

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrCERDELGA<sup>MC</sup>**

Capsules d'éliglustat

Capsule, 84 mg d'éliglustat (sous forme de tartrate d'éliglustat), pour administration par voie orale

Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme

sanofi-aventis Canada Inc.  
1755 Steeles Avenue West  
Toronto, ON M2R 3T4

Date d'approbation initiale :  
17 avril 2024

*s-a version 4.0 datée du 17 avril 2024*

Numéro de contrôle de la présentation : 284291

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration .....	10
4.5 Dose oubliée .....	10
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>11</b>
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Allaitement .....	13
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>15</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	15
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	15
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché .....	19

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>20</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3	Interactions médicament-comportement.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament.....	20
9.5	Interactions médicament-aliment.....	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	24
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	24
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>24</b>
10.1	Mode d'action.....	24
10.2	Pharmacodynamie .....	24
10.3	Pharmacocinétique .....	26
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>34</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>35</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>36</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>36</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>37</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	37
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>42</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>42</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>44</b>

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

### **1 INDICATIONS**

CERDELGA (éliglustat) est indiqué pour :

- 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

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (âgés de < 18 ans) :** La sécurité et l'efficacité de CERDELGA chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (âgées de ≥ 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

CERDELGA est contre-indiqué chez les patients (tous types de métaboliseurs du CYP2D6) 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 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie de produit;
- sont atteints de pathologies héréditaires rares comme l'intolérance au galactose, la carence en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose.

CERDELGA est contre-indiqué chez les patients ci-dessous selon qu'ils sont ML, MI ou MR du CYP2D6 en raison du risque d'augmentation significative de la concentration plasmatique d'éliglustat, laquelle peut entraîner un risque accru d'arythmies cardiaques dues à un allongement des intervalles PR, QTc et/ou QRS (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire

):

## MR

- Prise d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 en concomitance avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- Présence d'une insuffisance hépatique légère et prise d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique , 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE);
- Présence d'une insuffisance hépatique légère et prise d'un inhibiteur puissant du CYP3A (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique , 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE);
- Présence d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique ).

## MI

- Prise d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 en concomitance avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- Prise d'un inhibiteur puissant du CYP3A (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique \_et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- Présence d'un degré quelconque d'insuffisance hépatique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique , 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

## MR

- Prise d'un inhibiteur puissant du CYP3A (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- Présence d'un degré quelconque d'insuffisance hépatique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique , 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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 1 INDICATIONS).

CERDELGA ne doit pas être utilisé chez les patients MUR du CYP2D6 ou les métaboliseurs indéterminés (voir 1 INDICATIONS, Restrictions concernant l'utilisation).

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.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

- pour les métaboliseurs rapides (MR) du CYP2D6 : 84 mg de CERDELGA deux fois par jour.
- pour les métaboliseurs intermédiaires (MI) du CYP2D6 : 84 mg de CERDELGA deux fois par jour.
- pour les métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6 : 84 mg de CERDELGA une fois par jour.

La dose recommandée de CERDELGA doit aussi être déterminée en fonction des médicaments pris en concomitance et de la présence d'une insuffisance hépatique ou rénale, comme on peut le voir aux Tableau 1, Tableau 2 et Tableau 3 (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique

, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Rénal

et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) :

**Tableau 1 – Recommandations posologiques pour CERDELGA établies en fonction des interactions médicament-médicament avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP chez les métaboliseurs rapides, intermédiaires ou lents du CYP2D6**

Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	Recommandations posologiques		
	Métaboliseurs rapides (MR)	Métaboliseurs intermédiaires (MI)	Métaboliseurs lents (ML)
Inhibiteurs puissants du CYP3A utilisés en association avec des inhibiteurs puissants/modérés du CYP2D6 (p. ex. kétoconazole + paroxétine/terbinafine)	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Inhibiteurs modérés du CYP3A utilisés en association avec des inhibiteurs puissants/modérés du CYP2D6 (p. ex. fluconazole + paroxétine/terbinafine)			Non recommandé

Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	Recommandations posologiques		
	Métaboliseurs rapides (MR)	Métaboliseurs intermédiaires (MI)	Métaboliseurs lents (ML)
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 (p. ex. paroxétine, fluoxétine, quinidine, bupropion)	Non recommandé	Non recommandé	84 mg de CERDELGA une fois par jour
Inhibiteurs modérés du CYP2D6 (p. ex. terbinafine, duloxétine, moclobémide, mirabegron, cinacalcet, dronédarone)	84 mg de CERDELGA une fois par jour	84 mg de CERDELGA une fois par jour	84 mg de CERDELGA une fois par jour
Inhibiteurs faibles du CYP2D6 (p. ex. abiratérone, amiodarone, célécoxib, cimétidine, clobazam, cobicistat, desvenlafaxine, escitalopram, labétalol, lorcasérine, ritonavir, sertraline, vémurafénib)	84 mg de CERDELGA deux fois par jour	Pas de données disponibles <sup>a</sup>	84 mg de CERDELGA une fois par jour
Inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. kétoconazole, clarithromycine, itraconazole, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, télaprévir, tipranavir, posaconazole, voriconazole, conivaptan, bocéprévir)	84 mg de CERDELGA une fois par jour	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex. fluconazole, érythromycine, ciprofloxacine, diltiazem, vérapamil, aprépitant, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, imatinib, cimétidine)	84 mg de CERDELGA une fois par jour	84 mg de CERDELGA une fois par jour	Non recommandé
Inhibiteurs faibles du CYP3A (p. ex. ranitidine, amlodipine, fluvoxamine,	84 mg de CERDELGA deux fois par jour	Pas de données disponibles <sup>a</sup>	Non recommandé

Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	Recommandations posologiques		
	Métaboliseurs rapides (MR)	Métaboliseurs intermédiaires (MI)	Métaboliseurs lents (ML)
hydraste du Canada, isoniazide)			
Inducteurs puissants du CYP3A (p. ex. rifampine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine)	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé

<sup>a</sup>Absence de données cliniques permettant de formuler une recommandation posologique

**Tableau 2 – Dose recommandée de CERDELGA selon la présence et la gravité d’une insuffisance hépatique ou rénale, d’après le statut de métaboliseur du CYP2D6**

Dysfonctionnement rénal ou hépatique	Recommandations posologiques		
	Métaboliseurs rapides (MR)	Métaboliseurs intermédiaires (MI)	Métaboliseurs lents (ML)
<b><u>Insuffisance hépatique :</u></b> Pas d’insuffisance hépatique	84 mg de CERDELGA deux fois par jour	84 mg de CERDELGA deux fois par jour	84 mg de CERDELGA une fois par jour
Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh)	84 mg de CERDELGA une fois par jour	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh)	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué
<b><u>Insuffisance rénale (clairance de la créatinine [ClCr]) :</u></b> Pas d’insuffisance rénale (ClCr > 80 mL/min)	84 mg de CERDELGA deux fois par jour	84 mg de CERDELGA deux fois par jour	84 mg de CERDELGA une fois par jour
Insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (ClCr : ≥ 15 à ≤ 80 mL/min)	84 mg de CERDELGA deux fois par jour	Non recommandé	Non recommandé
Insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr : < 15 mL/min)	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé



**Tableau 3 – Recommandations posologiques pour CERDELGA en présence d’une insuffisance hépatique légère établies en fonction des interactions médicament-médicament chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6**

Insuffisance hépatique légère + classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	Recommandations posologiques
	Métaboliseurs rapides (MR)
Insuffisance hépatique légère + inhibiteurs puissants du CYP2D6 (p. ex. paroxétine, fluoxétine, quinidine, bupropion)	Contre-indiqué
Insuffisance hépatique légère + inhibiteurs modérés du CYP2D6 (p. ex. terbinafine, duloxétine, moclobémide, mirabegron, cinacalcet, dronédarone)	Contre-indiqué
Insuffisance hépatique légère + inhibiteurs faibles du CYP2D6 (p. ex. ritonavir)	84 mg de CERDELGA une fois par jour
Insuffisance hépatique légère + inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. kétoconazole, clarithromycine, itraconazole, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, télaprévir, tipranavir, posaconazole, voriconazole, conivaptan, bocéprévir)	Contre-indiqué
Insuffisance hépatique légère + inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex. fluconazole, érythromycine, ciprofloxacine, diltiazem, vérapamil, aprépitant, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, imatinib, cimétidine)	84 mg de CERDELGA une fois par jour
Insuffisance hépatique légère + inhibiteurs faibles du CYP3A (p. ex. ranitidine, amlodipine, fluvoxamine, hydraste du Canada, isoniazide)	84 mg de CERDELGA une fois par jour

Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de l’emploi de CERDELGA, de l’insuffisance hépatique et rénale et des interactions médicamenteuses, voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers

et Tableau 9, Tableau 10 et Tableau 11

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers

, Personnes âgées).

#### 4.4 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. La consommation de pamplemousse ou de son jus doit être évitée (voir 9.5 Interactions médicament-aliment).

#### 4.5 Dose oubliée

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.

### 5 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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule 84 mg d'éliglustat, sous forme de tartrate d'éliglustat	Chaque capsule contient 111.5 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

La capsule de 84 mg de CERDELGA pour administration orale contient les excipients suivants : béhénate de gly cyle /gly crol, hypromellose, lactose monohydraté, cellulose microcristalline. L'enrobage de la capsule est composé de gélatine, d'argent candurine fin, d'oxyde de fer jaune (E172) et d'indigotine (E132). L'encre d'impression contient : gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol, silicate d'aluminium potassique (E555) 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 « GZ02 » en noir. Chaque capsule de 84 mg de CERDELGA équivaut à 100 mg de tartrate d'éliglustat (sel d'h mitartrate).

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.

## **7 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 10 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 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire

, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'utilisation de CERDELGA n'est pas recommandée chez les MR, MI ou ML qui prennent en concomitance certains inhibiteurs du CYP2D6 et/ou du CYP3A (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 9 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **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 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Évaluation à électrocardiogramme

). 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.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

L'utilisation de CERDELGA chez des patients atteints d'insuffisance hépatique qui prennent en concomitance des inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques d'eliglustat, l'ampleur de l'effet dépendant du degré d'insuffisance hépatique, de l'enzyme inhibée et de la puissance de l'inhibiteur (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et Populations et états pathologiques particuliers

).

En présence d'une insuffisance hépatique et/ou de la prise concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A, selon que le patient est un MR, un MI ou un ML du CYP2D6, CERDELGA est contre-indiqué ou recommandé à une dose réduite, d'après les critères ci-après :

#### **MR**

- CERDELGA est contre-indiqué dans les cas suivants (voir 2 CONTRE-INDICATIONS) :
  - insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh);
  - insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh);
  - insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et prise d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 ou d'un inhibiteur puissant du CYP3A;
- Un ajustement de posologie est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### **MI ET ML**

- CERDELGA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique de quelque degré que ce soit (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

#### **Rénal**

L'utilisation de CERDELGA chez les patients atteints d'insuffisance rénale peut être ou non

recommandée selon que le patient est un MR, un MI ou un ML du CYP2D6, d'après les critères ci-dessous (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

### **MR**

- L'emploi de CERDELGA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) (patient dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 15 mL/min, qui n'est pas sous dialyse ou n'a pas besoin de dialyse);
- Aucun ajustement de posologie n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine estimée de 15 mL/min ou plus).

### **MI et ML**

- L'emploi de CERDELGA n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance rénale de quelque degré que ce soit.

### **Surveillance et tests 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 1 INDICATIONS et 4 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 4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire

et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **7.1 Populations particulières**

**Métaboliseurs ultrarapide et métaboliseurs indéterminés** : CERDELGA ne doit pas être utilisé chez les patients qui sont métaboliseurs ultrarapides ou métaboliseurs indéterminés du CYP2D6 (voir 1 INDICATIONS).

#### **7.1.1 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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Éviter l'utilisation de CERDELGA pendant la grossesse.

#### **7.1.2 Allaitement**

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.

### **7.1.3 Enfants**

Enfants (âgés de < 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **7.1.4 Personnes âgées**

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Selon les résultats initiaux d'essais cliniques groupés (représentant 535 années-patients d'exposition au traitement chez 393 patients adultes), 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 %).

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le profil des effets indésirables associés à CERDELGA est basé sur deux études contrôlées, ENGAGE (GZGD02507) et ENCORE (GZGD02607). Le **Tableau 4** 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 4 – 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>		

Effet indésirable Classe par système et organe de MedDRA Termes privilégiés	CERDELGA (N=20)	Placebo (N=20)
	Patients n (%)	Patients n (%)
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 5** présente les effets indésirables chez des patients recevant CERDELGA dans un essai ouvert, contrôlé, randomisé CERZYME<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 CERZYME<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 5 – 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 CERZYME® (essai ENCORE)**

Effet indésirable Classe par système et organe de MedDRA Termes privilégiés	CERDELGA (N=106)	CERZYME® (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)

Effet indésirable Classe par système et organe de MedDRA Termes privilégiés	CERDELGA (N=106)	CEREZYME® (N=53)
	Patients n (%)	Patients n (%)
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.

Après la fin des périodes d'extension de l'étude non contrôlée de phase 2 et du programme clinique de

phase 3, les effets indésirables évalués associés au traitement ont été regroupés à partir des périodes d'analyse primaire et d'extension non contrôlées de l'étude 1 (ENGAGE), de l'étude 2 (ENCORE), de l'étude de phase 2, et d'une étude de justification de phase 3b, représentant au total 1400 années-patients d'exposition au traitement chez 393 patients adultes ayant reçu CERDELGA pendant une durée médiane de traitement de 3,5 ans (5 patients ont reçu CERDELGA pendant 9,3 ans). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec CERDELGA (survenant chez  $\geq 5$  % des patients) ont été : dyspepsie (6 %), céphalée (5 %), douleur abdominale haute (5 %) et vertiges (5 %). L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté était la syncope (1 %).

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :*

Toux

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

In vitro, l'éliglustat est métabolisé principalement par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A. 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 la concentration maximale de 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.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

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

### 9.4 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 2 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Un modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK) a été utilisé pour prédire les variations de l'exposition et des concentrations maximales chez les MR présentant une insuffisance hépatique légère et recevant en concomitance des inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A, cela afin de formuler les recommandations posologiques convenant aux patients atteints de la MG1 (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION Tableau 1, Tableau 2 et Tableau 3, et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

##### 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 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 2 CONTRE-INDICATIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION **Error! Reference source not found.**, Tableau 1, Tableau 2 **Error! Reference source not found.** et Tableau 3, et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

### **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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION **Error! Reference source not found.**, Tableau 1, Tableau 2 **Error! Reference source not found.** et Tableau 3, et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

### **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), dextrométhorphane 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.

Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Études sur les interactions médicamenteuses

### Interactions pharmacodynamiques

Les médicaments qui allongent les intervalles PR :

CERDELGA peut faire augmenter les intervalles PR de façon dose-dépendante (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire

: Modifications des ECG et potentiel d'arythmies cardiaques et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Évaluation à 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire

: Modifications des ECG et potentiel d'arythmies cardiaques et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Évaluation à 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 augmentent la durée du QRS, ainsi que pour les médicaments plus anciens dont les effets ont été récemment établis, voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire

*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 diurétiques 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 récemment été établis.

## **9.5 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 1, Tableau 2 et Tableau 3 dans 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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 1, Tableau 2 et Tableau 3 dans 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode 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 glucocérobroside. 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<sub>50</sub> = 10 ng/mL) et agit comme traitement par réduction de substrat pour la maladie MG1.

## 10.2 Pharmacodynamie

### *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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>)**

Concentration moyenne d’éliglustat estimée par le modèle PBPK/ PK de population - C <sub>max</sub> (ng/mL) (phénotypes CYP2D6, dose)	Intervalle PR (ms) Moyenne (IC à 90 %)	Intervalle QTc (ms) Moyenne (IC à 90 %)	Durée de l’intervalle QRS (ms) Moyenne (IC à 90 %)
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)
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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire

et Surveillance et tests de laboratoire

et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques).

### 10.3 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 supérieures aux valeurs observées chez les sujets MR et MI sains.

#### Absorption

Chez les patients MR du CYP2D6, le temps médian pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales ( $t_{max}$ ) 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  $C_{max}$  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' $ASC_{0-12}$  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  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-12}$  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  $C_{max}$  moyenne et l' $ASC_{0-12}$  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  $t_{max}$  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  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-12}$  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  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-24h}$  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  $C_{max}$  aucun changement n'a cependant été observé pour l' $ASC_{0-\infty}$ . L'alimentation n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de CERDELGA.

**Distribution :**

L'éliglustat est modérément lié aux protéines plasmatiques humaines (76 à 83 %) Dans le sang, l'éliglustat 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'éliglustat est métabolisé principalement par le CYP2D6, et dans une moindre mesure par le CYP3A, avec une clairance élevée. Les voies métaboliques primaires de l'éliglustat 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.

**Élimination :**

Une dose orale de 84 mg [ $^{14}C$ ] –d'éliglustat 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.

**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 <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-12</sub> (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]
Patients atteints de MG1	84	MR (n=60)	28,1 (19,4) [3,48-91,6]	168 <sup>b</sup> (112) [30,6-662]
		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

## Études sur les interactions médicamenteuses

### 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 4 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<sub>max</sub> et de 5,0 à 24 fois de l'ASC<sub>0-12</sub> 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<sub>max</sub> (MI et ML), de 5,4 fois de l'ASC<sub>0-12</sub> (MI) et de 6,2 fois de l'ASC<sub>0-24</sub> (ML) suivant l'administration concomitante par rapport à ce qui a été observé lorsque CERDELGA était administré seul.

**Tableau 9 - Volume des organes et les résultats d'hématologie chez les patients qui suivaient une TER dans l'essai ENCORE**

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 faible du CYP2D6 (ritonavir)  Inhibiteur puissant du CYP3A (kétoconazole)	2 f.p.j.	P	42,1	361	-	81,3	753	-
	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
Inhibiteur faible du CYP3A (fluvoxamine)	2 f.p.j.	P	48,4	415	-	105	976	-

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 MG1.

**Tableau 10 – Effet estimé des inhibiteurs du CYP3A et/ou du CYP2D6 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 (100 mg)	Réf	Métaboliseurs lents (ML)	
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-24</sub> (h*ng/mL)
Inhibiteur puissant du CYP2D6 + inhibiteur puissant du CYP3A (paroxétine + kétoconazole)	1 f.p.j.	P	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Inhibiteur modéré du CYP2D6 + inhibiteur modéré du CYP3A (terbinafine + fluconazole)	1 f.p.j.	P	n.d. <sup>a</sup>	n.d. <sup>a</sup>
Inhibiteur puissant du CYP2D6 (paroxétine)	1 f.p.j.	P	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>
Inhibiteur modéré du CYP2D6 (terbinafine)	1 f.p.j.	P	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>
Inhibiteur faible du CYP2D6 (ritonavir)	1 f.p.j.	P	n.d. <sup>b</sup>	n.d. <sup>b</sup>
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 pour la fréquence de 1 f.p.j.); C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale observée; f.p.j. = fois par jour; P = estimation pharmacocinétique basée sur la physiologie; Réf = référence; n.d. = non disponible.

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 MG1.

a = valeur similaire à celle prévue ou plus élevée que celle-ci dans l'interaction avec un inhibiteur puissant/modéré du CYP3A seul, puisqu'on ne s'attend pas à observer une interaction médicamenteuse avec quelque inhibiteur du CYP2D6 que ce soit en raison de l'activité faible ou nulle du CYP2D6 chez les ML du CYP2D6; b = on ne s'attend pas à observer une interaction médicamenteuse avec quelque inhibiteur du CYP2D6 que ce soit en raison de l'activité faible ou nulle du CYP2D6 chez les ML du CYP2D6.

#### *Patients atteints d'insuffisance hépatique légère recevant en concomitance des 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 CYP2D6 ou du CYP3A pris en association avec CERDELGA chez des patients MR atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

L'administration de CERDELGA en association avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6 est contre-indiquée chez les patients MR du CYP2D6 qui sont atteints d'insuffisance hépatique légère. Chez ces patients, des augmentations de la C<sub>max</sub> (valeur doublée à quadruplée) et de l'ASC<sub>0-12</sub> (valeur doublée à quintuplée) ont été observées lorsque ces agents ont été administrés en concomitance, comparativement à l'administration de CERDELGA seul.

L'administration de CERDELGA en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A est contre-indiquée chez les patients MR du CYP2D6 qui sont atteints d'insuffisance hépatique légère. Chez ces patients, des augmentations de la C<sub>max</sub> (valeur triplée) et de l'ASC<sub>0-12</sub> (valeur quadruplée) ont été

observées lorsque ces agents ont été administrés en concomitance, comparativement à l'administration de CERDELGA seul.

**Tableau 11 - Effet observé ou prédit des inhibiteurs du CYP2D6 et/ou du CYP3A pour les doses de CERDELGA de 84 mg 2 f.p.j. et 1 f.p.j. dans les populations de métaboliseurs rapides (MR) du CYP2D6 qui sont atteintes d'insuffisance hépatique et de MG1**

Insuffisance hépatique légère ou modérée + inhibiteur	Fréquence d'administration (84 mg)	Réf	C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-12</sub> (h*ng/mL)	ASC <sub>0-24</sub> (h*ng/mL)
Insuffisance hépatique légère	Dose unique	EC <sup>a</sup>	22,4	-	172 <sup>b</sup>
	2 f.p.j.	P	79,0	784	-
	1 f.p.j.	P	40,5	-	484
Insuffisance hépatique modérée	Dose unique	EC <sup>a</sup>	39,5	-	575 <sup>b</sup>
	2 f.p.j.	P	213	2434	-
	1 f.p.j.	P	103	-	1757
Insuffisance hépatique légère + inhibiteur puissant du CYP2D6 (paroxétine)	2 f.p.j.	P	310	3621	-
Insuffisance hépatique légère + inhibiteur modéré du CYP2D6 (terbinafine)	2 f.p.j.	P	182	1972	-
Insuffisance hépatique légère + inhibiteur faible du CYP2D6 (ritonavir)	2 f.p.j.	P	107	1100	-
	1 f.p.j.	P	56,0	-	730
Insuffisance hépatique légère + inhibiteur puissant du CYP3A (kétoconazole)	2 f.p.j.	P	253	3028	-
Insuffisance hépatique légère + inhibiteur modéré du CYP3A (fluconazole)	2 f.p.j.	P	178	2013	-
	1 f.p.j.	P	65,8	-	966
Insuffisance hépatique légère + inhibiteur faible du CYP3A (fluvoxamine)	2 f.p.j.	P	110	1132	-
	1 f.p.j.	P	52,2	-	665

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 MG1.

a = Données d'essai clinique sur des patients atteints d'insuffisance hépatique à qui l'on a administré une dose unique d'éliglustat à 84 mg.

b = Valeur représentant l'ASC (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps à partir du temps 0 jusqu'à l'infini) après une dose unique.



### *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 9 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.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Enfants** : La sécurité et l'efficacité de CERDELGA chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.
- **Personnes âgées** : 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- **Sexe** : 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.
- **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 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 14 ESSAIS CLINIQUES).

CERDELGA ne doit pas être utilisé chez les patients MUR du CYP2D6 ou les métaboliseurs indéterminés (voir 1 INDICATIONS).

- **Insuffisance hépatique** : Les effets de l'insuffisance hépatique légère et modérée ont été évalués lors d'une étude de phase 1 à dose unique. Après une dose unique de 84 mg, la  $C_{max}$  et l'ASC de l'éliglustat étaient 1,22 et 1,15 fois plus élevées chez les patients MR du CYP2D6 présentant une insuffisance hépatique légère, et 2,81 et 5,16 fois plus élevées chez les patients MR du CYP2D6 présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport à des patients MR du CYP2D6 en bonne santé. Après la prise répétée de doses de 84 mg deux fois par jour de CERDELGA, on prévoit que la  $C_{max}$  et l'ASC seront 2,38 et 2,85 fois plus élevées chez les patients MR du CYP2D6 présentant une insuffisance hépatique légère et 6,41 et 8,86 fois plus élevées chez les patients MR du CYP2D6 présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport à des patients MR du CYP2D6 en bonne santé.

L'exposition pharmacocinétique à l'équilibre n'a pas pu être prédite chez les patients MI et ML du CYP2D6 présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée en raison de données limitées ou inexistantes. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère n'a pas été étudié chez les sujets présentant un phénotype CYP2D6 quelconque (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 2 CONTRE-INDICATIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La posologie doit être ajustée chez les MR présentant une insuffisance hépatique légère. L'administration concomitante de CERDELGA et d'inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A peut être contre-indiquée ou peut commander un ajustement de la posologie, selon qu'il s'agit d'inhibiteurs faibles, modérés ou puissants du CYP2D6 ou du CYP3A (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 2 CONTRE-INDICATIONS, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

- **Insuffisance rénale** : L'effet de l'insuffisance rénale sévère a été évalué dans une étude de phase 1 à dose unique. Après l'administration d'une dose unique de 84 mg, la  $C_{max}$  et l'ASC de l'éliglustat ont diminué de 12 % et de 1 % respectivement chez les patients MR du CYP2D6 présentant une insuffisance rénale sévère, tandis qu'elles sont demeurées comparables aux données pharmacocinétiques observées chez les patients MR du CYP2D6 sains. Il n'existe pas de données, ou seulement des données limitées concernant les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) et chez les patients MI ou ML du CYP2D6 atteints d'insuffisance rénale sévère (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune instruction de manipulation particulière n'est nécessaire pour ce produit.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :

Tartrate d'éliglustat

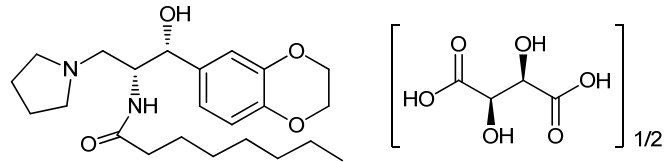
Nom chimique :

N-((1*R*,2*R*)-1-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)octanamide  
(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxysuccinate

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{23}H_{36}N_2O_4 + \frac{1}{2}(C_4H_6O_6)$  & 479,59

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Poudre cristalline blanche à blanchâtre qui est très soluble dans l'eau.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

Indication : Gaucher de type 1 (MG1)

**Tableau 12 - 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 <sup>®</sup> , 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 thrombocytopenie, 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 13**.

**Tableau 13 - 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 ( $\leq 20\text{MN}$ ,  $>20\text{MN}$ ), et la valeur de référence des paramètres.

\*\*Tous les patients sont passés au traitement par CERDELGA après le 9<sup>e</sup> mois

Pendant la période de long terme en mode ouvert avec CERDELGA (phase d'extension ENGAGE), les patients avec données complètes ayant continué à recevoir du CERDELGA ont montré des signes d'amélioration tout au long de la phase d'extension. Les résultats pour les critères suivants (changements par rapport aux valeurs initiales) après 18 mois, 30 mois et 4,5 années d'exposition au CERDELGA sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 14 – Résultats de l'étude ENGAGE obtenus après 18 mois, 30 mois et 4,5 ans**

Visite		Volume de la rate (MN) % de variation par rapport aux valeurs initiales	Taux d'hémoglobine (g/dL) Variation par rapport aux valeurs initiales	Volume hépatique (MN) % de variation par rapport aux valeurs initiales	Numération plaquettaire (mm <sup>3</sup> ) % de variation par rapport aux valeurs initiales
<b>18 mois</b>	N	38	39	38	39
	Moyenne	-46,50	1,1	-13,70	58,50
	DS	9,75	1,03	10,65	40,57
<b>30 mois</b>	N	32	35	32	35
	Moyenne	-54,20	1,4	-18,50	74,60
	DS	9,51	0,93	11,22	49,57
<b>4,5 ans</b>	N	13	12	13	12
	Moyenne	-65,50	1,4	-23,40	86,80
	DS	7,43	1,31	10,59	54,20

**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, et seize patients ont passé une évaluation du critère d'efficacité à 8 ans de traitement. Les améliorations observées au chapitre du volume des organes (rate et foie) et des paramètres hématologiques (numération plaquettaire et taux d'hémoglobine) se sont maintenues au cours de la période de traitement de 8 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 CEREZYME<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 CEREZYME<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 CEREZYME<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 4 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 CEREZYME<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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> sont restés dans les objectifs thérapeutiques pour la MG1.



**Tableau 15 - 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

\* Tous les patients sont passés au traitement par CERDELGA après le 12e mois

Pendant la période de traitement en mode ouvert à long terme par CERDELGA (phase d'extension ENCORE), 141 des 146 patients (dont 42 patients ayant reçu antérieurement un traitement enzymatique de remplacement et 99 patients ayant poursuivi le traitement par CERDELGA) ont fait l'objet d'une évaluation de la stabilité (critère composite des volumes du foie et de la rate, du taux d'hémoglobine et de la numération plaquettaire, tel que défini durant les 12 premiers mois de l'étude). Le pourcentage de patients avec données complètes atteignant le critère de stabilité composite était de 84,6 % (n = 115/136) après 2 ans, de 84,4 % (n = 92/109) après 3 ans et de 91,1 % (n = 41/45) après 4 ans. La majorité des patients pour lesquels on disposait de données ont fait preuve de stabilité pour ce qui est des paramètres individuels de la maladie (volume de la rate, volume du foie, taux d'hémoglobine et numération plaquettaire) pendant 4 ans.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

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.

### Cancérogénicité :

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.

### Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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).

#### **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.

#### **Pharmacologie d'innocuité :**

L'éliglustat 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 IC50 de 10,4 µg/mL, selon des concentrations nominales.

L'éliglustat 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 IC50 de 0,35 µg/mL et de 5,2 µg/mL, respectivement, selon les concentrations nominales.

Le dosage de l'éliglustat 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'éliglustat 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'éliglustat n'a eu aucun effet sur l'intervalle de PR. Cependant, avec une concentration de 50 et 80 mg/kg, l'éliglustat 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'éliglustat n'a eu aucun effet sur la durée du QRS. Cependant, l'éliglustat 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'éliglustat (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'éliglustat a également entraîné de manière concentration-dépendante une augmentation de l'intervalle PR (modification moyenne normalisée par rapport au composé véhicule : 14,6 ± 8,7 % et 24,7 ± 9,8 %, respectivement), de l'intervalle QTcF (modification moyenne normalisée par rapport au composé véhicule : 4,5 ± 2,9 % et 6,9 ± 4,9 %, respectivement) et de la durée du QRS (modification moyenne normalisée par rapport au composé véhicule : 4,3 ± 4,6 % et 13,3 ± 7,7 %, respectivement) à 5 min post-dose. Les niveaux plasmatiques d'éliglustat 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.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **CERDELGA**<sup>MC</sup>

#### Capsules d'éliglustat

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CERDELGA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CERDELGA**.

#### Pour quoi CERDELGA est-il utilisé?

CERDELGA est utilisé pour traiter les patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui:

- métabolise CERDELGA à une vitesse régulière (métaboliseurs extensifs ou MR).
- métabolise CERDELGA à une vitesse plus lente (métaboliseurs intermédiaires ou MI).
- métabolise CERDELGA à une vitesse très lente (métaboliseurs lents ou ML).

Votre professionnel de la santé effectuera un test pour s'assurer que CERDELGA vous convient. Ce test indiquera à votre professionnel de la santé à quelle vitesse votre corps métabolise (assimile) CERDELGA. Il déterminera également si et comment vous pouvez utiliser ce médicament.

#### Comment CERDELGA agit-il?

La maladie de Gaucher de type 1 est causée par l'absence de la quantité normale d'une enzyme appelée  $\beta$ -glucosidase acide. Cette enzyme agit en dégradant un lipide, ou matière grasse, dans l'organisme que l'on appelle glucosylcéramide. CERDELGA diminue la production d'un lipide appelé glucosylcéramide dans l'organisme. Cela aide les organes, comme le foie et la rate, à mieux fonctionner.

La maladie de Gaucher de type 1 est une maladie qui dure toute la vie. Vous devez continuer à prendre CERDELGA comme prescrit par votre professionnel de la santé.

#### Quels sont les ingrédients dans CERDELGA?

Ingrédients médicinaux : eliglustat (sous forme de 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, d'argent candurine fin, oxyde de fer jaune (E172), silicate d'aluminium potassique (E555) et hydroxyde d'ammonium 28 %.

#### CERDELGA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules de 84 mg

### Ne prenez pas CERDELGA si :

- êtes allergiques au tartrate d'éliglustat ou à l'un des autres ingrédients composant CERDELGA ou du contenant;
- êtes atteint de l'une des maladies génétiques rares suivantes, puisque CERDELGA contient du lactose comme ingrédient non médicinal :
  - intolérance au galactose;
  - carence en lactase de Lapp;
  - malabsorption du glucose et du galactose;
- êtes un **métaboliseur rapide ou intermédiaire** et
  - que vous prenez **des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6** en association avec **des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A** parce que l'emploi de ces types de médicaments altérera votre réponse à CERDELGA;
- êtes un **métaboliseur intermédiaire ou lent** et
  - que vous prenez **des inhibiteurs puissants** du CYP3A parce que l'emploi de ce type de médicaments altérera votre réponse à CERDELGA; ou
  - si vous avez des problèmes hépatiques (foie);
- êtes un **métaboliseur rapide** et que vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :
  - vous avez des problèmes hépatiques modérés ou graves; ou
  - vous avez des problèmes hépatiques légers et vous prenez **un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6**; ou
  - vous avez des problèmes hépatiques légers et vous **prenez un inhibiteur puissant du CYP3A**.

Voici des exemples **d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6** : paroxétine, fluoxétine, quinidine, bupropion ou terbinafine, duloxétine, moclobémide, mirabégon, cinacalcet et dronédarone.

Voici des exemples **d'inhibiteurs modérés du CYP3A** : cobicistat, indinavir, fluconazole, érythromycine, ciprofloxacine, diltiazem, vérapamil, aprépitant, atazanavir, darunavir, fosamprénavir, imatinib et cimétidine.

Voici des exemples **d'inhibiteurs puissants du CYP3A** : kétoconazole, clarithromycine, itraconazole, lopinavir, ritanovir, saquinavir, cobicistat, indinavir, télaprévir, tipranavir, posaconazole, voriconazole, conivaptan et bocéprévir.

### Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CERDELGA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- souffrez de problèmes cardiaques comme l'insuffisance cardiaque, les maladies cardiaques, antécédents de crise cardiaque;
- avez des antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans;
- avez des antécédents d'évanouissement;
- 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 excessives;
- 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.
- Si vous avez 65 ans ou plus.

**Bilans de santé et tests :** Vous aurez des visites régulières avec votre professionnel de la santé pendant votre traitement. Ces visites pourraient comprendre ce qui suit pour surveiller votre état de santé :

- un électrocardiogramme (ECG) pour surveiller la santé de votre rythme cardiaque.
- tests sanguins

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec CERDELGA :**

- des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (tels que le kétoconazole, le fluconazole, la terbinafine, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'amphotéricine B);
- des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (tels que la clarithromycine, l'érythromycine, la ciprofloxacine, la moxifloxacine, la levofloxacine, la télithromycine, le tacrolimus);
- des médicaments utilisés pour traiter le paludisme (tels que la quinine, la chloroquine);
- des médicaments utilisés 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 utilisés pour traiter l'hépatite C (le bocéprévir);
- des médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (tels que la rifampicine, l'isoniazide, la rifabutine);
- des médicaments utilisés pour traiter les convulsions (tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne);
- des médicaments utilisés 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 utilisés 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 utilisés pour traiter la vessie hyperactive (tel que le mirabégron);

- des médicaments utilisés pour prévenir les nausées et vomissements (tels que l'ondansétron, l'aprépitant);
- des médicaments utilisés pour traiter le cancer (tel que l'imatinib, le sunitinib, le nilotinib, le vandétanib, le vorinostat);
- des médicaments utilisés pour le traitement de problèmes respiratoires tel que l'asthme (tels que le salmétérol, le formotérol);
- les médicaments utilisés pour traiter de faibles niveaux de sodium dans le sang (tel que le conivaptan);
- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes de la glande parathyroïde (tel que le cinacalcet);
- les médicaments utilisés pour traiter la goutte (tel que la colchicine);
- les médicaments utilisés pour traiter la toux (tel que le dextrométhorphan);
- les médicaments utilisés pour prévenir les AVC (tel que le dabigatran);
- les médicaments utilisés pour traiter les niveaux élevés de cholestérol (tel que la pravastatine);
- les médicaments utilisés pour traiter la pneumonie causée par infection fongique (comme la pentamidine);
- 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).
- 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 laxatifs et des lavements;
- des doses élevées de corticostéroïdes utilisées pour traiter l'inflammation et réduire l'activité du système immunitaire;
- des opioïdes (tel que la méthadone);
- de la dompéridone, souvent utilisée pour augmenter la production de lait chez les femmes qui allaitent;
- des diurétiques ou « pilules d'eau »;
- pamplemousse : Ne consommez pas de pamplemousse ou du jus de pamplemousse, car cela peut augmenter le taux de CERDELGA dans votre sang.

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.

#### **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.
- 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 :**

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient, soit une ou deux capsules CERDELGA par jour. Il fondera sa décision d'après les autres médicaments que vous prenez et les résultats de vos tests sanguins qui le renseigneront sur :

- le type de métaboliseur que vous êtes (à quelle vitesse votre organisme dégrade CERDELGA) et
- la présence ou non de problèmes aux reins ou au foie.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CERDELGA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre 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.

**Dose oubliée :**

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 qui pourraient être associés à CERDELGA?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CERDELGA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- fatigue, sensations d'endormissement ou somnolence, manque d'énergie
- mal de tête
- étourdissements
- évanouissement
- nausées, diarrhée, gaz, indigestion, constipation, douleur d'estomac
- bouche sèche, difficulté à avaler
- tremblements
- douleur dans les os, la poitrine, les bras, les jambes ou le dos
- toux
- acné, marques cutanées
- infection fongique buccale
- altération du goût, de l'odorat, du toucher



- perte de poids ou perte osseuse
- confusion
- bouffées vasomotrices
- bourdonnement, bourdonnement, cliquetis ou sifflements dans les oreilles
- règles irrégulières

CERDELGA peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera quand cela est nécessaire et interprétera les résultats. Il vous dira si les résultats de vos tests sont anormaux et si vous avez besoin d'un traitement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est 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, sensation de tête légère, essoufflement			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

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

Conserver entre 20 °C et 25 °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.

**Pour en savoir davantage au sujet de CERDELGA :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [ww.sanofi.ca](http://ww.sanofi.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 17 avril 2024