliniques. Eliglustat pouvant entraîner un allongement léger des intervalles de l'ECG à des concentrations plasmatiques élevées, l'administration de Cerdelga doit être évitée chez les patients atteints de maladies cardiaques (insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde aigu récent, bradycardie, bloc cardiaque, arythmie ventriculaire), chez les patients présentant un syndrome du QT long et chez les patients traités avec des médicaments anti-arythmiques de Classe IA (par ex. quinidine) et de Classe III (par ex. amiodarone, sotalol).

##### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Les données disponibles sont limitées chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique modérée. L'utilisation de Cerdelga chez ces patients n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les données sont limitées ou non disponibles chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6 atteints d'insuffisance hépatique quel qu'en soit le stade. L'utilisation de Cerdelga chez ces patients n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

L'utilisation concomitante de Cerdelga et d'inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4 chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 atteints d'insuffisance hépatique légère peut entraîner une

élévation des concentrations plasmatiques d'éléglustat, avec des effets dont l'importance dépend de l'enzyme inhibée et du potentiel d'inhibition. Chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique légère et prenant un inhibiteur faible du CYP2D6 ou un inhibiteur puissant modéré ou faible du CYP3A, une dose de 84 mg d'éléglustat une fois par jour doit être envisagée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

Les données sont limitées ou non disponibles chez les métaboliseurs rapides (MRs), intermédiaires (MIs) ou lents (MLs) du CYP2D6 ayant une IRT et les patients métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou lents (MLs) du CYP2D6 ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'utilisation de Cerdelga chez ces patients n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Surveillance de la réponse clinique

Chez certains patients naïfs de traitement, la réduction du volume de la rate a été inférieure à 20% (résultats sub-optimaux) après 9 mois de traitement par l'éléglustat (voir la rubrique 5.1). Chez ces patients, un suivi régulier est donc recommandé pour évaluer s'ils continuent à s'améliorer; dans le cas contraire, des modalités alternatives de traitement doivent être envisagées.

Pour les patients stabilisés passant du traitement enzymatique substitutif (TES) au traitement par l'éléglustat, une surveillance de la progression de la maladie (par ex. au bout de 6 mois puis lors de visites régulières) doit être effectuée sur toutes les composantes de la maladie afin d'en vérifier la stabilité. La réintroduction du traitement enzymatique substitutif ou d'une autre alternative thérapeutique doit être considérée au cas par cas chez les patients ayant une réponse sub-optimale.

#### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'éléglustat est principalement métabolisé par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. L'administration concomitante de substances affectant l'activité du CYP2D6 ou du CYP3A4 peut modifier les concentrations plasmatiques de l'éléglustat. L'éléglustat est un inhibiteur de la P-gp et du CYP2D6 *in vitro*; l'administration concomitante d'éléglustat avec des substances qui sont des substrats de la P-gp ou du CYP2D6 peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces substances.

La liste des substances mentionnées à la rubrique 4.5 n'est pas exhaustive et il est de la responsabilité du prescripteur de consulter le RCP de tous les autres médicaments prescrits à son patient afin de rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses avec l'éléglustat.

#### Substances susceptibles d'augmenter l'exposition à l'éléglustat

Cerdelga est contre-indiqué chez les patients métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou rapides (MRs) du CYP2D6 prenant de façon concomitante un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 et un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A ainsi que chez les métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A (voir la rubrique 4.3). L'administration de Cerdelga dans ces conditions entraîne une augmentation importante des concentrations plasmatiques d'éléglustat.

#### *Inhibiteurs du CYP2D6*

##### Chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou rapides (MRs) :

Après l'administration répétée de doses de 84 mg d'éléglustat deux fois par jour chez des non-métaboliseurs lents (MLs), l'administration concomitante de paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, à doses répétées de 30 mg une fois par jour a entraîné une augmentation de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-12}$  d'éléglustat de 7,3 et 8,9 fois, respectivement. Une dose de 84 mg d'éléglustat une fois par jour doit être envisagée chez les patients MIs et MRs prenant de manière concomitante un inhibiteur

puissant du CYP2D6 (par ex. paroxétine, fluoxétine, quinidine, bupropion).

À une posologie de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour chez des patients non-MLs, l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP2D6 (par ex. duloxétine, terbinafine, moclobémide, mirabégron, cinacalcet, dronédarone) devrait augmenter jusqu'à 4 fois l'exposition à l'éliglustat. Il convient de faire preuve de précaution avec les inhibiteurs modérés du CYP2D6 chez les MIs et les MRs.

*Métaboliseurs rapides (MRs) ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée* : voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4.

*Métaboliseurs rapides (MRs) ayant une insuffisance hépatique sévère* : voir rubriques 4.2 et 4.3.

#### *Inhibiteurs du CYP3A*

##### *Chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou rapides (MRs) :*

Après l'administration répétée de doses de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour chez des non-MLs, l'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, à des doses répétées de 400 mg une fois par jour a entraîné une augmentation de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-12}$  d'éliglustat de 3,8 et 4,3 fois, respectivement ; Des effets similaires sont attendus avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A (par ex. clarithromycine, kétoconazole, itraconazole, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazole, voriconazole, télichromycine, conivaptan, boceprevir). Il convient de faire preuve de précaution avec les inhibiteurs puissants du CYP3A chez les MIs et les MRs.

À une posologie de 84 mg deux fois par jour d'éliglustat chez des patients non-MLs on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (par ex. érythromycine, ciprofloxacine, fluconazole, diltiazem, vérapamil, aprépitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimétidine) augmente l'exposition à l'éliglustat jusqu'à environ 3 fois. Il convient de faire preuve de précaution avec les inhibiteurs modérés du CYP3A chez les MIs et les MRs.

*Métaboliseurs rapides (MRs) ayant une insuffisance hépatique légère* : voir rubriques 4.2 et 4.4.

*Métaboliseurs rapides (MRs) ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère* : voir rubriques 4.2 et 4.3.

##### *Chez les métaboliseurs lents (MLs) :*

A une posologie de 84 mg d'éliglustat une fois par jour chez des MLs, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (par ex. kétoconazole, clarithromycine, itraconazole, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, posaconazole, voriconazole, télichromycine, conivaptan, bocéprévir) devrait augmenter la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-24}$  d'éliglustat de 4,3 et de 6,2 fois respectivement. L'utilisation d'inhibiteurs puissants de CYP3A est contre-indiquée chez les MLs.

A une posologie de 84 mg d'éliglustat une fois par jour chez des MLs, l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (par ex. érythromycine, ciprofloxacine, fluconazole, diltiazem, vérapamil, aprépitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimétidine) devrait augmenter la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-24}$  d'éliglustat respectivement de 2,4 et de 3,0 fois. L'utilisation d'inhibiteurs modérés du CYP3A n'est pas recommandée chez les MLs.

Il convient de faire preuve de précaution avec les inhibiteurs faibles du CYP3A (par ex. amlodipine, cilostazol, fluvoxamine, goldenseal, isoniazide, ranitidine, ranolazine) chez les MLs.

#### *Administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 et d'inhibiteurs du CYP3A*

##### *Chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou rapides (MRs) :*

A une posologie de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour chez des non MLs, il est attendu que l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6 avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A augmente la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-12}$  d'éliglustat de 17 et de 25 fois

respectivement. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6 avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A est contre-indiquée chez les MIs et les MRs.

Les produits à base de pamplemousse contiennent un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'éliglustat. La consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse doit être évitée.

#### Substances susceptibles de diminuer l'exposition à l'éliglustat

##### *Inducteurs puissants du CYP3A*

Après l'administration répétée de doses de 127 mg d'éliglustat deux fois par jour chez des non-MLs, l'administration concomitante de rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A et du transporteur d'efflux P-gp) à des doses répétées de 600 mg une fois par jour a entraîné une diminution d'environ 85 % de l'exposition à l'éliglustat. Après des doses répétées de 84 mg deux fois par jour d'éliglustat chez des MLs, l'administration concomitante de rifampicine à des doses répétées de 600 mg une fois par jour a entraîné une baisse de l'exposition d'éliglustat d'environ 95%. L'administration d'un inducteur puissant du CYP3A (par ex. rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine et millepertuis) avec l'éliglustat n'est pas recommandée chez les MIs, MRs et les MLs.

#### Substances dont l'exposition est susceptible d'être augmentée par l'éliglustat

##### *Substrats de la P-gp*

Après une dose unique de 0,25 mg de digoxine, un substrat de la P-gp, l'administration concomitante de doses de 127 mg d'éliglustat deux fois par jour a entraîné une augmentation de la  $C_{max}$  et de l'ASC<sub>finale</sub> de la digoxine de 1,7 et 1,5 fois, respectivement. Il peut être nécessaire de réduire la dose des substances qui sont des substrats de la P-gp (par ex. digoxine, colchicine, dabigatran, phénytoïne, pravastatine).

##### *Substrats du CYP2D6*

Après une dose unique de 50 mg de métoprolol, un substrat du CYP2D6, l'administration concomitante de doses répétées de 127 mg d'éliglustat deux fois par jour a entraîné une augmentation de la  $C_{max}$  et l'ASC du métoprolol de 1,5 et 2,1 fois, respectivement. Il peut être nécessaire de réduire la dose des médicaments qui sont des substrats du CYP2D6. Ceci inclut certains antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, par ex. nortriptyline, amitriptyline, imipramine et désipramine), les phénothiazines, le dextrométhorphan et l'atomoxétine.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de l'éliglustat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir la rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cerdelga pendant la grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si l'éliglustat ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'éliglustat dans le lait (voir la rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par Cerdelga doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

### Fertilité

Des effets sur les testicules et une inhibition réversible de la spermatogenèse ont été observés chez le rat (voir la rubrique 5.3). La pertinence de ces résultats chez l'homme n'est pas connue.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cerdelga n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

La majorité des effets indésirables sont d'intensité légère et transitoires. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec Cerdelga est la dyspepsie, chez environ 6 % des patients. Environ 2 % des patients recevant Cerdelga dans le cadre des essais cliniques ont arrêté définitivement le traitement en raison d'un effet indésirable.

L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques était la syncope (0,8 %). Tous les événements étaient associés à des facteurs de prédisposition et semblaient être de nature vasovagale. Aucun de ces événements n'a entraîné de sortie d'étude.

##### Tableau des effets indésirables

Le profil global des effets indésirables associés à Cerdelga est basé sur l'exposition de 1400 patients-années de traitement et les résultats groupés issus des périodes d'analyse primaire et d'extension de deux études pivots de phase 3 (ENGAGE et ENCORE), d'une étude à long terme de phase 2 (étude 304) de 8 ans et d'une étude support de phase 3b (EDGE). Au cours de ces quatre études, un total de 393 patients âgés de 16 à 75 ans ont reçu de l'éliglustat pendant une durée médiane de 3,5 ans (allant jusqu'à 9,3 ans).

Les effets indésirables sont présentés par Classe de Système d'Organes et par catégorie de fréquence ([très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ )]). Tous les effets indésirables rapportés chez  $> 2$  % des patients sont présentés dans le Tableau 1. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

**Tableau 1 : Liste des effets indésirables**

Classe de Système d'Organes	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées*, vertiges*
Affections cardiaques	Palpitations
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie, douleurs abdominales hautes*, diarrhée*, nausée, constipation, douleurs abdominales*, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale*, gastrite
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Fatigue

Un seuil de  $> 2$  % a été appliqué

\* L'incidence de l'effet indésirable sous placebo était égale ou supérieure à celle rapportée sous Cerdelga dans l'étude pivot contrôlée versus placebo.

##### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### 4.9 Surdosage

À ce jour, la concentration plasmatique la plus élevée d'éliglustat a été observée dans une étude de phase I d'escalade de doses à dose unique menée chez des sujets sains, chez un sujet prenant une dose équivalente à environ 21 fois la dose recommandée pour les patients atteints de la MG1. Au moment où la concentration plasmatique était la plus élevée (59 fois plus élevée que dans les conditions



thérapeutiques normales), le sujet a ressenti des vertiges marqués par un déséquilibre, une hypotension, une bradycardie, des nausées et des vomissements.

En cas de surdosage aigu, le patient doit être attentivement surveillé et recevoir un traitement symptomatique ainsi que des soins appropriés

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: autres médicaments des voies digestives et du métabolisme ; divers médicaments des voies digestives et du métabolisme, Code ATC: A16AX10.

#### Mécanisme d'action

L'éliglustat est un inhibiteur puissant et spécifique de la glucosylcéramide synthase, et agit comme thérapie de réduction de substrat (TRS) pour la MG1. La TRS vise à diminuer la synthèse du substrat principal glucosylcéramide (GL-1) afin de compenser la diminution de son catabolisme chez les patients atteints de la MG1, empêchant ainsi l'accumulation de glucosylcéramide et atténuant les manifestations cliniques.

#### Effets pharmacodynamiques

Dans le cadre d'essais cliniques menés chez des patients atteints de la MG1 naïfs de traitement, les taux plasmatiques de GL-1 étaient élevés chez la majorité de ces patients et ont diminué lors du traitement avec Cerdelga. En outre, dans le cadre d'un essai clinique mené chez des patients atteints de la MG1 stabilisés sous traitement enzymatique substitutif (TES) (c.-à-d. ayant déjà atteint les objectifs thérapeutiques sous TES avant l'initiation du traitement avec Cerdelga), les taux plasmatiques de GL-1 étaient normaux chez la plupart des patients et ont diminué sous traitement avec Cerdelga.

#### Efficacité et tolérance

Les schémas posologiques recommandés (voir la rubrique 4.2) sont basés soit, pour les MIs et MRs, sur une modélisation PK/PD des données d'ajustement posologique en fonction du taux plasmatique qui a été appliqué dans les études cliniques soit, pour les MLs, sur une modélisation PK des données physiologiques obtenues dans les études.

#### *Étude pivot portant sur Cerdelga chez des patients atteints de la MG1 naïfs de traitement – étude 02507(ENGAGE)*

L'étude 02507 était une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 40 patients atteints de la MG1. Dans le groupe Cerdelga, 3 patients (15 %) ont reçu une dose initiale de 42 mg d'éliglustat deux fois par jour pendant la période d'analyse principale de 9 mois, et 17 patients (85 %) ont reçu une dose augmentée à 84 mg deux fois par jour basée sur la concentration plasmatique minimale.

**Tableau 2 : Variation des critères d'évaluation à 9 mois par rapport à l'inclusion (période d'analyse principale) chez des patients atteints de la MG1 naïfs de traitement recevant un traitement par Cerdelga dans l'étude 02507**

	Placebo* (n = 20) <sup>a</sup>	Cerdelga (n = 20) <sup>a</sup>	Différence (Cerdelga – Placebo) [IC à 95 %]	Valeur p <sup>b</sup>
Pourcentage de modification du volume de la rate, MN (%) (critère principal d'évaluation)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
Modification absolue du taux d'hémoglobine (g/dl) (critère d'évaluation secondaire)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
Pourcentage de modification du volume du foie, MN (%) (critère d'évaluation secondaire)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Modification du pourcentage de la numération plaquettaire (%) (critère d'évaluation secondaire)	-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001

MN = multiples de la normale, IC = intervalle de confiance

<sup>a</sup> Au début de l'étude, les volumes spléniques moyens étaient de 12,5 et 13,9 MN dans les groupes placebo et Cerdelga, respectivement, et les volumes hépatiques moyens étaient de 1,4 MN pour les deux groupes. Les taux d'hémoglobine moyens étaient de 12,8 et 12,1 g/dl, et les numérations plaquettaires de 78,5 et 75,1 x 10<sup>9</sup>/l, respectivement.

<sup>b</sup> Les estimations et les valeurs p sont basées sur un modèle ANCOVA

\*Après 9 mois, tous les patients ont été traités par Cerdelga

Pendant l'étude à long terme en ouvert évaluant Cerdelga (phase d'extension), les patients, dont les données étaient disponibles, qui ont continué à recevoir Cerdelga ont présenté des améliorations ultérieures tout au long de la phase d'extension. Après 18 mois, 30 mois et 4,5 ans d'exposition à Cerdelga, les résultats (par rapport au début de l'étude) sur les critères d'évaluation étaient les suivants : variation absolue du taux d'hémoglobine (g/dL) 1,1 (1,03) [n=39], 1,4 (0,93) [n=35] et 1,4 (1,31) [n=12], augmentation moyenne de la numération plaquettaire (mm<sup>3</sup>) 58,5 % (40,57) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35] et 86,8% (54,20%) [n=12], diminution moyenne du volume de la rate (MN) 46,5 (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32] et 65,6% (7,43%) [n=13] diminution moyenne du volume du foie (MN) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32], et 23,4% (10,59%) [n=13].

#### *Résultats cliniques à long terme chez les patients atteints de la MG1 naïfs de traitement – étude 304*

L'étude 304 était une étude multicentrique portant sur Cerdelga, simple bras et en ouvert, menée chez 26 patients. Dix-neuf patients ont terminé les 4 années de traitement. Quinze de ces patients (79 %) ont reçu une dose augmentée à 84 mg d'éliglustat deux fois par jour, 4 patients (21 %) ont continué à recevoir 42 mg deux fois par jour.

Dix-huit patients ont terminé les 8 années de traitement. Un patient (6%) a eu une augmentation de dose jusqu'à 127 mg deux fois par jour. Quatorze (78%) ont continué avec une dose de Cerdelga de 84 mg deux fois par jour. Trois patients (17%) ont continué de recevoir 42 mg deux fois par jour. Une évaluation des critères d'efficacité à 8 ans a été réalisée chez 16 patients.

Cerdelga a montré des améliorations prolongées du volume des organes et des paramètres hématologiques sur la période de traitement de 8 ans (voir le Tableau 3).

**Tableau 3 : Variation des critères d'évaluation à 8 ans par rapport à l'inclusion dans l'étude 304**

	N	Valeur de début d'étude (Moyenne)	Modification par rapport au début de l'étude (Moyenne)	Déviati on Standard
Volume de la rate (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Taux d'hémoglobine (g/dL)	16	11,33	2,08	1,75
Volume du foie (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Numération plaquettaire ( $\times 10^9/L$ )	16	67,53	109,8%	114,73

MN = multiples de la normale

*Étude pivot portant sur Cerdelga chez des patients atteints de la MG1 préalablement traités par TES – Étude 02607 (ENCORE)*

L'étude 02607 était une étude clinique multicentrique, randomisée, en ouvert, avec comparateur actif, de non infériorité, menée chez 159 patients préalablement stabilisés sous TES. Dans le groupe Cerdelga, 34 patients (32 %) ont reçu une dose augmentée à 84 mg d'éliglustat deux fois par jour et 51 (48 %) à 127 mg deux fois par jour pendant la période d'analyse principale de 12 mois, et 21 patients (20 %) ont continué à recevoir 42 mg deux fois par jour.

Sur la base des données groupées obtenues avec l'ensemble des doses testées dans cette étude, Cerdelga a atteint le critère de non infériorité prédéfini par rapport à Cerezyme (imiglucérase) dans le maintien de la stabilité des patients. Après 12 mois de traitement, le pourcentage de patients ayant atteint le critère principal composite (constitué des quatre composantes mentionnées dans le Tableau 4) était de 84,8 % [intervalle de confiance à 95% : 76,2% - 91,3%] pour le groupe Cerdelga comparé à 93,6 % [intervalle de confiance à 95% : 82,5% - 98,7 %] pour le groupe Cerezyme. Parmi les patients qui ne remplissaient pas les critères de stabilité pour les composantes individuelles, 12 des 15 patients sous Cerdelga et 3 des 3 patients sous Cerezyme sont restés dans les objectifs thérapeutiques publiés pour la MG1.

Aucune différence cliniquement significative entre les groupes n'a été trouvée pour aucun des quatre paramètres individuels de la maladie (voir le Tableau 4).

**Tableau 4 : Variations des critères d'évaluation à 12 mois par rapport à l'inclusion (période d'analyse principale) chez des patients atteints de la MG1 passant au traitement par Cerdelga dans l'étude 02607**

	Cerezyme (N = 47)** Moyenne [IC à 95 %]	Cerdelga (N = 99) Moyenne [IC à 95 %]
<b>Volume de la rate</b>		
Pourcentage de patients dont le volume de la rate est stable* <sup>a</sup>	100 %	95,8 %
Pourcentage de modification du volume de la rate, MN (%)*	-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
<b>Taux d'hémoglobine</b>		
Pourcentage de patients présentant un taux d'hémoglobine stable <sup>a</sup>	100 %	94,9 %
Modification absolue du taux d'hémoglobine (g/dl)	0,038 [-0,16, 0,23]	-0,21 [-0,35, -0,07]
<b>Volume du foie</b>		
Pourcentage de patients dont le volume du foie est stable <sup>a</sup>	93,6 %	96,0 %
Pourcentage de modification du volume du foie, MN (%)	3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
<b>Numération plaquettaire</b>		
Pourcentage de patients présentant une numération plaquettaire stable <sup>a</sup>	100 %	92,9 %
Modification du pourcentage de la numération plaquettaire (%)	2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

MN = multiples de la normale, IC = intervalle de confiance

\* Exclut les patients ayant subi une splénectomie totale.

\*\* Après 52 semaines, tous les patients ont été traités par Cerdelga.

<sup>a</sup> Critères de maintien de la stabilité basés sur les modifications à 12 mois par rapport au début de l'étude: diminution du taux d'hémoglobine  $\leq 1,5$  g/dl, diminution de la numération plaquettaire  $\leq 25$  %, augmentation du volume du foie  $\leq 20$  % et augmentation du volume de la rate  $\leq 25$  %.

Nombre de patient total (N) = population per protocole

Au cours de l'étude à long terme en ouvert évaluant Cerdelga (phase d'extension), le pourcentage de patients, dont les données étaient disponibles, remplissant le critère d'évaluation composite de stabilité était maintenu à 84,6 % (n=136) après 2 ans, à 84,4 % (n=109) après 3 ans et à 91,1 % (n=45) après 4 ans. La majorité des sorties de l'étude durant la phase d'extension était due à un passage au traitement commercial à partir de l'année 3. Les paramètres individuels de la maladie, à savoir le volume de la rate, le volume du foie, le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire, sont restés stables tout au long des 4 ans (voir tableau 5).

**Tableau 5 : Variations des critères d'évaluation à 48 mois par rapport à 12 mois (période d'analyse principale) chez des patients atteints de la MG1 dans la phase d'extension de l'étude 02607.**

	Année n°2		Année n°3		Année n°4	
	Cerezyme /Cerdelga <sup>a</sup> Moyenne [95% IC]	Cerdelga <sup>b</sup> Moyenne [95% IC]	Cerezyme /Cerdelga <sup>a</sup> Moyenne [95% IC]	Cerdelga <sup>b</sup> Moyenne [95% IC]	Cerezyme /Cerdelga <sup>a</sup> Moyenne [95% IC]	Cerdelga <sup>b</sup> Moyenne [95% IC]
Patients au début de l'année (N)	51	101	46	98	42	96
Patients à la fin de l'année (N)	46	98	42	96	21	44
Patients dont les données sont disponibles (N)	39	97	16	93	3	42
<b>Volume de la rate</b>						
Patients dont le volume de la rate est stable (%)*	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]
Variation du volume de la rate 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]
<b>Taux d'hémoglobine</b>						
Patients présentant un taux d'hémoglobine stable (%)	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]
Variation du taux d'hémoglobine (g/dL) par rapport à l'inclusion	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]
<b>Volume du foie</b>						
Patients dont le volume du foie est stable (%)	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]
Variation du volume du foie MN (%) par rapport à l'inclusion	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]
<b>Numération plaquettaire</b>						
Patients présentant une numération plaquettaire stable (%)	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]
Variation de la numération plaquettaire (%)	-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]
<b>Critère composite de stabilité</b>						
Patients stables avec Cerdelga (%)	30/39 (76,9) [0,607, 0,889]	85/97 (87,6) [0,794, 0,934]	12/16 (75,0) [0,476, 0,927]	80/93 (86,0) [0,773, 0,923]	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	38/42 (90,5) [0,774, 0,973]

MN = multiples de la normale, IC = intervalle de confiance

\* Exclut les patients ayant subi une splénectomie totale

<sup>a</sup> Cerezyme/Cerdelga – randomisation initiale : Cerezyme

<sup>b</sup> Cerdelga – randomisation initiale : Cerdelga

Données cliniques chez les métaboliseurs lents (MLs) et ultra-rapides (MURs) du CYP2D6  
Chez les patients qui sont MLs ou MURs, les données de traitement par Cerdelga sont limitées. Dans les périodes d'analyse principale des 3 études cliniques, un total de 5 MLs et de 5 MURs ont été traités par Cerdelga. Tous les MLs ont reçu 42 mg d'éliglustat deux fois par jour et 4 de ceux-ci (80%) ont eu une réponse clinique satisfaisante. La majorité des MURs (80%) ont eu une escalade de dose jusqu'à 127 mg d'éliglustat deux fois par jour, lesquels ont tous eu une réponse clinique satisfaisante. Le seul patient MUR qui a reçu 84 mg deux fois par jour n'a pas eu de réponse clinique satisfaisante.

On s'attend à obtenir chez les MLs traités à une dose de 84 mg d'éliglustat une fois par jour des expositions similaires à celles observées chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) du CYP2D6 traités à une dose de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour. Chez les patients qui sont des MURs, les concentrations atteintes pourraient ne pas être suffisantes pour obtenir un effet thérapeutique. Aucune dose ne peut être recommandée pour les MURs.

#### Effets sur la pathologie osseuse

Après 9 mois de traitement, dans l'étude 02507, l'infiltration de la moelle par les cellules de Gaucher, évaluée par le score total d'infiltration médullaire (score Bone Marrow Burden, (BMB) - évalué par IRM au niveau du rachis lombaire et du fémur) a diminué en moyenne de 1,1 point

Après 18 et 30 mois de traitement, le score BMB a diminué, respectivement, en moyenne de 2,2 points (n=18) et 2,7 points (n=15) chez les patients initialement randomisés dans le groupe Cerdelga, comparativement à la diminution moyenne de 1 point (n=20) et 0,8 (n=16) chez les patients initialement randomisé dans le groupe placebo..

Après 18 mois de traitement par Cerdelga dans la phase d'extension en ouvert, le T score moyen de densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire a augmenté de 1,14 (1,0228) à l'inclusion (n=34) à -0,918 (1,1601) (n=33) de la normale. Après 30 mois et 4,5 ans de traitement, le T score a eu une augmentation additionnelle de, respectivement, -0,722 (1,1250) (n=27) et -0,533 (0,8031) (n=9).

Les résultats de l'étude 304 indiquent que les améliorations osseuses sont maintenues ou renforcées durant au moins 8 ans de traitement avec Cerdelga.

Dans l'étude 02607, le T-score et le Z-score de l'infiltration médullaire (BMB) au niveau du rachis lombaire et du fémur ont été maintenus dans les valeurs normales chez les patient traités par Cerdelga jusqu'à 4 ans.

#### Évaluation à l'électrocardiogramme

Aucun effet cliniquement significatif de l'éliglustat sur l'allongement de l'intervalle QTc n'a été observé pour des doses uniques allant jusqu'à 675 mg.

L'intervalle QT corrigé par rapport à la fréquence cardiaque à l'aide de la correction de Fridericia (QTcF) a été évalué dans une étude randomisée, contrôlée et croisée versus placebo et contrôle actif (moxifloxacin 400 mg), en doses uniques, menée chez 47 sujets sains. Dans cet essai avec une capacité démontrée à détecter les effets de petite envergure, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % pour le QTcF le plus élevé corrigé par rapport à la référence et ajusté en fonction du placebo, était en dessous de 10 msec, le seuil de préoccupation réglementaire. Alors qu'il n'y avait pas d'effet apparent sur la fréquence cardiaque, des augmentations concentration-dépendantes étaient observées sur la variation par rapport à l'inclusion corrigée en fonction du placebo des intervalles PR, QRS et QTc. D'après la modélisation PK/PD, on peut s'attendre à ce que des concentrations plasmatiques d'éliglustat de 11 fois la  $C_{max}$  attendue chez l'homme entraînent des augmentations (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) des intervalles PR, QRS et QTcF de 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) et 12,3 (14,2) msec, en moyenne, respectivement.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cerdelga dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Gaucher de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cerdelga dans les sous-groupes de la population pédiatrique de 24 mois jusqu'à 18 ans exclu dans la maladie de Gaucher de type 1 et de type 3 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le délai moyen pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales est de 1,5 à 3 heures après administration, avec une faible biodisponibilité orale (< 5 %) due à un effet de premier passage significatif. L'éliglustat est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. La nourriture n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'éliglustat. Après l'administration répétée d'éliglustat 84 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint en 4 jours, avec un ratio d'accumulation de maximum 3 fois. Le traitement oral par l'éliglustat à une dose de 84 mg une fois par jour n'a pas été étudié chez les métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6.

### Distribution

L'éliglustat est lié de façon modérée aux protéines plasmatiques humaines (76 à 83 %) et est principalement distribué dans le plasma. Après administration intraveineuse, le volume de distribution était de 816 litres, suggérant une distribution tissulaire importante chez l'homme. Des études non cliniques ont démontré une distribution importante de l'éliglustat dans les tissus, y compris la moelle osseuse.

### Biotransformation

L'éliglustat est métabolisé de façon importante avec une clairance élevée, principalement par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. Les voies métaboliques principales de l'éliglustat impliquent l'oxydation séquentielle de la fraction octanoyl suivie de l'oxydation de la fraction 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane, ou l'association des deux voies, se traduisant par de multiples métabolites oxydatifs.

### Élimination

Après administration orale, la majorité de la dose administrée est excrétée dans l'urine (41,8 %) et les fèces (51,4 %), principalement sous forme de métabolites. Après administration intraveineuse, la clairance corporelle totale de l'éliglustat était de 86 l/h. Après des doses orales répétées de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour, la demi-vie d'élimination de l'éliglustat est d'environ 4 à 7 heures chez les non MLs et de 9 heures chez les MLs.

### Caractéristiques dans les groupes spécifiques

#### *Phénotype CYP2D6*

L'analyse pharmacocinétique de population montre que le phénotype CYP2D6 déterminé par génotypage est le facteur le plus important de la variabilité pharmacocinétique. Les individus avec un phénotype déterminé comme métaboliseur lent du CYP2D6 (environ 5 à 10 % de la population) présentent des concentrations d'éliglustat supérieures à celles des métaboliseurs intermédiaires ou rapides du CYP2D6.

#### *Sexe, poids corporel, âge et origine ethnique*

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe, le poids corporel, l'âge et l'origine ethnique ont eu peu ou pas d'impact sur la pharmacocinétique de l'éliglustat.

### Insuffisance hépatique

Les effets de l'insuffisance hépatique légère ou modérée ont été évalués dans une étude de dose unique de phase I. Après une dose unique de 84 mg, la  $C_{\max}$  et l'AUC de l'éliglustat étaient 1,2 et 1,2 fois plus élevées chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique légère et 2,8 et 5,2 fois plus élevée chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique modérée en comparaison aux métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 sains.

Après une dose répétée de 84 mg deux fois par jour de Cerdelga, la  $C_{\max}$  et l'AUC<sub>0-12</sub> prédictives devraient être 2,4 et 2,9 fois plus élevée chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique légère et 6,4 et 8,9 fois plus élevées chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique modérée en comparaison aux métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 sains.

Après une dose répétée de 84 mg une fois par jour de Cerdelga, la  $C_{\max}$  et l'AUC<sub>0-24</sub> prédictives devraient être de 3,1 et 3,2 fois plus élevées chez les métaboliseurs rapides (MRs) ayant une insuffisance modérée en comparaison aux métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 sains recevant 84 mg de Cerdelga deux fois par jour (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Le profil cinétique à l'état d'équilibre ne peut être prédit chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) du CYP2D6 et chez les métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée en raison des données limitées ou de l'absence de données de dose unique. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère n'a pas été étudié chez les patients quel que soit le phénotype du CYP2D6 (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

### Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sévère a été évalué dans une étude de phase I de dose unique. Après une dose unique de 84 mg, la  $C_{\max}$  et l'AUC de l'éliglustat étaient similaires entre les métaboliseurs rapides du CYP2D6 ayant une insuffisance rénale sévère et les métaboliseurs rapides du CYP2D6 sains.

Les données sont limitées ou non disponibles chez les patients ayant une IRT et chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou lents (MLs) du CYP2D6 ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les principaux organes cibles des études toxicologiques portant sur l'éliglustat sont le tractus gastro-intestinal, les organes lymphoïdes, le foie chez le rat uniquement, et chez le rat mâle uniquement, le système reproducteur. Les effets de l'éliglustat dans les études toxicologiques étaient réversibles et ne montraient aucune toxicité retardée ni récidivante. Les marges de sécurité pour les études chroniques chez le rat et le chien allaient de 8 fois à 15 fois pour une exposition plasmatique totale, et de 1 à 2 fois pour les expositions plasmatiques de la fraction non liée (fraction libre).

L'éliglustat n'a pas eu d'effet sur le système nerveux central ni sur les fonctions respiratoires. Des effets cardiaques dépendant de la concentration ont été observés dans des études non cliniques : inhibition des canaux ioniques cardiaques humains, y compris à potassium, sodium et calcium, à des concentrations  $\geq 7$  fois la  $C_{\max}$  attendue chez l'homme ; effets médiés par le canal ionique à sodium dans une étude ex-vivo d'électrophysiologie menée sur des fibres de Purkinje chez le chien (2 fois la  $C_{\max}$  plasmatique de la fraction non liée attendue chez l'homme) ; et augmentation des intervalles QRS et PR dans des études de télémétrie chez le chien et des études de conduction cardiaque menées chez des chiens anesthésiés, avec des effets observés à des concentrations de 14 fois la  $C_{\max}$  plasmatique totale attendue chez l'homme, ou de 2 fois la  $C_{\max}$  plasmatique de la fraction non liée attendue chez l'homme.

L'éliglustat n'était pas mutagène dans une batterie standard de tests de génotoxicité et ne montrait aucun potentiel carcinogène dans des études réglementaires portant sur la durée de vie chez la souris et le rat. Les expositions dans les études de carcinogénicité étaient environ 4 fois et 3 fois supérieures



chez la souris et le rat, respectivement, à l'exposition plasmatique moyenne totale à l'éliglustat attendue chez l'homme, ou moins de 1 fois si l'on considérait l'exposition plasmatique de la fraction libre.

Chez les rats mâles matures, aucun effet sur le sperme n'a été observé à des doses systématiquement non toxiques. Une inhibition réversible de la spermatogenèse a été observée chez le rat à une exposition de 10 fois l'exposition attendue chez l'homme basée sur l'ASC, une dose systématiquement toxique. Dans des études de toxicité à doses répétées chez le rat, une dégénérescence de l'épithélium séminifère et une hypoplasie segmentaire des testicules ont été observées après une exposition correspondant à 10 fois l'exposition attendue chez l'homme basée sur l'ASC.

Le passage placentaire de l'éliglustat et de ses métabolites a été montré chez le rat. Deux et vingt-quatre heures après administration de la dose, 0,034 % et 0,013 % de la dose marquée étaient détectés dans le tissu fœtal, respectivement.

À des doses maternelles toxiques chez les rats, les fœtus ont présenté une incidence plus élevée de dilatations des ventricules cérébraux, un nombre anormal de côtes ou de vertèbres lombaires et de nombreux os montraient une faible ossification. Le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin n'était pas affecté jusqu'à une exposition cliniquement pertinente (basée sur l'ASC).

Une étude d'allaitement chez le rat a montré que 0,23 % de la dose marquée était transférée aux petits pendant les 24 heures après l'administration de la dose, indiquant une excrétion dans le lait de l'éliglustat et/ou de ses métabolites.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule :

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Hypromellose  
Dibéhénate de glycérol

#### Enveloppe de la gélule :

Gélatine  
Silicate alumino-potassique (E555)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Indigotine (E132)

#### Encre d'impression :

Gommes laques  
Oxyde de fer noir (E172)  
Propylèneglycol  
Hydroxyde d'ammonium à 28 %

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette en PETG/COC.PETG/aluminium PCTFE

Chaque plaquette contient 14 gélules.

Chaque boîte contient 14, 56 ou 196 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411DD, Naarden, Pays-Bas

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/974/001 56 gélules

EU/1/14/974/002 196 gélules

EU/1/14/974/003 14 gélules

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 19 janvier 2015

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant la mise sur le marché de Cerdelga dans chaque Etat-membre, le contenu et le format du programme éducationnel, incluant les moyens de communication, les modalités de distribution, et tout autre aspect de ce programme, doivent être convenus avec l'Autorité compétente nationale.

Le Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque Etat-membre où Cerdelga est commercialisé, tous les professionnels de la santé pouvant prescrire CERDELGA reçoivent un Guide destiné au prescripteur.

Le Guide destiné au prescripteur contient les messages clés suivants :

- Cerdelga est indiqué pour le traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1). **Il n'est pas destiné à être utilisé** chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 2 ou de type 3 (MG2 ou MG3).
- Avant l'initiation d'un traitement par Cerdelga, les patients doivent être génotypés pour le CYP2D6 afin de déterminer leur statut de métaboliseur du CYP2D6. Cerdelga est indiqué chez les patients métaboliseurs lents (MLs), métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6.
- La dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) et les métaboliseurs rapides (MRs). La dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat une fois par jour chez les métaboliseurs lents (MLs).
- Les patients doivent être informés du fait que la consommation de pamplemousse ou de son jus doit être évitée.
- Eliglustat est contre-indiqué chez les patients métaboliseurs intermédiaires (MIs) du CYP2D6 ou métaboliseurs rapides (MRs) prenant de façon concomitante un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 et un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A. Eliglustat est aussi contre-indiqué chez les patients métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A. L'utilisation d'éliglustat dans ces conditions a pour conséquence une augmentation importante des concentrations plasmatiques d'éliglustat. Ceci peut entraîner un allongement léger des intervalles PR, QRS et QTc.
- L'utilisation d'éliglustat avec des inducteurs puissants du CYP3A diminue de manière importante l'exposition à l'éliglustat, ce qui peut en diminuer l'efficacité thérapeutique ; par conséquent, une administration concomitante n'est pas recommandée. L'utilisation concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP3A et de l'éliglustat n'est pas recommandée chez les MLs.
- Une dose de 84 mg d'éliglustat une fois par jour doit être considérée lorsqu'un inhibiteur puissant du CYP2D6 est administré de façon concomitante chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) et rapides (MRs).
- Les inhibiteurs modérés du CYP2D6 doivent être administrés avec prudence chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) et chez les métaboliseurs rapides (MRs). Les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doivent être administrés avec prudence chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) et rapides (MRs). Les inhibiteurs faibles du CYP3A doivent être administrés avec prudence chez les métaboliseurs lents (MLs).
- Chez les métaboliseurs rapides (MRs) ayant une insuffisance hépatique sévère, Cerdelga est contre-indiqué. Chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée et prenant un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6, Cerdelga est contre-indiqué.
- Chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique légère et prenant un inhibiteur faible du CYP2D6 ou un inhibiteur puissant, modéré ou faible du CYP3A, une dose d'éliglustat de 84 mg une fois par jour doit être envisagée.
- Chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6, ayant une insuffisance hépatique quel qu'en soit le stade, Cerdelga n'est pas recommandé.

Le Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque Etat-membre où Cerdelga est commercialisé, tous les patients à qui Cerdelga est prescrit reçoivent une Carte d'alerte patient. La Carte d'alerte patient doit contenir les messages clés suivants :

Information pour les professionnels de santé :

- Ce patient utilise l'éliglustat (Cerdelga) pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1.
- Eliglustat ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec les médicaments pouvant avoir un effet sur les enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme de l'éliglustat. De plus, le statut hépatique ou rénal du patient peut avoir un impact sur le métabolisme de l'éliglustat.

- L'utilisation de l'éliglustat en même temps que des produits de ce type ou chez des patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale peut soit rendre l'éliglustat moins efficace, soit augmenter les taux sanguins d'éliglustat chez le patient.

Information pour le patient :

- Consultez toujours le médecin qui vous a prescrit l'éliglustat avant de commencer à utiliser d'autres médicaments.
- Ne consommez pas de produits contenant du pamplemousse.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Afin d'évaluer la tolérance à long terme chez les patients traités par éliglustat, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en place un sous-registre au registre international de la Maladie de Gaucher(ICGG) pour le recueil des données de sécurité selon un protocole validé.	Les rapports du sous-registre sont à soumettre avec chaque PSUR

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cerdelga 84 mg gélules  
éliglustat

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF**

Chaque gélule contient 84 mg d'éliglustat (sous forme de tartrate d'éliglustat).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 gélules  
56 gélules  
196 gélules

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411DD  
Naarden  
Pays-Bas

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cerdelga

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE POUR ÉTUI UNIQUE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cerdelga 84 mg gélules  
éliglustat

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque gélule contient 84 mg d'éliglustat (sous forme de tartrate d'éliglustat)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 gélules

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

Appuyez sur 1 tout en tirant sur 2.



**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411DD  
Naarden  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cerdelga

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cerdelga 84 mg gélules  
éliglustat

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Genzyme Europe B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Cerdelga 84 mg gélules éliglustat

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cerdelga et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cerdelga ?
3. Comment prendre Cerdelga ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Cerdelga ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Cerdelga et dans quel cas est-il utilisé ?

Cerdelga est un médicament utilisé pour le traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

La maladie de Gaucher de type 1 est une affection rare, héréditaire, dans laquelle une substance appelée glucosylcéramide n'est pas dégradée efficacement par votre organisme. En conséquence, le glucosylcéramide s'accumule dans votre rate, votre foie et vos os. Cette accumulation empêche le fonctionnement correct de ces organes. Cerdelga contient un principe actif, l'éliglustat, qui diminue la production de glucosylcéramide, empêchant ainsi son accumulation. Cela contribue au meilleur fonctionnement des organes touchés.

La vitesse à laquelle l'organisme dégrade ce médicament diffère selon les personnes. La quantité de ce médicament dans le sang peut donc différer d'un patient à l'autre, ce qui peut modifier la réponse au traitement. Cerdelga est destiné à être utilisé chez les patients dont l'organisme dégrade ce médicament à une vitesse normale (appelés métaboliseurs intermédiaires et métaboliseurs rapides) ou à une vitesse lente (appelés métaboliseurs lents). Votre médecin déterminera si Cerdelga est adapté pour vous avant que vous commenciez à le prendre, à l'aide d'une simple analyse de laboratoire.

La maladie de Gaucher de type 1 est une affection qui dure toute la vie et vous devez continuer à prendre ce médicament selon la prescription de votre médecin afin de tirer le maximum de bénéfices de votre médicament.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cerdelga ?

##### Ne prenez jamais Cerdelga

- si vous êtes allergique à l'éliglustat ou à l'un des autres composants contenus dans ce

- médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous êtes un métaboliseur intermédiaire ou rapide et que vous utilisez des médicaments connus comme étant des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6 (par exemple la quinidine et la terbinafine) utilisés en association avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A (par exemple l'érythromycine et l'itraconazole). L'association de ces médicaments interférera avec la capacité de votre organisme à dégrader Cerdelga, ce qui pourra entraîner des taux plus élevés de la substance active dans votre sang (voir la rubrique « Autres médicaments et Cerdelga » pour une liste détaillée de ces médicaments).
  - Si vous êtes un métaboliseur lent et que vous utilisez des médicaments connus comme étant de puissants inhibiteurs du CYP3A (par ex. itraconazole). Les médicaments de ce type interféreront avec la capacité de votre corps à dégrader Cerdelga, ce qui pourra entraîner des taux plus élevés de la substance active dans votre sang (voir la section « Autres médicaments et Cerdelga » pour une liste détaillée de ces médicaments).
  - Si vous êtes un métaboliseur rapide et que vous avez une fonction hépatique sévèrement réduite.
  - Si vous êtes un métaboliseur rapide et que vous avez une fonction hépatique légèrement ou modérément réduite et que vous prenez un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Cerdelga, si vous :

- suivez actuellement ou êtes sur le point de commencer un traitement avec l'un des médicaments mentionnés dans la rubrique « *Autres médicaments et Cerdelga* ».
- avez eu une crise cardiaque ou une insuffisance cardiaque,
- avez une fréquence cardiaque basse,
- avez une fréquence cardiaque irrégulière ou anormale, y compris une affection cardiaque appelée syndrome du QT long,
- présentez tout autre problème cardiaque,
- prenez un médicament antiarythmique (utilisé pour traiter un rythme cardiaque irrégulier) comme la quinidine, l'amiodarone ou le sotalol.
- êtes un métaboliseur rapide et que vous avez une fonction hépatique modérément réduite.
- êtes un métaboliseur intermédiaire ou lent et que vous avez une fonction hépatique réduite, quel qu'en soit le stade.
- êtes un métaboliseur intermédiaire ou lent et que vous avez une fonction rénale réduite.
- avez une insuffisance rénale terminale (IRT).

### **Enfants et adolescents**

Cerdelga n'a pas été évalué chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Cerdelga**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

### **Médicaments qui ne doivent pas être pris ensemble en association avec Cerdelga**

Cerdelga ne doit pas être utilisé avec certains médicaments. Ces médicaments peuvent interférer avec la capacité de votre organisme à dégrader Cerdelga et cela peut entraîner des taux plus élevés de Cerdelga dans votre sang. Ces médicaments sont appelés inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6 et inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A. Les médicaments appartenant à ces familles sont nombreux et les effets de Cerdelga en association avec ces médicaments pourront différer en fonction de votre capacité à dégrader Cerdelga (statut métaboliseur). Veuillez discuter avec votre médecin au sujet de ces médicaments avant de commencer à prendre Cerdelga. Votre médecin déterminera quels médicaments vous pourrez utiliser en se basant sur votre statut métaboliseur.

### **Médicaments susceptibles d'augmenter les taux de Cerdelga dans le sang :**

- paroxétine, fluoxétine, fluvoxamine, duloxétine, bupropion, moclobémide – **antidépresseurs** (utilisés pour traiter la dépression)
- dronédarone, quinidine, vérapamil – **médicaments antiarythmiques** (utilisés pour traiter un rythme cardiaque irrégulier)



- ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine, télichromycine – **antibiotiques** (utilisés pour traiter les infections)
- terbinafine, itraconazole, fluconazole, posaconazole, voriconazole – **antifongiques** (utilisés pour traiter les infections fongiques)
- mirabégron – utilisé pour traiter les vessies hyperactives
- cinacalcet – **calcimimétique** (utilisé chez certains patients sous dialyse et pour des cancers spécifiques)
- atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – **antirétroviraux** (utilisés pour traiter le VIH)
- cobicistat – utilisé pour améliorer les effets des antirétroviraux (utilisé pour traiter le VIH)
- aprépitant – **antiémétique** (utilisé contre les vomissements)
- diltiazem – **antihypertenseur** (utilisé pour augmenter le flux sanguin et diminuer la fréquence cardiaque)
- conivaptan – **diurétique** (utilisé pour augmenter les taux de sodium sanguin faibles)
- bocéprévir, télaprévir – **antiviraux** (utilisés pour traiter l'hépatite C)
- imatinib – **anticancéreux** (utilisé pour traiter des cancers)
- amlodipine, ranolazine – utilisés pour traiter l'angine de poitrine
- cilostazol – utilisé pour traiter les douleurs à type de crampes dans les jambes quand vous marchez, causées par un retour veineux insuffisant.
- isoniazide – utilisé pour traiter la tuberculose
- cimétidine, ranitidine – **anti-acides** (utilisés pour traiter les douleurs gastriques)
- goldenseal – (aussi connu sous le nom de *Hydrastis canadensis*) une préparation à base de plantes obtenue sans prescription, utilisée pour faciliter la digestion.

#### **Médicaments susceptibles de diminuer le taux de Cerdelga dans le sang :**

- rifampicine, rifabutine – **antibiotiques** (utilisés pour traiter les infections)
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne – **antiépileptiques** (utilisés pour traiter l'épilepsie et les convulsions)
- Millepertuis – (également dénommé *Hypericum perforatum*) une préparation à base de plantes obtenue sans ordonnance, utilisée pour traiter la **dépression** et d'autres maladies

#### **Cerdelga peut augmenter les taux sanguins des médicaments de ce type :**

- dabigatran – **anticoagulant** (utilisé pour fluidifier le sang)
- phénytoïne – **antiépileptique** (utilisé pour traiter l'épilepsie et les convulsions)
- nortriptyline, amitriptyline, imipramine, désipramine – **antidépresseurs** (utilisés pour traiter la dépression)
- phénothiazines – **antipsychotiques** (utilisés pour traiter la schizophrénie et les psychoses)
- digoxine – utilisée pour traiter **l'insuffisance cardiaque et la fibrillation auriculaire**
- colchicine – utilisée pour traiter **la goutte**
- métoprolol – utilisé pour **diminuer la tension artérielle et/ou diminuer la fréquence cardiaque**
- dextrométhorphan – **médicament contre la toux**
- atomoxétine – utilisée pour traiter le **trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)**
- pravastatine – utilisée pour **abaisser le cholestérol et prévenir les maladies cardiaques**

#### **Cerdelga avec des aliments et boissons**

Évitez la consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse car cela peut augmenter le taux de Cerdelga dans votre sang.

#### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, informez-en votre médecin qui vous indiquera si vous pouvez prendre ce médicament pendant votre grossesse.

La substance active dans ce médicament est excrétée en petites quantités dans le lait maternel chez

l'animal. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement avec ce médicament. Informez votre médecin si vous allaitez.

Il n'existe pas d'effets connus sur la fertilité aux doses normales.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Cerdelga n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Cerdelga contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Cerdelga ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous êtes un métaboliseur intermédiaire ou un métaboliseur rapide :

Avalez une gélule entière de 84 mg deux fois par jour avec de l'eau. Elle peut être prise avec ou sans nourriture. Prenez une gélule le matin et une gélule le soir.

Si vous êtes un métaboliseur lent :

Avalez une gélule entière de 84 mg une fois par jour avec de l'eau. Elle peut être prise avec ou sans nourriture. Prenez une gélule au même moment tous les jours.

N'ouvrez pas, n'écrasez pas, ne dissolvez pas et ne mâchez pas la gélule avant de l'avaler. Si vous ne pouvez pas avaler la gélule entière, parlez-en à votre médecin.

Continuez à prendre Cerdelga tous les jours aussi longtemps que le médecin vous le prescrit.

### **Comment tirer la plaquette de l'étui**

Tout en appuyant votre pouce et vos doigts ensemble à une extrémité de l'étui (1), tirez doucement la plaquette pour ouvrir l'étui (2).



### **Si vous avez pris plus de Cerdelga que vous n'auriez dû**

Si vous prenez plus de gélules que ce que l'on vous a recommandé, consultez votre médecin immédiatement. Vous pourriez ressentir des vertiges qui se manifestent par une perte d'équilibre, une diminution de la fréquence cardiaque, des nausées, des vomissements ou de légers étourdissements.

### **Si vous oubliez de prendre Cerdelga**

Prenez la prochaine gélule à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Cerdelga**

N'arrêtez pas de prendre Cerdelga sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart des effets indésirables sont

d'intensité légère et disparaîtront généralement avec le temps.

**Fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Céphalées
- Vertiges
- Palpitations
- Brûlures d'estomac (dyspepsie)
- Envie de vomir (nausées)
- Diarrhée
- Constipation
- Douleurs abdominales
- Douleurs d'estomac (douleurs abdominales hautes)
- Reflux acide (reflux gastro-œsophagien)
- Ballonnement (distension abdominale)
- Inflammation de l'estomac (gastrite)
- Douleurs articulaires
- Fatigue

Dans des études cliniques, quelques patients ont présenté des pertes de connaissance. Tous ces patients présentaient des facteurs de risque de perte de connaissance. Veuillez informer votre médecin immédiatement si vous vous sentez faible ou si vous vous êtes évanoui(e).

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Cerdelga**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage, l'étui et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Cerdelga**

- La substance active est l'éliglustat (sous forme de tartrate d'éliglustat). Chaque gélule contient 84 mg d'éliglustat.
- Les autres composants sont :
  - Dans la gélule : cellulose microcristalline, lactose monohydraté (voir la rubrique 2 sous « Cerdelga contient du lactose »), hypromellose et dibéhénate de glycérol.
  - Dans l'enveloppe de la gélule : gélatine, silicate alumino-potassique (E555), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172) et indigotine (E132).
  - Dans l'encre d'impression : gommes laques, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol et hydroxyde d'ammonium.

### **Qu'est-ce que Cerdelga et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous forme de gélule avec une tête de couleur bleu-vert nacré opaque et un corps de couleur blanc nacré opaque comportant la mention « GZ02 » imprimée en noir sur la gélule.

Boîte de 14 gélules sous 1 plaquette de 14 gélules, 56 gélules sous 4 plaquettes de 14 gélules chacune ou 196 gélules sous 14 plaquettes de 14 gélules chacune.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Genzyme Europe BV  
Gooimeer 10  
1411DD  
Naarden  
Pays-Bas

### **Fabricant**

Genzyme Ireland Ltd  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

**България**  
SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 2 9705300

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

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

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

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

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

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel. : 0800 04 36 996  
Tel. Aus dem Ausland : +49 69+305 70 13

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

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

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

**Ελλάδα**  
sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

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

**España**

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

**France**

sanofi-aventis France  
Tél : 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A  
Tel: +39 059 349 811

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'information**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.