

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS MÉDICAUX POUR LES PATIENTS

**Pr CERDELGA<sup>MD</sup>**  
Capsules d'éliglustat  
84 mg d'éliglustat (sous forme de tartrate d'éliglustat)

Code ATC : A16AX10

Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme

Sanofi Genzyme, une division de Sanofi-Aventis Canada Inc.  
800-2700 boul. Matheson Est  
Mississauga, (Ontario), L4W 4V9

Date de préparation :  
Mars 2015

Date de révision : Le 21 avril  
2017

No de contrôle de la présentation : 183050

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	26
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>28</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	28
ESSAIS CLINIQUES .....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	34
TOXICOLOGIE .....	39
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS RELATIFS AU MÉDICAMENT DU PATIENT</b>	<b>Error! Bookmark not</b>

**CERDELGA**  
capsules d'éliglustat

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	Capsule 84 mg d'éliglustat, sous forme de tartrate d'éliglustat	Chaque capsule contient 106 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Voir la section <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

CERDELGA (éliglustat) est utilisé pour le traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1) qui sont métaboliseurs lents (ML), métaboliseurs intermédiaires (MI) ou métaboliseurs rapides (MR), tel que déterminé par le génotypage du CYP2D6.

**Restrictions concernant l'utilisation**

CERDELGA ne devrait pas être utilisé chez des patients ayant un génotype de :

- métaboliseurs ultrarapides (MUR) du CYP2D6, car les concentrations de CERDELGA nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique ne peuvent pas être atteintes chez ces patients
- métaboliseurs indéterminés du CYP2D6, car un dosage spécifique ne peut pas être établi chez ces patients

**Personnes âgées (âgées de  $\geq 65$  ans) :**

Un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus a été inclus dans des essais cliniques. Des taux plus élevés d'insuffisance hépatique, rénale et cardiaque ont été observés chez les patients âgés, cette population de patients peut être plus sensible aux effets de CERDELGA (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Enfants (âgés de  $< 18$  ans) :**

La sécurité et l'efficacité de CERDELGA chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

## CONTRE-INDICATIONS

CERDELGA est contre-indiqué chez :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation ou à des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Les patients MI ou MR du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 en **association** avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Les patients MI ou ML du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Les patients atteints de pathologies héréditaires rares comme l'intolérance au galactose, la carence en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### *Interactions médicament-médicament*

CERDELGA est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A. Les médicaments qui inhibent les voies métaboliques du CYP2D6 et du CYP3A peuvent augmenter de façon significative l'exposition à l'éliglustat, ce qui peut entraîner un allongement des intervalles PR, QTc et/ou QRS de l'ECG, et provoquer des arythmies cardiaques (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

CERDELGA est contre-indiqué chez les patients métaboliseurs intermédiaires (MI) ou rapides (MR) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant (p. ex. la paroxétine, la fluoxétine, la quinidine) ou modéré (p. ex. la duloxétine, la terbinafine) du CYP2D6 en **association** avec un inhibiteur puissant (p. ex. la clarithromycine, l'itraconazole) ou modéré (p. ex. l'érythromycine, le fluconazole) du CYP3A. Il en est de même chez les patients métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A. Dans ces conditions, les deux voies métaboliques principales du métabolisme de CERDELGA sont altérées, avec pour conséquence attendue une augmentation importante des concentrations plasmatiques d'éliglustat (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Appareil cardiovasculaire et INTERACTIONS**

## **MÉDICAMENTEUSES).**

L'utilisation de CERDELGA en association avec des inducteurs puissants du CYP3A réduit de façon substantielle l'exposition à CERDELGA, ce qui peut diminuer l'efficacité thérapeutique de CERDELGA. L'administration en association n'est donc pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Appareil cardiovasculaire**

#### *Changements au niveau de l'électrocardiogramme (ECG) et arythmies cardiaques potentielles*

CERDELGA peut entraîner un allongement des intervalles d'ECG (PR, QTc et QRS) dépendamment des concentrations utilisées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Évaluation électrocardiographique**). L'utilisation de CERDELGA n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie cardiaque préexistante (p. ex. insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde aigu récent, bradycardie, bloc cardiaque, arythmie auriculaire ou ventriculaire, syndrome du QT long, présence de variantes génétiques pathologiques affectant les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices), de perturbations électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou d'affections qui peuvent entraîner des perturbations électrolytiques (p. ex. troubles de la nutrition) et chez les patients traités avec des médicaments antiarythmiques de Classe IA (p. ex. la quinidine, le procainamide), de Classe IC (p. ex. le flecainide, la propafenone) et de Classe III (p. ex. l'amiodarone, le sotalol). La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents de syncope ou des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque à moins de 50 ans. Les arythmies supraventriculaires et ventriculaires non prolongées, ainsi que les blocs atrioventriculaires de second degré (Möbitz I), ont été observés lors d'essais cliniques.

L'utilisation de CERDELGA chez des patients atteints d'affections cardiaques préexistantes n'a pas été étudiée dans le cadre d'essais cliniques.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

L'utilisation de CERDELGA n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou de cirrhose, et ce, peu importe le stade de développement de la maladie. CERDELGA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### **Fonction rénale**

CERDELGA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. CERDELGA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes :**

CERDELGA n'a pas été étudié de façon adéquate ou lors d'études bien menées chez les femmes enceintes. Le transfert placentaire de l'éliglustat et/ou de ses métabolites a été détecté à l'état de traces dans des études non cliniques. Dans des études animales, l'éliglustat a présenté une toxicité embryonnaire/fœtale à des doses élevées et à des expositions entraînant une toxicité maternelle (voir **TOXICOLOGIE**). Par mesure de précaution, il est recommandé d'éviter l'utilisation de CERDELGA pendant la grossesse.

### **Femmes qui allaitent :**

Des études non cliniques ont mis en évidence l'excrétion de l'éliglustat à l'état de traces dans le lait maternel. On ne sait pas si CERDELGA est présent dans le lait humain. En raison du risque d'effets indésirables graves lié à l'emploi de CERDELGA chez les nourrissons, la décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par CERDELGA doit être prise en prenant en compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

### **Enfants (âgés de < 18 ans) :**

La sécurité et l'efficacité de CERDELGA chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

### **Personnes âgées (âgées de $\geq 65$ ans) :**

Un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus a été inclus dans des essais cliniques. Des taux plus élevés d'insuffisance hépatique, rénale et cardiaque ont été observés chez les patients âgés, cette population de patients peut être plus sensible aux effets de CERDELGA. Utiliser avec précautions (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Métaboliseurs ultrarapide et métaboliseurs indéterminés :**

CERDELGA ne doit pas être utilisé chez les patients qui sont métaboliseurs ultrarapides ou métaboliseurs indéterminés du CYP2D6 (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

### **Statut de métaboliseur du CYP2D6**

Avant l'initiation du traitement avec CERDELGA, les patients doivent faire l'objet d'un génotypage du CYP2D6 afin de déterminer leur statut de métaboliseur du CYP2D6 (prédictif du phénotype) (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## Électrocardiogramme

Si CERDELGA est utilisé chez des patients qui présentent initialement des anomalies à l'ECG, lesquelles pourraient être exacerbées par les allongements des intervalles QTc, QRS ou PR induits par le médicament, un ECG devrait être effectué pendant le suivi du traitement selon les indications cliniques.

Un suivi avec ECG devrait également être envisagé si CERDELGA est utilisé en association avec d'autres médicaments qui induisent des allongements des intervalles QTc, QRS ou PR (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Selon les résultats d'essais cliniques groupés (N = 393), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec CERDELGA (chez  $\geq 5$  % des patients) étaient des céphalées et des étourdissements. L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté était la syncope (1 %). Les effets indésirables les plus courants entraînant l'arrêt du traitement par CERDELGA et/ou le retrait des études étaient la tachycardie ventriculaire (1 %) et l'infarctus aigu du myocarde (1 %).

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique, et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament provenant d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

Le profil des effets indésirables associés à CERDELGA est basé sur deux études contrôlées, ENGAGE (GZGD02507) et ENCORE (GZGD02607). Le tableau 1 présente les effets indésirables chez des patients recevant CERDELGA dans un essai en double aveugle, randomisé, contrôlé versus placebo mené sur une durée de 9 mois, chez 40 patients naïfs au traitement (ENGAGE). Les patients étaient âgés de 16 à 63 ans à la date de la première dose de médicament à l'étude, et comprenaient 20 hommes et 20 femmes.

**Tableau 1 – Résumé des effets indésirables émergents (considérés comme étant liés au traitement selon le chercheur) chez des patients naïfs au traitement atteints de la maladie de Gaucher de type 1 recevant CERDELGA comparativement aux patients recevant le placebo (essai ENGAGE)**

Effet indésirable Classe par système et organe de MedDRA Termes privilégiés	CERDELGA (N=20)	Placebo (N=20)
	Patients n (%)	Patients n (%)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Diarrhée	2 (10)	4 (20)
Douleur abdominale	1 (5)	2 (10)
Flatulences	2 (10)	1 (5)
Gastrite	1 (5)	0 (0)
Nausée	1 (5)	0 (0)
Vomissement	1 (5)	0 (0)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalée	1 (5)	3 (15)
Paresthésie	1 (5)	0 (0)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Acné	1 (5)	0 (0)
Lésion cutanée	1 (5)	0 (0)
<b>Affections oculaires</b>		
Décollement du vitré	1 (5)	0 (0)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Douleur thoracique	1 (5)	0 (0)
Œdème périphérique	1 (5)	0 (0)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Perte d'appétit	1 (5)	1 (5)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Hémorragie splénique	1 (5)	0 (0)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection fongique orale	1 (5)	0 (0)
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	1 (5)	0 (0)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Dysurie	1 (5)	0 (0)
Hématurie	1 (5)	0 (0)

Tableau 2 présente les effets indésirables chez des patients recevant CERDELGA dans un essai ouvert, contrôlé, randomisé CEREZYME<sup>®</sup> et mené sur une période de 12 mois chez 159 patients préalablement traités avec une thérapie enzymatique de remplacement (TER), et ayant été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit CERDELGA soit CEREZYME<sup>®</sup> (essai ENCORE). Les patients étaient âgés de 18 à 69 ans à la date de la prise de la première dose de CERDELGA, et comprenaient 87 femmes et 72 hommes.



**Tableau 2 – Résumé des effets indésirables émergents (considérés comme étant liés au traitement selon le chercheur) chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 ayant substitué la thérapie enzymatique de remplacement par CERDELGA, comparativement aux patients recevant CEREZYME® (essai ENCORE)**

Effet indésirable Classe par système et organe de MedDRA Termes privilégiés	CERDELGA (N=106)	CEREZYME® (N=53)
	Patients n (%)	Patients n (%)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Diarrhée	5 (5)	0 (0)
Dyspepsie	3 (3)	1 (2)
Maladie de reflux gastro-œsophagien	3 (3)	0 (0)
Nausée	3 (3)	0 (0)
Douleur abdominale haute	2 (2)	0 (0)
Constipation	2 (2)	0 (0)
Bouche sèche	2 (2)	0 (0)
Dysphagie	2 (2)	0 (0)
Flatulences	2 (2)	0 (0)
Distension abdominale	1 (1)	0 (0)
Douleur abdominale	1 (1)	0 (0)
Éructation	1 (1)	0 (0)
Gastrite	1 (1)	0 (0)
Glossodynie	1 (1)	0 (0)
Douleur œsophagienne	1 (1)	0 (0)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalée	4 (4)	0 (0)
Somnolence	3 (3)	0 (0)
Étourdissements	2 (2)	0 (0)
Tremblement	2 (2)	0 (0)
Dysgueusie	1 (1)	0 (0)
Hypoesthésie	1 (1)	0 (0)
Hypo-osmie	1 (1)	0 (0)
Neuropathie périphérique	1 (1)	0 (0)
Paresthésie	1 (1)	0 (0)
Parosmie	1 (1)	0 (0)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fatigue	4 (4)	0 (0)
Asthénie	2 (2)	0 (0)
Douleur thoracique	1 (1)	0 (0)
Soif	1 (1)	0 (0)
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	4 (4)	0 (0)
Mal de dos	1 (1)	1 (2)

<b>Effet indésirable</b> <b>Classe par système et organe de MedDRA</b> Termes privilégiés	<b>CERDELGA</b> <b>(N=106)</b>	<b>CEREZYME®</b> <b>(N=53)</b>
	<b>Patients</b> <b>n (%)</b>	<b>Patients</b> <b>n (%)</b>
Douleur aux extrémités	2 (2)	0 (0)
Douleur osseuse	1 (1)	0 (0)
Affections des tendons	1 (1)	0 (0)
<b>Investigations</b>		
Diminution du taux sanguin d'acide folique	2 (2)	0 (0)
Augmentation du taux sanguin d'homocystéine	2 (2)	0 (0)
Augmentation de l'hémoglobine cellulaire moyenne	1 (1)	0 (0)
Études de la conduction nerveuse anormale	1 (1)	0 (0)
Perte de poids	1 (1)	0 (0)
Diminution de la densité osseuse	1 (1)	0 (0)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Splénomégalie	3 (3)	0 (0)
Thrombocytopénie	1 (1)	0 (0)
<b>Affections cardiaques</b>		
Palpitations	2 (2)	0 (0)
Bloc auriculoventriculaire du premier degré	1 (1)	0 (0)
Bloc auriculoventriculaire du second degré	1 (1)	0 (0)
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>		
Néoplasme cutané	1 (1)	0 (0)
Papillome cutané	1 (1)	0 (0)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Irritation de la gorge	2 (2)	0 (0)
Toux	1 (1)	0 (0)
<b>Affections hépatobiliaires</b>		
Lithiase biliaire	1 (1)	0 (0)
Hépatomégalie	1 (1)	0 (0)
<b>Affections psychiatriques</b>		
Confusion	1 (1)	0 (0)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		
Menstruations irrégulières	1 (1)	0 (0)
Ovaires polykystiques	1 (1)	0 (0)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Acouphène	1 (1)	0 (0)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>		
Corps étranger	1 (1)	0 (0)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Protéinurie	1 (1)	0 (0)
<b>Affections vasculaires</b>		
Bouffées vasomotrices	1 (1)	0 (0)

Dans une étude ouverte et non contrôlée de phase 2 (GZGD00304) menée sur une période de 4 ans et chez 26 patients, les types et l'incidence des effets indésirables étaient similaires aux études ENGAGE et ENCORE.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

In vitro, l'éliglustat est métabolisé principalement par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. L'éliglustat est également un substrat de la glycoprotéine P (P-gp).

Les médicaments qui inhibent les voies métaboliques du CYP2D6 et du CYP3A peuvent augmenter considérablement l'exposition à l'éliglustat et entraîner un allongement des intervalles cardiaques PR, QTc et/ou QRS, ce qui peut entraîner des arythmies cardiaques.

L'utilisation de CERDELGA en association avec des inducteurs puissants du CYP3A réduit considérablement l'exposition à l'éliglustat, ce qui peut réduire l'efficacité thérapeutique de CERDELGA; par conséquent, une administration concomitante n'est pas recommandée.

L'administration de CERDELGA en association avec des substrats de la P-gp ou du CYP2D6 peut entraîner une hausse de la concentration sanguine du médicament concomitant.

La prudence est de mise lorsque CERDELGA est administré en concomitance avec des médicaments qui allongent les intervalles PR, QRS et/ou QTc, ou des agents qui perturbent l'équilibre électrolytique, car des interactions pharmacodynamiques pourraient se produire.

### Interactions médicament-médicament

#### Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de CERDELGA

##### **Inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A**

Selon le statut de métaboliseur du patient, l'utilisation de certains inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A est contre-indiquée avec CERDELGA (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Certains inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A ne sont pas recommandés avec l'utilisation de CERDELGA; un ajustement de posologie de CERDELGA doit être fait selon le statut de métaboliseur du CYP2D6 du patient afin de réduire les risques d'effets indésirables potentiels (voir Tableau 3 et Tableau 4 dans **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

##### Administration en association avec des inhibiteurs du CYP2D6

Dans le cadre d'un essai clinique, la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-12}$  de l'éliglustat ont respectivement augmenté de 7,0 et de 8,4 fois suivant l'administration de CERDELGA en association avec la paroxétine (un inhibiteur puissant du CYP2D6) administrée à raison de 30 mg une fois par jour chez les patients MR (N = 30 sur 33 sujets). La  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-12}$  de l'éliglustat se sont respectivement établies à 110 ng/mL et à 847 h\*ng/mL après l'administration de CERDELGA en association avec la paroxétine chez les MR du CYP2D6.

## Administration en association avec des inhibiteurs du CYP3A

Dans le cadre d'un essai clinique, la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-12}$  de l'éliglustat ont respectivement augmenté de 4,0 et de 4,4 fois suivant l'administration de CERDELGA en association avec le kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A) administré à raison de 400 mg une fois par jour chez les MR (N = 31 sur 33 sujets). La  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-12}$  de l'éliglustat se sont respectivement établies à 71,0 ng/mL et à 501 h\*ng/mL après l'administration de CERDELGA en association avec le kétoconazole chez les MR du CYP2D6.

Un modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK) / modèle pharmacocinétique de population (Pop-PK) a été utilisé pour estimer les concentrations maximales des inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A nécessaires pour l'obtention d'une exposition accrue de CERDELGA lorsqu'administrés en association. Les estimations de l'exposition et des concentrations maximales ont ensuite été utilisées pour établir des recommandations concernant la posologie (voir Tableau 3 et Tableau 4 ci-dessous et Tableau 12 et Tableau 13 dans **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine**).

<b>Tableau 3 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec des agents pouvant agir sur l'exposition à CERDELGA chez les métaboliseurs rapides (MR) ou intermédiaires (MI)</b>				
Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	Réf	Effet	Commentaires cliniques et modification de la posologie	
			Métaboliseurs rapides (MR)	Métaboliseurs intermédiaires (MI)
Inhibiteurs puissants/modérés du CYP2D6 utilisés en association avec des inhibiteurs puissants/modérés du CYP3A (p. ex. paroxétine + kétoconazole, terbinafine + fluconazole)	P	Augmentation de l'exposition à CERDELGA et concentrations maximales	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 (p. ex. paroxétine, fluoxétine, quinidine, bupropion)	CT/ P	Augmentation de l'exposition à CERDELGA et concentrations maximales	Non recommandé	Non recommandé
Inhibiteurs modérés du CYP2D6 (p. ex. terbinafine, duloxétine, moclobémide, mirabegron, cinacalcet, dronedarone)	P	Augmentation de l'exposition à CERDELGA et concentrations maximales	Réduire la dose à 84 mg une fois par jour	Réduire la dose à 84 mg une fois par jour

**Tableau 3 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec des agents pouvant agir sur l'exposition à CERDELGA chez les métaboliseurs rapides (MR) ou intermédiaires (MI)**

Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	Réf	Effet	Commentaires cliniques et modification de la posologie	
			Métaboliseurs rapides (MR)	Métaboliseurs intermédiaires (MI)
Inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. kétoconazole, clarithromycine, itraconazole, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, télaprévir, tipranavir, posaconazole, voriconazole, conivaptan, boceprevir)	EC/ P	Augmentation de l'exposition à CERDELGA et concentrations maximales	Réduire la dose à 84 mg une fois par jour	Contre-indiqué
Inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex. fluconazole, érythromycine, ciprofloxacine, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, imatinib, cimétidine)	P	Augmentation de l'exposition à CERDELGA et concentrations maximales	Réduire la dose à 84 mg une fois par jour	Réduire la dose à 84 mg une fois par jour

EC = essai clinique ; P = prédiction basé sur les modèles PBPK et Pop-PK adaptés aux patients atteints de MG1; MI = métaboliseurs intermédiaires; MR = métaboliseurs rapides; Réf = référence.

**Tableau 4 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec des agents pouvant agir sur l'exposition à CERDELGA chez les métaboliseurs lents (ML)**

Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	Réf	Effet	Commentaires cliniques et modification de la posologie
			Métaboliseurs lents (ML)
Inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. kétoconazole, clarithromycine, itraconazole, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, télaprévir, tipranavir, posaconazole, voriconazole, conivaptan, boceprevir)	P	Augmentation de l'exposition à CERDELGA et concentrations maximales	Contre-indiqué
Inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex. fluconazole, érythromycine, ciprofloxacine, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, imatinib, cimétidine)	P	Augmentation de l'exposition à CERDELGA et concentrations maximales	Non recommandé

<b>Tableau 4 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec des agents pouvant agir sur l'exposition à CERDELGA chez les métaboliseurs lents (ML)</b>			
Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	Réf	Effet	Commentaires cliniques et modification de la posologie
			Métaboliseurs lents (ML)
Inhibiteurs faibles du CYP3A (p. ex. ranitidine amlodipine, fluvoxamine, goldenseal, isoniazide)	P	Augmentation de l'exposition à CERDELGA et concentrations maximales	Non recommandé

P = prédiction basée sur les modèles PBPK et Pop-PK; ML = métaboliseurs lents ; Réf = référence.

### **Inducteurs du CYP3A**

#### Administration en association avec des inducteurs du CYP3A

Les expositions systémiques ( $C_{max}$  et  $ASC_{0-12}$ ) à l'éliglustat ont diminué de près de 89 % chez les MR du CYP2D6 (N=12) suivant l'administration concomitante d'une dose supra-thérapeutique de 127 mg de CERDELGA donnée deux fois par jour, et d'une dose de 600 mg de rifampine (un inhibiteur puissant du CYP3A) donnée une fois par jour PO. Les expositions systémiques à l'éliglustat ont diminué de près de 95 % chez les ML du CYP2D6 (N=6) suivant l'administration concomitante d'une dose de 84 mg de CERDELGA donnée deux fois par jour, et d'une dose de 600 mg de rifampine donnée une fois par jour PO. L'utilisation de CERDELGA en association avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée pour les patients MR, MI, et ML (voir Tableau 5 ci-après).

**Tableau 5 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec des agents pouvant agir sur l'exposition à CERDELGA**

Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	Réf	Effet	Commentaires cliniques et modification de la posologie		
			Métaboliseurs rapides (MR)	Métaboliseurs intermédiaires (MI)	Métaboliseurs lents (ML)
Inducteurs puissants du CYP3A (p. ex. rifampine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine)	EC	Diminution de l'exposition à CERDELGA et concentrations maximales	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé

EC = essai clinique; ML = métaboliseurs lents; MI = métaboliseurs intermédiaires; MR = métaboliseurs rapides; Réf = référence.

### **Administration concomitante avec des inhibiteurs de la P-gp**

L'effet des inhibiteurs de la P-gp sur l'exposition systémique à l'éliglustat n'a pas été étudié cliniquement.

### **Effet de CERDELGA sur la pharmacocinétique d'autres médicaments**

CERDELGA est un inhibiteur du CYP2D6 et de la P-gp.

L'administration de doses supra-thérapeutiques répétées de 127 mg de CERDELGA deux fois par jour a entraîné une augmentation de l'exposition systémique au métoprolol (50 mg, dose unique, un substrat du CYP2D6) comparativement à l'administration du métoprolol seule. Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-\infty}$  ont augmenté chez les MR de 1,7 et 2,3 fois, respectivement, tandis que chez les MI l'augmentation était de 1,2 et 1,6 fois. Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-\infty}$  du métoprolol après l'administration concomitante avec CERDELGA étaient respectivement de 144 ng/mL et 1460 h\*ng/mL chez les MI, et de 108 ng/mL et 719 h\*ng/mL chez les MR.

L'administration de doses supra-thérapeutiques répétées de 127 mg de CERDELGA deux fois par jour, chez les MR et les MI, ou de 84 mg deux fois par jour chez les ML a entraîné une augmentation de l'exposition systémique à la digoxine (0,25 mg, dose unique, substrat de la P-gp, avec indice thérapeutique étroit) comparativement à l'administration de la digoxine seule. Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{finale}$  ont augmenté de 1,7 et 1,5 fois, respectivement. Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{finale}$  de la digoxine après l'administration concomitante étaient respectivement de 1,89 ng/mL et de 16,9 h\*ng/mL chez un sujet MI, et de 1,68 ng/mL et 13,3 h\*ng/mL chez les MR, respectivement.

L'administration concomitante de CERDELGA avec des médicaments qui sont des substrats de la P-gp ou du CYP2D6 peut entraîner des concentrations accrues du médicament concomitant (voir Tableau 6 ci-dessous).

**Tableau 6 - Interactions établies ou potentielles entre les médicaments, comprenant des substances dont l'exposition est susceptible d'être augmentée par CERDELGA**

Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	Réf	Effet	Commentaires cliniques et modification de la posologie.
Substrats de la P-gp (p. ex. digoxine, colchicine, dabigatran, phénytoïne, pravastatine)	EC	CERDELGA peut augmenter l'exposition au substrat de la P-gp et les concentrations maximales	Mesurer les concentrations sériques de la digoxine avant d'initier le traitement par CERDELGA. Réduire la dose de la digoxine de 30 % et poursuivre le suivi.  Des doses plus faibles d'autres substrats de la P-gp peuvent être requises.
Substrats du CYP2D6 comme certains antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, p. ex. nortriptyline, amitriptyline, imipramine et desipramine),  phénothiazines (p. ex. perphénazine, chlorpromazine), dextrométhorphan et atomoxétine  métoprolol	EC	CERDELGA peut augmenter l'exposition au substrat du CYP2D6 et les concentrations maximales	Des doses plus faibles de médicaments agissant comme des substrats du CYP2D6 peuvent être requises pour induire un effet clinique. Faire le suivi des concentrations de médicaments thérapeutiques, comme indiqué.

EC = essai clinique; Réf = référence.

Pour d'autres interactions médicamenteuses cliniques, voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine**.

### **Interactions pharmacodynamiques**

Les médicaments qui allongent les intervalles PR :

CERDELGA peut faire augmenter les intervalles PR de façon dose-dépendante (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Modifications des ECG et potentiel d'arythmies cardiaques** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Évaluation à**



**l'électrocardiogramme**). La prudence est recommandée si CERDELGA est utilisé avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR, en incluant, mais sans s'y limiter, certains anti-arythmiques, bêta-bloquants, bloquants des canaux calciques non-dihydropyridines, glycosides cardiotoniques, modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate, inhibiteurs de la protéase du VIH, analogues de la somatostatine, et analogues peptidiques-1 de type glucagon.

#### Les médicaments qui allongent les intervalles QRS et/ou QTc :

CERDELGA peut faire augmenter la durée du complexe QRS et l'intervalle QTc de façon dose-dépendante (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Modifications des ECG et potentiel d'arythmies cardiaques** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Évaluation à l'électrocardiogramme**). L'utilisation concomitante de CERDELGA avec des anti-arythmiques de classe IA, IC et III n'est pas recommandée. Une attention particulière doit être observée si CERDELGA est utilisé avec d'autres médicaments qui allongent les intervalles QTc et/ou QRS, y compris, mais sans s'y limiter les substances suivantes : les antipsychotiques (p. ex. la chlorpromazine, la pimozide, le halopéridol, le droperidol, la risperidone, le ziprasidone); les antidépresseurs (p. ex. la fluoxétine, le citalopram, la venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques, p. ex. l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline); les opioïdes (p. ex. la méthadone); des antibiotiques macrolides et des analogues (p. ex., l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, le tacrolimus); des antibiotiques de quinolone (p. ex. la moxifloxacine, la levofloxacine, la ciprofloxacine); la pentamidine; les antipaludiques (p. ex. la quinine, la chloroquine); les antifongiques azole (p. ex. le kétoconazole, le fluconazole, le voriconazole); dompéridone; les antagonistes des récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT) 3 (p. ex. l'ondansétron); les inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. le sunitinib, le nilotinib, le vandetanib); inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex. le vorinostat); les agonistes des récepteurs adrénergiques bêta-2 (p. ex. le salmétérol, le formotérol).

Les listes présentées ci-dessus des médicaments susceptibles d'interagir ne sont pas exhaustives. Des références récentes et actuellement disponibles doivent être consultées pour les médicaments nouvellement approuvés qui allongent les intervalles QTc et PR et augment la durée du QRS, ainsi que pour les médicaments plus anciens dont les effets ont été récemment établis.

#### Médicaments qui agissent sur les électrolytes :

La prudence est recommandée si CERDELGA est utilisé avec des médicaments susceptibles de diminuer les taux d'électrolytes, y compris, mais sans s'y limiter, les diurétique de l'anse, le thiazide et les diurétiques associés, les laxatifs et les autres systèmes de lavement intestinal, l'amphotéricine B, les corticostéroïdes à dose élevée, et les inhibiteurs de la pompe à protons.

La liste présentée ci-dessus des médicaments susceptibles d'interagir n'est pas exhaustive. Des références récentes et actuellement disponibles doivent être consultées pour les médicaments nouvellement approuvés qui perturbent les électrolytes, ainsi que pour les médicaments plus anciens dont les effets ont été récemment établis.

### **Interactions médicament-aliment**

Les produits de pamplemousse contiennent un ou plusieurs composants qui inhibent fortement le CYP3A et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'éliglustat. La consommation de pamplemousse ou de son jus doit être évitée durant le traitement par CERDELGA (voir Tableau 3 dans **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Interactions médicament-plante**

L'utilisation d'un inducteur puissant du CYP3A (p. ex. le millepertuis) en association avec CERDELGA n'est pas recommandée chez les MI, les MR et les ML. L'utilisation d'inhibiteurs faibles du CYP3A (p. ex. Framboise de terre, Hydratis canadensis) n'est pas recommandée chez les ML (voir Tableau 3, Tableau 4 et Tableau 5 dans **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Interactions médicament-épreuve de laboratoire**

Les interactions avec des tests de laboratoire n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-mode de vie**

Aucune étude formelle n'a été menée sur les effets de CERDELGA sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations relatives à la posologie**

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

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 (prédictif du phénotype). CERDELGA est indiqué chez les patients ML, MI ou MR du CYP2D6, dont le statut est déterminé par un test de génotypage du CYP2D6 (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

Pour les patients actuellement traités par l'imiglucérase, la velaglucérase alfa ou la taliglucérase alfa, CERDELGA peut être administré 24 heures après la dernière dose de l'ITER précédente.

## **Posologie recommandée et ajustement de la posologie**

La dose recommandée de CERDELGA est établie en fonction du statut métaboliseur du CYP2D6, comme suit :

- pour les patients MI et MR du CYP2D6 : 84 mg de CERDELGA deux fois par jour.
- pour les patients ML du CYP2D6 : 84 mg de CERDELGA une fois par jour.

CERDELGA ne doit pas être utilisé chez les patients MUR du CYP2D6 ou les métaboliseurs indéterminés (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Limitations de l'utilisation**).

Selon le statut de métaboliseur du patient, l'utilisation de certains inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A peut être contre-indiquée avec l'usage de CERDELGA (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'administration concomitante de CERDELGA avec d'autres inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A peut nécessiter un ajustement posologique selon le statut métaboliseur du CYP2D6 du patient, afin de réduire le risque d'effets indésirables potentiellement significatifs (voir Tableau 3 et Tableau 4 dans **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Réduire la dose de CERDELGA à 84 mg une fois par jour :

- Les MR et MI du CYP2D6 prenant des inhibiteurs modérés du CYP2D6
- Les MR et MI du CYP2D6 prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A
- Les MR prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A

### **Enfants (âgés de < 18 ans) :**

La sécurité et l'efficacité de CERDELGA chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

### **Personnes âgées (âgées de $\geq$ 65 ans) :**

Un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus a été inclus dans des essais cliniques. Des taux plus élevés d'insuffisance hépatique, rénale et cardiaque ont été observés chez les patients âgés, cette population de patients peut être plus sensible aux effets de CERDELGA. Utilisez avec précautions (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

L'utilisation de CERDELGA n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou de cirrhose, et ce, peu importe le stade de développement de la maladie.

CERDELGA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### **Fonction rénale**

CERDELGA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT). Aucun ajustement posologique n'est

nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. CERDELGA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

### **Oubli de dose :**

Si la prise d'une dose de CERDELGA est oubliée, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle; ne doublez pas la prochaine dose.

### **Administration**

Avaler les capsules entières, de préférence avec de l'eau, et ne pas écraser, dissoudre ou ouvrir les capsules. CERDELGA peut être pris avec ou sans nourriture.

### **SURDOSAGE**

Jusqu'à présent, la concentration plasmatique la plus élevée d'éliglustat a été observée lors d'une étude de phase I d'escalade de doses à dose unique chez des sujets sains, et 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 les conditions thérapeutiques normales), le sujet a ressenti des étourdissements marqués par un déséquilibre, une hypotension, une bradycardie, des nausées et des vomissements.

En cas de surdosage aigu, le patient doit être attentivement suivi (p. ex. suivi à l'ECG) et recevoir un traitement symptomatique, ainsi que des soins appropriés.

Il est peu probable que l'hémodialyse soit bénéfique, car CERDELGA dispose d'un volume de distribution étendu (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Si vous suspectez un surdosage de médicaments, communiquez avec votre centre régional antipoison.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mécanismes d'action**

La maladie de Gaucher est causée par un déficit de l'activité d'une enzyme lysosomale, la  $\beta$ -glucocérébrosidase. La  $\beta$ -glucocérébrosidase catalyse le clivage de la liaison entre l'unité céramide et le résidu de glucose d'un glucocérébroside. Le déficit enzymatique entraîne une accumulation de glucosylcéramide (GL-1) dans les lysosomes des macrophages tissulaires et donne naissance à des cellules à l'aspect moussu, ou des « cellules de Gaucher ». L'éliglustat est un inhibiteur spécifique de la glucosylcéramide synthase ( $IC_{50} = 10 \text{ ng/mL}$ ) et agit comme traitement par réduction de substrat pour la maladie MG1.

## Pharmacodynamique

### *Évaluation à électrocardiogramme*

Dans le cadre d'un essai clinique randomisé, croisé, en double aveugle, avec placebo et contrôle positif, qui visait à évaluer l'impact de CERDELGA sur les ECG, des sujets sains (N = 47) ont reçu des doses uniques de 168 mg et 672 mg de CERDELGA, et ont présenté des valeurs moyennes de la  $C_{max}$  de 16.7 ng/mL et 237 ng/mL, respectivement, avec des concentrations supérieures à 761 ng/mL. Il faut noter ici que les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  pour l'éliglustat chez des patients atteints de la maladie de Gaucher, et recevant les doses thérapeutiques recommandées, devraient se situer autour de 25 ng/mL chez les métaboliseurs rapides (MR), et aux environs de 75 ng/mL chez les métaboliseurs intermédiaires (MI) et lents (ML), en se basant sur un modèle pharmacocinétique de population.

Des différences significatives ont été observées pour la durée moyenne du QRS (normalisée en fonction des valeurs de départ), et de l'intervalle de PR, entre les sujets ayant reçu la dose unique de 168 mg de CERDELGA, et ceux ayant reçu le placebo, avec des effets maxima de 1,4 ms (IC à 90 % : 0,4, 2,3) pour la durée du QRS et de 3,5 ms (IC à 90 % : 1,2, 5,8) pour l'intervalle PR. Des différences significatives ont été également observées pour l'intervalle de QTc (normalisée en fonction des valeurs de départ), la durée du QRS et l'intervalle de PR, entre les sujets ayant reçu la dose unique de 672 mg de CERDELGA, et ceux ayant reçu le placebo, avec des effets maximaux de 6,5 ms (IC à 90 % : 3,6, 9,3) pour l'intervalle de QTcF, de 4,2 ms (IC à 90 % : 3,1, 5,2) pour la durée de QRS et de 14,1 ms (IC à 90 % : 11,7, 16,6) pour l'intervalle de PR.

Des augmentations liées à la concentration ont été observées chez les sujets ayant reçu le placebo (normalisée en fonction des valeurs de départ) pour les intervalles PR, QRS et QTc. En se basant sur cette étude à dose unique effectuée chez des sujets sains, et en utilisant un modèle PK/PD, un rapport prédictif a pu être établi entre les variations observées dans les intervalles d'ECG et les concentrations plasmatiques ascendantes mesurées d'éliglustat (Tableau 7) :

**Tableau 7 – Valeurs estimées par le modèle PK/PD des paramètres d'ECG normalisées en fonction des changements obtenus dans le groupe placebo pour les concentrations plasmatiques moyennes maximales ( $C_{max}$ )**

<b>Concentration moyenne d'éliglustat estimée par le modèle PBPK/ PK de population - <math>C_{max}</math> (ng/mL) (phénotypes CYP2D6, dose)</b>	<b>Intervalle PR (ms) Moyenne (IC à 90 %)</b>	<b>Intervalle QTc (ms) Moyenne (IC à 90 %)</b>	<b>Durée de l'intervalle QRS (ms) Moyenne (IC à 90 %)</b>
25 (MR du CYP2D6, CERDELGA à 84 mg 2 f.p.j.)	1,6 (0,5, 2,8)	0,4 (-1,0, 1,7)	0,4 (-0,3, 1,1)
75,2 (ML du CYP2D6, CERDELGA à 84 mg 1 f.p.j.)	3,4 (2,3, 4,6)	1,6 (0,3, 3,0)	1,0 (0,3, 1,7)

<b>Concentration moyenne d'éléglostat estimée par le modèle PBPK/ PK de population - C<sub>max</sub> (ng/mL) (phénotypes CYP2D6, dose)</b>	<b>Intervalle PR (ms) Moyenne (IC à 90 %)</b>	<b>Intervalle QTc (ms) Moyenne (IC à 90 %)</b>	<b>Durée de l'intervalle QRS (ms) Moyenne (IC à 90 %)</b>
75,6 (MI du CYP2D6, CERDELGA à 84 mg 2 f.p.j.)	3,5 (2,3, 4,6)	1,7 (0,3, 3,0)	1,0 (0,3, 1,7)
87,4 (MR du CYP2D6, CERDELGA à 84 mg 2 f.p.j. + puissant inhibiteur du CYP3A)	3,9 (2,7, 5,1)	2,0 (0,6, 3,3)	1,1 (0,4, 1,8)
163 (MI du CYP2D6, CERDELGA à 84 mg 2 f.p.j. + puissant inhibiteur du CYP2D6)	6,6 (5,4, 7,8)	3,9 (2,5, 5,2)	2,1 (1,4, 2,8)
321 (ML du CYP2D6, CERDELGA à 84 mg 1 f.p.j. + puissant inhibiteur du CYP3A)	12,3 (11,0, 13,6)	7,8 (6,3, 9,4)	4,0 (3,3, 4,8)
337 (MI du CYP2D6, CERDELGA à 84 mg 2 f.p.j. + puissant inhibiteur du CYP3A)	12,9 (11,5, 14,2)	8,2 (6,7, 9,8)	4,2 (3,5, 5,0)
507 (MR du CYP2D6, CERDELGA à 84 mg 2 f.p.j. + puissant inhibiteur du CYP3A + puissant inhibiteur du CYP2D6)	19,0 (17,4, 20,6)	12,5 (10,6, 14,4)	6,3 (5,5, 7,1)
578 (MI du CYP2D6, CERDELGA à 84 mg 2 f.p.j. + puissant inhibiteur du CYP3A + puissant inhibiteur du CYP2D6)	21,6 (19,8, 23,3)	14,3 (12,3, 16,4)	7,2 (6,3, 8,1)

f.p.j. = fois par jour; C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale observée; MI = métaboliseur intermédiaire; MR = métaboliseur rapide; ML = métaboliseur lent.

Les résultats d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et effectué chez sujets sains, mais recevant des doses croissantes multiples sont également présentés. L'étude comprenait des cohortes de 12 sujets (N = 8 recevant le produit actif, N = 4 recevant le placebo) qui ont reçu des doses de 42 mg 2 f.p.j., de 168 mg 2 f.p.j., ou de 294 mg 2 f.p.j. de CERDELGA, ou de placebo sur une période de 12 jours. L'analyse des ECG enregistrés au cours des 12 jours de traitement a montré que la variation maximale moyenne pour l'intervalle de QTcF, (normalisée en fonction des données placebo), était de 9,6 ms (IC à 90 % : 5,3, 13,9) pour la cohorte ayant reçu la dose de 42 mg 2 f.p.j. de CERDELGA, et de 16,1 ms (IC à 90 % : 4,4, 27,9) pour la cohorte ayant reçu la dose de 168 mg 2 f.p.j. de CERDELGA, tandis que la variation moyenne maximale de l'intervalle de PR était de 7,3 ms (IC à 90 % : 1,0, 13,5) pour la cohorte ayant reçu la dose de 42 mg 2 f.p.j. et 8,3 ms (IC à 90 % : 2,3, 14,3) pour la cohorte ayant reçu la dose de 168 mg 2 f.p.j. de CERDELGA. La variation moyenne maximale (normalisée en fonction des données placebo) pour la durée du QRS était quant à elle de 5,4 ms (IC à 90 % : 4,4, 6,3) pour le groupe ayant reçu la dose de 42 mg 2 f.p.j., et de 3,6 ms (1,0, 6,1) pour le groupe ayant reçu la dose de 168 mg 2 f.p.j. de CERDELGA. À cause d'un taux élevé d'arrêt de participation à l'étude pour le groupe ayant reçu une dose de 294 mg 2 f.p.j., les données d'ECG pour cette dose n'ont pas pu être collectés (entre 2 et 5 sujets au jour 12).

Les données d'ECG de cette étude doivent être interprétées en gardant en tête que chaque groupe associé à une dose particulière était composé d'un petit nombre de sujets et qu'une grande variabilité a pu être observé au niveau de la pharmacocinétique pour chaque dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire** et **Surveillance et épreuves de laboratoire** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques**).

### Pharmacocinétique

L'exposition systémique ( $C_{max}$  et ASC) à l'éliglustat dépend du phénotype CYP2D6. Chez les patients MR et MI du CYP2D6 en bonne santé, la pharmacocinétique de CERDELGA est temps-dépendante, et l'exposition systémique augmente de manière plus proportionnelle à la dose sur un intervalle posologique allant de 42 à 127 mg administrés deux fois par jour. Chez les patients MR qui ont reçu des doses orales multiples de 84 mg deux fois par jour, l'état stationnaire a été atteint en 4 jours, et l'exposition systémique ( $ASC_{0-12}$ ) a augmenté d'environ 2 fois (taux d'accumulation), comparativement à l'exposition mesurée après la première dose ( $ASC_{0-\infty}$ ).

La dose orale de 84 mg de CERDELGA donnée une fois par jour n'a pas été étudiée chez les ML; cependant, les expositions systémiques estimées chez ces patients sont dans les limites de celles observées dans les études cliniques. La pharmacocinétique de CERDELGA chez les ML du CYP2D6 devrait être linéaire et temps-indépendante. Après l'administration d'une dose de 84 mg deux fois par jour, à l'état d'équilibre, l'exposition systémique ( $ASC_{0-12}$ ) est respectivement 7,7 fois et 2,6 fois plus élevée chez les sujets ML et MI en bonne santé que chez les MR. L' $ASC_{0-12}$  et la  $C_{max}$  pour l'éliglustat mesurées chez les patients MR et MI atteints de MG1, étaient 1,4 à 1,3 fois supérieurs aux valeurs observées chez les sujets MR et MI sains.

**Tableau 8 – Moyenne (déviation standard) [Minimum - Maximum] Expositions PK après l'administration de doses multiples de CERDELGA chez des sujets sains et des patients atteints de MG1**

Population	Dose (mg, 2 f.p.j.)	Phénotype CYP2D6	$C_{max}$ (ng/mL)	$ASC_{0-12}$ (h*ng/mL)
Sujets sains	84	MR (n=64)	19,5 (17,4) [2,67-68,4]	119 <sup>a</sup> (113) [21,2-503]
		MI (n=1)	44,6	306
	84	ML (n=6)	113 (36,1) [70,8-172]	922 (304) [609-1476]

Population	Dose (mg, 2 f.p.j.)	Phénotype CYP2D6	C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-12</sub> (h*ng/mL)
Patients atteints de MG1	84	MR (n=60)	28,1 (19,4) [3,48-91,6]	168 <sup>b</sup> (112) [30,6-662]
	84	MI (n=4)	58,7 (32,7) [40,4-108]	400 (286) [248-830]
	42	ML (n=5)	70,9 (37,4) [40,1-136]	583 (247) [323-992]

ASC<sub>0-12</sub> = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps à partir du temps 0 jusqu'à la fin de l'intervalle posologique (12 heures); f.p.j. = fois par jour; C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale observée; MI = métaboliseur intermédiaire; MR = métaboliseur rapide; ML = métaboliseur lent.

a. n=62

b. n=58

### Absorption :

Chez les patients MR du CYP2D6, le temps médian pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (t<sub>max</sub>) survient de 1,5 à 2 heures après l'administration de doses multiples de 84 mg deux fois par jour de CERDELGA. Les valeurs moyennes correspondantes de C<sub>max</sub> étaient de 19,5 ng/mL et de 28,1 ng/mL chez les sujets MR sains, et les patients MR atteints de MG1, respectivement. Les valeurs moyennes de l'ASC<sub>0-12</sub> étaient de 119 h\*ng/mL et 168 h\*ng/mL chez les sujets MR sains et les patients MR atteints de MG1, respectivement. La C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>0-12</sub> chez un patient sain recevant des doses multiples de 84 mg deux fois par jour de CERDELGA étaient de 44,6 ng/mL et 306 h\*ng/mL, respectivement. La C<sub>max</sub> moyenne et l'ASC<sub>0-12</sub> chez quatre patients MI atteints de MG1 étaient de 58,7 ng/mL et 400 h\*ng/mL, respectivement. La biodisponibilité orale est faible chez les MR (<5 %) après l'administration d'une dose unique de 84 mg de CERDELGA en raison d'un phénomène de métabolisme de premier passage important.

Chez les ML, le t<sub>max</sub> médian est obtenu 3 heures après l'administration de doses multiples de 84 mg deux fois par jour de CERDELGA. Les valeurs moyennes correspondantes de C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-12</sub> étaient de 113 ng/mL et 922 h\*ng/mL, respectivement.

La dose orale de 84 mg une fois par jour de CERDELGA n'a pas été étudiée chez les ML. L'estimation des valeurs de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-24h</sub> chez les ML, obtenue par le modèle PBPK et une dose de 84 mg une fois par jour sont de 75 ng/mL et 956 h\*ng/mL, respectivement.

L'administration de CERDELGA associée à la prise d'un repas riche en matières grasses a entraîné une diminution de 15 % de la valeur de la C<sub>max</sub> aucun changement n'a cependant été observé pour l'ASC<sub>0-∞</sub>. L'alimentation n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de CERDELGA.



**Distribution :**

L'élignustat est modérément lié aux protéines plasmatiques humaines (76 à 83 %) Dans le sang, l'élignustat est principalement distribué dans le plasma et non pas dans les globules rouges. Après l'administration par intraveineuse, le volume de distribution était de 835 L chez les MR du CYP2D6, ce qui suggère une large distribution dans les tissus chez l'humain.

**Métabolisme :**

L'élignustat est métabolisé principalement par le CYP2D6, et dans une moindre mesure par le CYP3A4, avec une clairance élevée. Les voies métaboliques primaires de l'élignustat provoquent une oxydation séquentielle de la fraction octanoyle, suivie d'une oxydation de la fraction 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane, ou d'une combinaison des deux, ce qui produit 21 métabolites oxydatifs. Aucun métabolite actif qui devrait contribuer à l'activité pharmacologique de CERDELGA n'a été identifié.

**Excrétion :**

Une dose orale de 84 mg [<sup>14</sup>C] –d'élignustat est majoritairement excrétée dans l'urine (41,8 %) et les excréments (51,4 %), principalement sous forme de métabolites. Après l'administration par intraveineuse chez des volontaires sains MR du CYP2D6, la clairance corporelle totale était de 88 L/h (CERDELGA est uniquement à usage oral). La demi-vie de CERDELGA après l'administration de doses orales multiples de 84 mg deux fois par jour, est d'environ 6,5 heures chez les MR du CYP2D6, et de 8,9 heures chez les ML.

**Populations et conditions spéciales****Pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité de CERDELGA chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

**Gériatrique**

Les études cliniques de CERDELGA n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment que des sujets plus jeunes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Poids corporel/sexe/groupe ethnique**

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que le poids corporel, le sexe et l'appartenance à un groupe ethnique ont eu un impact limité ou nul sur la pharmacocinétique de CERDELGA.

**Insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique de CERDELGA n'a pas été évaluée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, il n'est donc pas recommandé d'utiliser l'élignustat chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Insuffisance rénale**

Selon l'analyse de PK de population, l'insuffisance rénale légère n'a pas d'effet sur la PK de CERDELGA.

CERDELGA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère ou d'IRT, il n'est donc pas recommandé d'utiliser l'éliglustat chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Polymorphisme génétique**

#### *Phénotype CYP2D6*

L'analyse pharmacocinétique de population montre que le phénotype CYP2D6, estimé par le génotypage, est le facteur qui affecte le plus la variabilité pharmacocinétique. Les personnes ayant un phénotype de ML du CYP2D6 (environ 5 à 10 % de la population) présentent des concentrations d'éliglustat plus élevées que les personnes avec un phénotype de MI ou de MR du CYP2D6.

La dose de 84 mg de CERDELGA donnée une fois par jour n'a pas été étudiée chez les ML; cependant, les expositions systémiques estimées chez ces patients se situent dans les limites de celles observées dans les études cliniques. Un suivi soutenu des événements indésirables est recommandée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **ESSAIS CLINIQUES**).

CERDELGA ne doit pas être utilisé chez les patients MUR du CYP2D6 ou les métaboliseurs indéterminés (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver entre 20° C et 25° C avec des écarts permis entre 15 °C et 30° C.

Ce produit ne demande pas de protection particulière à l'égard de la lumière ou de l'humidité.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

La capsule de 84 mg de CERDELGA pour administration orale contient les excipients suivants : béhénate de glycéryle /glycérol, hypromellose, lactose monohydraté, cellulose microcristalline. L'enrobage de la capsule est composé de gélatine, de dioxyde de titane (E171), d'oxyde de fer jaune (E172) et d'indigotine (E132). L'encre d'impression contient : gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol et hydroxyde d'ammonium 28 %

CERDELGA est vendu sous forme de capsules de gélatine dure de 84 mg, avec un capuchon opaque bleu-vert et un corps opaque blanc comportant la mention « GZ02C » en noir. Chaque capsule de 84 mg de CERDELGA équivaut à 100 mg de tartrate d'éliglustat (sel d'hémitartrate).

Les capsules CERDELGA 84 mg sont fournies sous forme de :

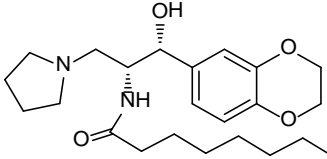
- Boîte de 14 capsules contenant 1 plaquette (c'est-à-dire 1 boîte intérieure). Chaque plaquette contient 14 capsules et un étui en carton.
- Boîte de 56 capsules contenant 4 plaquettes (c'est-à-dire 4 boîtes intérieurs). Chaque plaquette contient 14 capsules et un étui en carton.

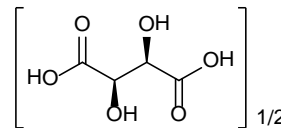
Les tailles des emballages ne peuvent pas toutes être commercialisées.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Tartrate d'éliglustat
Nom chimique :	N-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1-(2,3-dihydrobenzo[ <i>b</i> ][1,4]dioxin-6-yl)-1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octanamide (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2,3-dihydroxysuccinate
Formule moléculaire :	$C_{23}H_{36}N_2O_4 + \frac{1}{2}(C_4H_6O_6)$
Formule moléculaire :	479,59
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	Poudre cristalline blanche à blanchâtre qui est très soluble dans l'eau.



## ESSAIS CLINIQUES

### Étude démographique et design de l'essai

**Tableau 9 - Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques selon des indications spécifiques**

Nom de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets inscrits à l'étude (n = nombre)	Âge médian (portée)	Genre
ENGAGE	Phase 3; randomisé, contrôlée par placebo Patients MG1 naïfs au traitement	CERDELGA capsule (orale); 42 mg ou 84 mg 2 f.p.j. Placebo 39 semaines	40 (20 sous CERDELGA et 20 sous placebo) Groupe de traitement CERDELGA : Patients MI (5 %), MR (90 %), MUR (5 %)	30 (16-63)	Homme (50 %) et femme (50 %)
ENCORE	Phase 3; randomisé, ouvert, comparateur actif MG1 précédemment traité (stabilisé avec TER)	CERDELGA capsule (orale); 42 mg, 84 mg ou 127 mg 2 f.p.j. Cerezyme®, IV - doses variables basées sur l'historique de la précédente dose des patients 52 semaines	159 (106 sous CERDELGA et 53 sous CEREZYME) Groupe de traitement CERDELGA : Patients ML (4 %), MI (10 %), MR (80 %), MUR (4 %)	37 (18-69)	Homme (44%) et femme (56%)
GZGD00304 (Phase 2)	Phase 2; ouverte Patients MG1 naïfs au traitement	CERDELGA capsule (orale); 42 mg ou 84 mg 2 f.p.j. 48 mois	26 Groupe de traitement CERDELGA : Patients ML (90 %), MR (96 %)	31 (19-61)	Homme (38%) et femme (62%)

MG1 = Maladie de Gaucher de type 1; TER = Traitement enzymatique de remplacement; f.p.j. = fois par jour; MI = métaboliseur intermédiaire; MR = métaboliseur rapide; MUR = métaboliseur ultra rapide; ML = métaboliseur lent; IV = par voie intraveineuse.

### Résultats d'étude

#### **CERDELGA chez les patients MG1 naïfs au traitement – (essai ENGAGE)**

L'essai ENGAGE était une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et multicentrique, menée chez 40 patients atteints de MG1. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 de façon à recevoir CERDELGA ou le placebo pour toute la durée de l'analyse primaire réalisée à double insu (9 mois). Les patients présentant une splénomégalie, une anémie et / ou une thrombocytopénie, ont été stratifiés en fonction du volume normale de la rate ( $\leq 20$  ou  $>20$  multiples de la normale [MN]). Dans le groupe CERDELGA, 3 patients (15 %) ont reçu une

dose de 42 mg deux fois par jour de CERDELGA pendant la période d'analyse primaire de 9 mois, et 17 (85 %) ont reçu la dose à 84 mg deux fois par jour en augmentant la dose selon la concentration plasmatique obtenue.

Les données provenant de l'essai ENGAGE sur les modifications de volume d'organes et les paramètres hématologiques obtenues chez les patients naïfs au traitement sont présentées dans le Tableau 10.

**Tableau 10 - Comparaison du volume d'organes et des paramètres hématologiques chez les patients naïfs au traitement : ENGAGE**

	<b>CERDELGA (N=20)</b>	<b>Placebo (N=20)</b>	<b>Différence (CERDELGA – Placebo) [IC à 95 %]</b>	<b>valeur de p*</b>
<b>Volume de la rate, moyenne (DS)</b>				
Au départ, MN	13,89 (5,93) [N=20]	12,50 (5,96) [N=20]		
9 mois	-3,7 (2,38) (n=20)	0,4 (1,05) (n=20)	-4,1 [-5,3,-2,9]	Non évaluée
9 mois, % de modification (Critère d'évaluation principal)	-27,58 (12,59) [N=20]	2,07 (8,78) (n=20)	-30,0 [-36,8, -23,2]	<0,0001
<b>Taux d'hémoglobine, moyenne (DS)</b>				
Au départ, g/dL	12,05 (1,19) [N=20]	12,75 (1,63) [N=20]		
9 mois, g/dL modification (Critère d'évaluation secondaire)	0,73 (1,09) [N=20]	-0,58 (0,89) [N=20]	1,2 [0,6, 1,9]	0,0006
<b>Volume du foie (MN), moyenne (DS)</b>				
Au départ, MN	1,44 (0,35) [N=20]	1,36 (0,28) [N=20]		
9 mois	-0,1 (0,11) (n=20)	0,0 (0,11) (n=20)	-0,1 [-0,2 0,0]	Non évaluée
9 mois, % de modification (Critère d'évaluation secondaire)	-5,45 (6,89) [N=20]	1,70 (8,00) [N=20]	-6,6 [-11,4, -1,9]	0,0072
<b>Numération plaquettaire, moyenne (DS)</b>				
Au départ, x10 <sup>9</sup> /L	75,05 (14,10) [N=20]	78,48 (22,61) [N=20]		
9 mois	23,9 (22,60) (n=20)	-7,0 (15,39) (n=20)	31,3 [18,843,8]	Non évaluée
9 mois, % de modification (Critère d'évaluation secondaire)	31,71 (31,80) [N=20]	-8,77 (19,19) [N=20]	41,1 [24,0, 58,2]	<0,0001

MN = Multiples de la normale; DS = déviation standard.

\* Les estimations et la valeur de p ont été obtenues grâce à une analyse ANCOVA qui inclue un groupe traitement, un groupe de référence pour évaluer la sévérité des dommages de la rate ( $\leq 20$ MN,  $> 20$ MN), et la valeur de référence des paramètres.

## **Résultats cliniques pour le traitement à long terme des patients MG1 naïfs au traitement - Étude de phase 2 GZGD00304**

L'étude GZGD00304 (Phase 2) était une étude à un seul bras, ouverte et multicentrique qui visait à étudier les effets de CERDELGA chez 26 patients. Dix-neuf patients ont terminé les quatre années de traitement. Les données ont montré que CERDELGA a favorisé une amélioration au niveau du volume des organes et des paramètres hématologiques par rapport aux volumes et paramètres de référence au cours de la période de traitement de quatre ans.

## **Les effets de CERDELGA chez les patients MG1 qui étaient précédemment inscrits à l'essai TRE-ENCORE.**

L'essai ENCORE était un essai clinique randomisé, ouvert, contrôlé par médicament actif, de non infériorité, qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de CERDELGA par rapport au CERESZYME<sup>®</sup>, chez 159 patients MG1 précédemment traités avec une thérapie de remplacement enzymatique, et qui satisfaisaient les objectifs thérapeutiques prédéfinis.

Les patients ont été randomisés de 2:1 pour recevoir CERDELGA ou CERESZYME<sup>®</sup> pendant la période d'analyse primaire de 12 mois. Soixante-quinze pour cent des patients randomisés pour CERDELGA avaient déjà été traités avec CERESZYME<sup>®</sup>; 21 % avec la velagluçérase alfa, et 4 % n'ont pas été signalés. Les patients randomisés pour recevoir CERDELGA ont reçu une dose initiale de 42 mg deux fois par jour, puis une dose augmentée à 84 mg deux fois par jour, et une dose potentielle de 127 mg deux fois par jour aux semaines 4 et 8, en fonction des concentrations plasmatiques maximales de CERDELGA mesurées aux semaines 2 et 6, respectivement. Le pourcentage de patients recevant les 3 doses possibles de CERDELGA était : 20 % des sujets ont reçu une dose de 42 mg deux fois par jour, 32 % une dose 84 mg deux fois par jour, et 48 % une dose de 127 mg deux fois par jour. Le groupe de traitement CERDELGA était constitué de patients ayant été génotypés ML (4 %), MI (10 %), MR (80 %) et MUR (4 %).

Remarque : La dose approuvée de CERDELGA est de 84 mg une fois par jour (ML) ou deux fois par jour (MI et MR) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le critère d'évaluation principal composé exigeait une stabilité dans les quatre domaines le composant (niveau d'hémoglobine, nombre de plaquettes, volume du foie et volume de la rate) par rapport aux modifications observées entre le départ et les mesures faites sur une période de 12 mois. La stabilité a été définie par les seuils de modification prédéfinies suivants: diminution du taux d'hémoglobine <1,5 g/dL, diminution du nombre de plaquettes < 25 %, augmentation du volume du foie <20 %, et augmentation du volume de la rate <25 %. Les pourcentages de patients répondant aux critères de stabilité dans les composantes individuelles du critère d'évaluation principal composé, ont été évalués comme des critères secondaires d'efficacité.

CERDELGA satisfaisait aux critères pour le déclarer non-inférieur à CERESZYME<sup>®</sup> pour maintenir la stabilité du patient. Après 12 mois de traitement, le pourcentage de patients



atteignant le critère d'évaluation principal composé était de 84,8 % pour le groupe CERDELGA, comparativement à 93,6 % pour le groupe CEREZYME®. La limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence de 8,8 %, -17,6 %, était dans la marge de non-infériorité prédéfinie de -25 %. Au mois 12, les pourcentages des patients CERDELGA et CEREZYME®, répondant respectivement aux critères de stabilité pour les composantes individuels du critère d'évaluation composé étaient : niveau d'hémoglobine, 94,9 % et 100 %; nombre de plaquettes, 92,9 % et 100 %; volume de la rate, 95,8 % et 100 %; et le volume du foie, 96,0 % et 93,6 %. Parmi les patients qui n'ont pas satisfait les critères de stabilité pour les composantes individuelles, 12 des 15 patients CERDELGA, et 3 des 3 patients CEREZYME® sont restés dans les objectifs thérapeutiques pour la MG1.

**Tableau 11 - Volume des organes et les résultats d'hématologie chez les patients qui suivaient une TER dans l'essai ENCORE**

	<b>CERDELGA (N=99)</b>	<b>CEREZYME® (N=47)</b>
<b>Volume de la rate, moyenne (DS)</b>		
Au départ, MN	3,23 (1,37) [N=70]	2,63 (1,08) [N=39]
12 mois, modification absolue	-0,16 (0,46) [N=70]	-0,10 (0,30) [N=39]
12 mois, % de modification (Critère d'évaluation secondaire)	-6,17 (14,14) [N=70]	-3,01 (10,50) [N=39]
<b>Taux d'hémoglobine, moyenne (DS)</b>		
Au départ, g/dL	13,59 (1,25) [N=98]	13,80 (1,22) [N=47]
12 mois, g/dL modification (Critère d'évaluation secondaire)	-0,21 (0,71) [N=98]	0,04 (0,66) [N=47]
<b>Numération plaquettaire, moyenne (DS)</b>		
Au départ, x10 <sup>9</sup> /L	206,75 (80,74) [N=98]	192,30 (57,34) [N=47]
12 mois, modification absolue	9,53 (40,35) [N=98]	6,04 (23,73) [N=47]
12 mois, % de modification (Critère d'évaluation secondaire)	3,79 (18,85) [N=98]	2,93 (11,89) [N=47]
<b>Volume du foie, moyenne (DS)</b>		
Au départ, MN	0,95 (0,19) [N=98]	0,91 (0,16) [N=47]
12 mois, modification absolue	0,02 (0,09) [N=98]	0,03 (0,10) [N=47]
12 mois, % de modification (Critère d'évaluation secondaire)	1,78 (9,64) [N=98]	3,57 (10,24) [N=47]
<b>Pourcentage des patients qui sont restés stables pendant 52 semaines : Critère d'évaluation principal composé</b>		
n/N (%)	83/99 (83,8)	44/47 (93,6)

TER = traitement enzymatique de remplacement; MN = multiples de la normale; DS = déviation standard

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La glucosylcéramide synthase est inhibée par l'élignustat, avec une  $IC_{50}$  *in vitro* d'environ 10 ng/mL dans les microsomes et des cellules humaines intactes. *In vivo*, l'élignustat diminue significativement les niveaux de GL-1 dans les tissus périphériques des rats et des chiens normaux, et dans les modèles de souris GD1 après la prise de doses orales bien tolérées. Ces résultats fournissent une preuve de la viabilité du concept que l'élignustat peut être utilisé comme un traitement de réduction de substrat.

L'élignustat a entraîné de manière concentration-dépendante une suppression des courants potassiques hERG et des courants de sodiques hNav1.5 dans les cellules HEK293, avec des valeurs de  $IC_{50}$  de 0,35 µg/mL et de 5,2 µg/mL, respectivement, selon les concentrations nominales.

L'élignustat a entraîné de manière concentration-dépendante une suppression des courants calciques hCav1.2 de type L dans les cellules d'ovaire de hamster chinois, avec des valeurs de  $IC_{50}$  de 10,4 µg/mL, selon des concentrations nominales.

Le dosage de l'élignustat a été effectué par gavage oral chez des chiens mâles conscients (N=4) selon un schéma de dose ascendante. À une concentration de 1 à 80 mg/kg, l'élignustat n'a eu aucun effet sur la tension artérielle ou sur les intervalles QT, QTcF et QTcQ. À une concentration de 1 à 25 mg/kg, l'élignustat n'a eu aucun effet sur l'intervalle de PR. Cependant, avec une concentration de 50 et 80 mg/kg, l'élignustat avait tendance à allonger l'intervalle de PR, avec des augmentations maximales de 19,2 et 21 ms, respectivement. À une concentration de 1 et 3 mg/kg, l'élignustat n'a eu aucun effet sur la durée du QRS. Cependant, l'élignustat a induit de manière dose-dépendante une augmentation de la durée du QRS par rapport au composé véhicule suite à l'administration de doses de 10, 25, 50 et 80 mg/kg, avec des augmentations maximales de 3,0 à 10,7 ms.

Les chiens anesthésiés au pentobarbital de sodium ont été dosés par voie intraveineuse avec des doses croissantes de 1, 2,5 et 5 mg/kg d'élignustat (N=6) ou de véhicule (N=5) selon un plan d'expérimentation de groupe parallèle. À des concentrations de 2,5 mg/kg et de 5 mg/kg, l'élignustat a également entraîné de manière concentration-dépendante une augmentation de l'intervalle PR (modification moyenne normalisée par rapport au composé véhicule :  $14,6 \pm 8,7$  % et  $24,7 \pm 9,8$  %, respectivement), de l'intervalle QTcF (modification moyenne normalisée par rapport au composé véhicule :  $4,5 \pm 2,9$  % et  $6,9 \pm 4,9$  %, respectivement) et de la durée du QRS (modification moyenne normalisée par rapport au composé véhicule :  $4,3 \pm 4,6$  % et  $13,3 \pm 7,7$  %, respectivement) à 5 min post-dose. Les niveaux plasmatiques d'élignustat à la fin de chaque perfusion intraveineuse étaient de 2, 4,5 et 7,7 µg/mL, respectivement pour les doses de 1, 2,5 et 5 mg/kg.

## Pharmacocinétique humaine

### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de CERDELGA

#### *Inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A*

Un modèle pharmacocinétique physiologique / modèle pharmacocinétique de population (PoP-PK) a été utilisé pour estimer les valeurs d'une exposition accrue et de la concentration maximale pour des inhibiteurs du CYP3A ou du CYP2D6 pris en association avec CERDELGA, ou des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6 utilisés **en association** avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A et CERDELGA. Les estimations de l'exposition et de la concentration maximale ont ensuite été utilisées pour arriver à des recommandations de dosage pour ces populations (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'administration concomitante de CERDELGA avec des inhibiteurs puissants ou modérés de la CYP2D6 et des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A est contre-indiquée chez les sujets MR et MI du CYP2D6. On a noté des hausses de 4,2 à 17 fois de la  $C_{max}$  et de 5,0 à 24 fois de l' $ASC_{0-12}$  suivant l'administration concomitante par rapport à ce qui a été observé lorsque CERDELGA était administré seul chez les sujets MI et MR.

L'administration concomitante de CERDELGA avec des inhibiteurs puissants du CYP3A est contre-indiquée chez les sujets MI et ML du CYP2D6. On a noté des hausses de 4,3 à 4,4 fois de la  $C_{max}$  (MI et ML), de 5,4 fois de l' $ASC_{0-12}$  (MI) et de 6,2 fois de l' $ASC_{0-24}$  (ML) suivant l'administration concomitante par rapport à ce qui a été observé lorsque CERDELGA était administré seul.

**Tableau 12 – Effet observé ou prédit des inhibiteurs du CYP2D6 et/ou du CYP3A pour les doses CERDELGA de 84 mg 2 f.p.j. et 1 f.p.j. dans les populations de métaboliseurs rapides (MR) et de métaboliseurs intermédiaires (MI) du CYP2D6**

Classe de médicaments concomitants	Fréquence d'administration (84 mg)	Réf	Métaboliseurs rapides (MR)			Métaboliseurs intermédiaires (MI)		
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-12</sub> (h*ng/mL)	ASC <sub>0-24</sub> (h*ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-12</sub> (h*ng/mL)	ASC <sub>0-24</sub> (h*ng/mL)
Inhibiteur puissant du CYP2D6 + Inhibiteur puissant du CYP3A (paroxétine + kétoconazole)	2 f.p.j.	P	507	6163	-	578	7106	-
Inhibiteur modéré du CYP2D6 + Inhibiteur modéré du CYP3A (terbinafine + fluconazole)	2 f.p.j.	P	309	3488	-	321	3615	-
Inhibiteur puissant du CYP2D6 (paroxétine)	2 f.p.j.	EC/P	135	1168	-	163	1677	-
Inhibiteur modéré du CYP2D6 (terbinafine)	2 f.p.j.	P	115	1149	-	119	1190	-
	1 f.p.j.	P	84,4	-	1126	86,7	-	1182
Inhibiteur puissant du CYP3A (kétoconazole)	2 f.p.j.	EC/P	87,4	691	-	337	3917	-
	1 f.p.j.	P	46,9	-	576	181	-	3120
Inhibiteur modéré du CYP3A (fluconazole)	2 f.p.j.	P	84,2	823	-	195	2062	-
	1 f.p.j.	P	38,7	-	434	108	-	1539

ASC<sub>0-12</sub> = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps à partir du temps 0 jusqu'à la fin de l'intervalle posologique (12 heures pour la fréquence de 2 f.p.j.); ASC<sub>0-24</sub> = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps à partir du temps 0 jusqu'à la fin de l'intervalle posologique (24 heures pour la fréquence de 1 f.p.j.); f.p.j. = fois par jour; C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale observée; EC = essai clinique; P = estimation pharmacocinétique fondée sur la physiologie; Réf = référence.

Les facteurs d'échelle de 1,23 pour la C<sub>max</sub> et de 1,38 pour l'ASC<sub>0-12</sub> obtenus à partir de l'analyse PK de population ont été appliqués aux résultats des essais cliniques et aux valeurs prédites de PBPK pour les patients atteints de GD1.

**Tableau 13 – Effet estimé des inhibiteurs du CYP3A pour la dose de 84 mg 1 f.p.j. de CERDELGA chez les populations de métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6**

Classe de médicaments concomitants	Fréquence d'administration (84 mg)	Réf	Métaboliseurs lents (ML)	
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-24</sub> (h*ng/mL)
Inhibiteur puissant du CYP3A (kétoconazole)	1 f.p.j.	P	321	5950
Inhibiteur modéré du CYP3A (fluconazole)	1 f.p.j.	P	179	2820
Inhibiteur faible du CYP3A (fluvoxamine)	1 f.p.j.	P	102	1290

ASC<sub>0-24</sub> = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps à partir du temps 0 jusqu'à la fin de l'intervalle posologique (24 heures); C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale observée; f.p.j. = fois par jour; P = estimation pharmacocinétique basée sur la physiologie.

### Effet des inhibiteurs d'PTAO (polypeptide de transport d'anion organique) sur la PK de CERDELGA

Les expositions systémiques de l'éliglustat étaient similaires avec ou sans administration concomitante de CERDELGA et d'une dose unique de 600 mg IV de rifampine (un inhibiteur puissant de l'PTAO), indépendamment des phénotypes CYP2D6. La  $C_{max}$  et l'ASC finale après l'administration concomitante étaient de 60,5 ng/mL et 611 hr \* ng/mL chez les ML du CYP2D6 (84 mg de CERDELGA avec 600 mg de rifampine) et de 22,6 ng/mL et 186 h \* ng/mL chez les MR/MI du CYP2D6 (127 mg de CERDELGA avec 600 mg de rifampine), respectivement.

### Effet des agents de modification du pH gastrique sur le PK de CERDELGA

Les agents de modification du pH gastrique (Maalox<sup>®</sup>, Tums<sup>®</sup>, Protonix<sup>®</sup>) n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à CERDELGA.

L'administration concomitante de Maalox<sup>®</sup>, Tums<sup>®</sup>, Protonix<sup>®</sup> avec une dose unique de 84 mg de CERDELGA a entraîné une augmentation 1,08-1,15 fois supérieure de la  $C_{max}$  et 1,06-1,14 fois supérieure de l'ASC<sub>finale</sub> par rapport à CERDELGA administrée seule. Après l'administration concomitante, la  $C_{max}$  de l'éliglustat variait de 8,10 à 9,06 ng/mL et l'ASC<sub>finale</sub> de 61,8 à 68,7 h \* ng/mL, respectivement.

### **Effet de CERDELGA sur la pharmacocinétique d'autres drogues**

CERDELGA est un inhibiteur de la P-gp et du CYP2D6. L'administration concomitante de CERDELGA avec des substrats pour la P-gp ou du CYP2D6 peut entraîner une augmentation des concentrations du médicament concomitant (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

*In vitro*, CERDELGA est un inhibiteur faible du CYP3A. Les doses répétées de 84 mg deux fois par jour de CERDELGA dans la population de MR et ML du CYP2D6 n'ont pas changé l'exposition à la noréthindrone (1,0 mg) et à l'éthinylestradiol (0,035 mg). La  $C_{max}$  et l'ASC finale après l'administration concomitante étaient de 22,4 ng/mL et 147 h\*ng/mL pour la noréthindrone et de 138 pg/mL et 1160 h\*pg/mL pour l'éthinylestradiol, respectivement. Par conséquent, CERDELGA ne devrait pas avoir d'impact sur l'efficacité ou la sécurité des contraceptifs oraux contenant de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol.

## TOXICOLOGIE

Les principaux organes cibles pour l'éligibilité dans les études toxicologiques sont l'appareil gastro-intestinal, les organes lymphoïdes, le foie (rat seulement) et le système reproducteur (rat mâle seulement). Les effets de l'éliglustat dans les études toxicologiques étaient réversibles et ne présentaient aucune preuve de toxicité retardée ou récurrente. Les marges de sécurité pour les études chroniques chez les rats et les chiens ont varié entre 8 fois et 15 fois.

L'éliglustat n'a pas eu d'effets significatifs sur le SNC ou les fonctions respiratoires.

### Déficience de la fécondité

Dans une étude faite sur la fertilité et de développement embryonnaire précoce chez les rats, l'éliglustat, à des doses de 30 mg/kg/jour (environ 1,5 fois la dose recommandée par voie orale chez l'humain en fonction de la surface corporelle) et de 100 mg/kg/jour (environ 5 fois la dose orale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) a augmenté la perte de pré-implantation.

Chez les rats mâles matures, l'éliglustat, à une concentration de 200 mg/kg/jour (environ 10 fois la dose recommandée par voie orale chez l'humain en fonction de la surface corporelle), a montré des effets négatifs réversibles sur la morphologie du sperme, les testicules (nécrose des cellules germinales) et les cellules bouchées dans l'épididyme. Des effets similaires sur les spermatozoïdes n'ont pas été observés chez des singes *Cynomolgus* matures pour une dose de 72 mg/kg/jour (environ 7 fois la dose recommandée par voie orale chez l'humain en fonction de la surface corporelle).

Des études de reproduction ont été effectuées chez des rattes gravides pour des doses orales allant jusqu'à 120 mg/kg/jour (environ 6 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) et chez des lapines gravides pour des doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (environ 10 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle). Chez les rattes, une dose de 120 mg/kg/jour d'éliglustat a augmenté le nombre de résorptions tardives, des fœtus morts, de perte post-implantation, de la réduction de poids corporel des fœtus et les variations cérébrales fœtales (ventricules cérébraux dilatés), les variations squelettiques fœtales (ossification osseuse médiocre) et les malformations squelettiques fœtales (nombre anormal de côtes ou de vertèbres lombaires). L'éliglustat n'a pas causé de dommages fœtaux chez les lapines à des doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg/jour. Dans une étude portant sur le développement pré et postnatal chez les rats, l'éliglustat n'a pas montré d'effets indésirables importants à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (environ 5 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle).

Dans des études distinctes effectuées chez la ratte, la présence de l'éliglustat et/ou ses métabolites n'a été observée qu'à l'état de traces dans le placenta (transfère placentaire) et le lait maternel (excrétion dans le lait).

### Carcinogénèse

Le potentiel cancérogène de l'éliglustat a été évalué dans les études de cancérogénicité sur 2 ans chez le rat et la souris. Chez les rats Sprague-Dawley, l'éliglustat a été administrée par gavage oral à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour chez les mâles (environ 3,6 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humaine de 84 mg deux fois par jour, en fonction de la surface corporelle) et 50 mg/kg/jour chez les femelles (environ 2,4 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle). Chez la souris CD-1, l'éliglustat a été administrées à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour (environ 1,8 fois la dose quotidienne recommandée chez les humains en fonction de la surface corporelle) à des mâles et des femelles par un mélange alimentaire. L'éliglustat n'a produit aucun néoplasme lié au traitement chez le rat ou la souris.

### Mutagenèse

L'éliglustat a été négatif pour le test d'Ames, le test d'aberration chromosomique dans les lymphocytes du sang périphérique humain et pour le test oral in vivo de micronoyaux chez la souris.



**LISEZ CE QUI SUIT POUR UTILISER VOTRE MÉDICAMENT DE FAÇON  
SÉCURITAIRE ET EFFICACE  
RENSEIGNEMENTS RELATIFS AU MÉDICAMENT DU PATIENT**

**CERDELGA™  
capsules d'éliglustat**

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre **CERDELGA** et chaque fois que vous recevez un renouvellement de ce médicament. Ce livret est un résumé et ne vous informera pas de tout ce qui concerne ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état médical et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements à propos de **CERDELGA**.

**Pourquoi CERDELGA est-il utilisé?**

CERDELGA est un médicament utilisé pour traiter les patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1. CERDELGA n'est pas utilisé chez certaines personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type 1. Votre médecin procédera à un test pour s'assurer que CERDELGA est adapté à votre cas.

**Comment CERDELGA fonctionne-t-il?**

La maladie de Gaucher de type 1 est causée par le fait de ne pas avoir une quantité normale d'une enzyme appelée bêta-glucosidase acide. Cette enzyme a pour rôle de décomposer un lipide, ou substance grasse, dans votre corps appelée glucosylcéramide. Étant donné que le niveau de cette enzyme est plus faible chez les personnes atteintes de la maladie de Gaucher, ce lipide s'accumule dans votre organisme. L'accumulation de lipides peut endommager vos organes, en particulier votre foie et votre rate. CERDELGA diminue la production de glucosylcéramide de manière à empêcher son accumulation. Cela permet aux organes affectés par la maladie de Gaucher de mieux fonctionner.

La maladie de Gaucher de type 1 est une maladie chronique (incurable). Vous devez continuer à prendre CERDELGA tel que prescrit par votre professionnel de la santé.

**De quels ingrédients CERDELGA se compose-t-il?**

Ingrédients médicinaux : tartrate d'éliglustat

Ingrédients non médicinaux : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir (E172), gélatine, béhénate de glycéryle/dibéhénate de glycérol, hypromellose, indigotine (E132), lactose monohydraté, cellulose microcristalline, propylène glycol, gomme-laque, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer jaune (E172).

**CERDELGA se présente sous les formes posologiques suivantes :**

Capsules de 84 mg

N'utilisez pas CERDELGA si vous :

- êtes allergiques au tartrate d'éliglustat ou à l'un des autres ingrédients composant

## CERDELGA.

- prenez des médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs forts ou modérés du CYP2D6 (tels que la paroxétine, la fluoxétine, la quinidine, le bupropion ou la terbinafine, la duloxétine, le moclobémide, le mirabegron, le cinacalcet, le dronédarone) en association avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A (tels que le kétoconazole, la clarithromycine, l'itraconazole, le cobicistat, l'indinavir, le lopinavir, le ritonavir, le saquinavir, le télaprévir, le tipranavir, le posaconazole, le voriconazole, le conivaptan, le bocéprévir ou le fluconazole, l'érythromycine, la ciprofloxacine, le diltiazem, le vérapamil, l'aprépitant, l'atazanavir, le darunavir, le fosamprenavir, l'imatinib, la cimétidine ). L'association de ces médicaments affectera la façon dont vous répondez à CERDELGA (voir la rubrique « Les médicaments suivants peuvent interagir avec CERDELGA »).
- prenez des médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs forts du CYP3A (tels que le kétoconazole, la clarithromycine, l'itraconazole, le lopinavir, le ritanovir, le saquinavir, le cobicistat, l'indinavir, le télaprévir, le tipranavir, le posaconazole, le voriconazole, le conivaptan et le bocéprévir). Les médicaments de ce type affecteront la façon dont vous répondez à CERDELGA (voir la rubrique « Les médicaments suivants peuvent interagir avec CERDELGA »).
- êtes atteint(e) de l'une des pathologies héréditaires rares, car le lactose est un ingrédient non médicamenteux dans CERDELGA:
  - l'intolérance au galactose
  - la carence en lactase de Lapp
  - la malabsorption du glucose-galactose

**De manière à éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation correcte, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre CERDELGA. Signalez tous problèmes de santé ou problèmes que vous pourriez avoir, notamment si vous :**

- prenez actuellement, ou allez commencer à prendre l'un des médicaments décrits dans la rubrique « Les médicaments suivants peuvent interagir avec CERDELGA »;
- souffrez de problèmes cardiaques;
- avez des antécédents de crise cardiaque;
- avez des antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans;
- avez des antécédents d'évanouissement (syncope);
- souffrez d'un rythme cardiaque irrégulier ou anormal, notamment d'une maladie cardiaque appelée syndrome du QT long;
- souffrez de problèmes rénaux ou hépatiques;
- souffrez d'un trouble de l'alimentation;
- avez de faibles niveaux sanguins de potassium, de magnésium ou de calcium;
- êtes déshydraté(e) ou présentez des vomissements excessifs, une diarrhée ou une transpiration excessive;
- êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de le devenir; Vous devez parler à votre professionnel de la santé pour savoir si vous pouvez prendre CERDELGA au cours de votre grossesse.

- allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ne sait pas si le CERDELGA est transmis dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé déciderez si vous devez prendre CERDELGA ou bien allaiter. Vous ne devriez pas faire les deux.

**Signalez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris tous médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou toutes les médecines complémentaires utilisées.**

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec CERDELGA :**

Le CERDELGA ne doit pas être pris avec certains types de médicaments. Certains médicaments peuvent interférer avec la capacité de votre organisme à décomposer CERDELGA, entraînant des niveaux plus élevés de CERDELGA dans votre sang. Ces médicaments sont connus comme des inhibiteurs forts ou modérés du CYP2D6 et des inhibiteurs forts, modérés ou faibles du CYP3A. D'autres médicaments et herbes peuvent également interagir avec CERDELGA.

**Avertissez votre professionnel de la santé en particulier si vous prenez :**

- du millepertuis (*hypericum perforatum*), qui est un remède phytothérapeutique (à base de plantes) utilisé pour traiter la dépression;
- de l'hydraste du Canada, un remède phytothérapeutique utilisé pour traiter le rhume;
- des médicaments pour traiter les infections fongiques (tels que le kétoconazole, le fluconazole, la terbinafine, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'amphotéricine B);
- des médicaments pour traiter les infections bactériennes (tels que la clarithromycine, l'érythromycine, la ciprofloxacine, la moxifloxacine, la levofloxacine, la télichromycine, le tacrolimus);
- des médicaments pour traiter le paludisme (tels que la quinine, la chloroquine);
- des médicaments pour traiter l'infection par le VIH et le SIDA (tels que le cobicistat, l'indinavir, le lopinavir, le ritonavir, le saquinavir, le télaprévir, le tipranavir, l'atazanavir, le darunavir, le fosamprenavir);
- des médicaments pour traiter l'hépatite C (le bocéprévir);
- des médicaments pour traiter la tuberculose (tels que la rifampicine, l'isoniazide, la rifabutine);
- des médicaments pour traiter les convulsions (tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne);
- des médicaments pour le traitement des troubles cardiaques ou de l'hypertension artérielle (tels que la quinidine, la dronédarone, le diltiazem, le vérapamil, l'amlopidine, la digoxine, le métoprolol);
- des médicaments pour le traitement de la dépression ou d'autres problèmes de santé mentale (tels que la paroxétine, la fluoxétine, le bupropion, la duloxétine, le moclobémide, la fluvoxamine, la perphénazine, la chlorpromazine, le pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, la rispéridone, la ziprasidone, le citalopram, la venlafaxine, le nortriptyline, l'amitriptyline, l'imipramine, la désipramine, la maprotiline, l'atomoxétine);

- des médicaments pour traiter la vessie hyperactive (tel que le mirabegron);
- des opioïdes (tel que la méthadone);
- de la dompéridone, souvent utilisée pour augmenter la production de lait chez les femmes qui allaitent;
- des médicaments pour prévenir les nausées et vomissements (tels que l'ondansétron, l'aprépitant);
- des médicaments pour traiter le cancer (l'imatinib, le sunitinib, le nilotinib, le vandétanib, le vorinostat);
- des médicaments pour le traitement de problèmes respiratoires tel que l'asthme (tels que le salmétérol, le formotérol);
- des diurétiques ou « pilules d'eau »;
- les médicaments pour traiter de faibles niveaux de sodium dans le sang (tel que le conivaptan);
- les médicaments pour traiter les problèmes de la glande parathyroïde (tel que le cinacalcet);
- les médicaments pour traiter la goutte (tel que la colchicine);
- les médicaments pour traiter la toux (tel que le dextrométhorphan);
- les médicaments pour prévenir les AVC (tel que le dabigatran);
- les médicaments pour traiter les niveaux élevés de cholestérol (tel que la pravastatine);
- des laxatifs et des lavements;
- des doses élevées de corticostéroïdes utilisées pour traiter l'inflammation et réduire l'activité du système immunitaire;
- les médicaments utilisés pour traiter les ulcères (la cimétidine, la ranitidine);
- des médicaments pour le traitement des brûlures d'estomac et du reflux acide (tels que les inhibiteurs de la pompe à protons).

Si vous prenez des médicaments pour les pathologies énumérées ci-dessus, votre professionnel de la santé pourrait devoir vous prescrire un autre médicament, modifier les doses de vos autres médicaments ou modifier votre dose de CERDELGA. Parlez à votre professionnel de la santé de tous nouveaux médicaments que vous avez l'intention de prendre avant de commencer à les prendre.

Ne consommez pas du pamplemousse ou du jus de pamplemousse, car cela peut augmenter le taux de CERDELGA dans votre sang.

### **Comment prendre CERDELGA :**

- Prenez toujours CERDELGA exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a ordonné. En cas d'incertitude sur le mode de prise, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Continuez à prendre CERDELGA tous les jours aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous l'a ordonné.
- CERDELGA peut être pris avec ou sans nourriture.
- Prenez CERDELGA à la même heure chaque jour.

- Avalez CERDELGA entier avec de l'eau. Ne pas ouvrir, écraser, dissoudre ni mâcher la capsule. Si vous ne pouvez pas avaler la capsule en entier, parlez-en à votre professionnel de la santé.

**Dose habituelle pour l'adulte :**

Une ou deux capsules de CERDELGA par jour. Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient en fonction des résultats de vos tests sanguins.

**Surdosage :**

Si vous pensez avoir pris trop de CERDELGA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes liés à la prise excessive de CERDELGA peuvent inclure des étourdissements avec perte d'équilibre, un rythme cardiaque lent, des nausées, des vomissements et des étourdissements.

**Oubli de dose :**

Si vous manquez une dose, prenez la capsule suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses pour compenser une dose oubliée.

**Quels sont les effets secondaires possibles de la prise de CERDELGA?**

Les effets secondaires suivants ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourrez ressentir lors de la prise de CERDELGA. Contactez votre professionnel de la santé si vous éprouvez des effets secondaires non répertoriés ici.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- fatigue, sensations d'endormissement ou somnolence, manque d'énergie
- mal de tête
- étourdissements
- nausées, diarrhée, gaz, indigestion, constipation, douleur d'estomac
- bouche sèche, difficulté à avaler
- tremblements
- douleur dans les bras, les jambes ou le dos

<b>Effets secondaires graves et que faire s'ils surviennent</b>			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une attention médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
<b>RARE</b> <b>Changements dans l'activité électrique de votre cœur (changements dans l'ECG) :</b> palpitations, rythme cardiaque irrégulier, étourdissements, évanouissement			√

Avertissez votre professionnel de la santé si vous éprouvez des symptômes ou un effet secondaire gênant non répertoriés ici ou qui s'aggravent assez pour interférer avec vos activités quotidiennes.

#### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tous effets secondaires suspecté attribués à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page Web sur le signalement des effets indésirables ([www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)) pour obtenir des renseignements concernant la manière d'émettre le signalement en ligne, par courriel ou par télécopie ; ou
- par appel sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information concernant la manière de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### **Conservation :**

Garder hors de portée et de la vue des enfants.

Conserver entre 20° C et 25° C avec des écarts permis entre 15° C et 30° C .

N'utilisez pas ce médicament au-delà de la date de péremption indiquée sur la boîte, l'étui et l'emballage thermoformé après la mention « EXP ». La date de péremption correspond au dernier jour de ce mois.

**Si vous souhaitez obtenir plus d'information sur CERDELGA :**

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Pour trouver la monographie de produit complète préparée pour les professionnels de la santé et comprenant ces renseignements sur le médicament destinés au patient, visitez le site Web de Santé Canada ([www.santecanada.gc.ca](http://www.santecanada.gc.ca)); le site Web du fabricant à l'adresse [www.genzyme.ca](http://www.genzyme.ca) ou en appelant le 1-877-220-8918.

Ce livret a été préparé par Sanofi Genzyme, une division de sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : le 21 avril 2017