

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cerdelga 21 mg, gélules

Cerdelga 84 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cerdelga 21 mg, gélule

Chaque gélule contient 21 mg d'éliglustat (sous forme de tartrate).

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 27 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Cerdelga 84 mg gélule

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

Excipient à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Cerdelga 21 mg, gélule

Gélule avec une tête de couleur blanc nacré opaque et un corps de couleur blanc nacré opaque comportant la mention « GZ04 » imprimée en noir sur la gélule. Gélule de « taille 4 » (dimensions 14 x 5 mm).

Cerdelga 84 mg, gélule

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

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

Population pédiatrique (de 6 à < 18 ans) pesant ≥ 15 kg

Cerdelga est indiqué chez les enfants atteints de la MG1 âgés de 6 ans et plus, ayant un poids corporel minimum de 15 kg, stables sous traitement enzymatique substitutif (TES) et qui sont des MLs, MIs ou MRs du CYP2D6.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Sélection des patients

Avant l'initiation du traitement par Cerdelga, les patients doivent être génotypés pour le CYP2D6 afin de déterminer leur statut métaboliseur du CYP2D6.

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

Posologie

Adultes

La dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour pour les MIs et les MRs du CYP2D6.

La dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat une fois par jour pour les MLs du CYP2D6.

Population pédiatrique (de 6 à < 18 ans) pesant ≥ 15 kg

Tableau 1 : Population pédiatrique (de 6 à < 18 ans) pesant ≥ 15 kg

Poids	MRs et MIs du CYP2D6	MLs du CYP2D6
≥ 50 kg	84 mg deux fois par jour	84 mg une fois par jour
25 à < 50 kg	84 mg deux fois par jour	42 mg une fois par jour
15 à < 25 kg	42 mg deux fois par jour	21 mg une fois par jour

Cerdelga doit être pris par voie orale chez les enfants capables d'avaler des gélules intactes.

Dose oubliée

Si une prise est oubliée, la prise suivante devra avoir lieu à l'heure habituelle ; la dose suivante ne doit pas être doublée.

Personnes âgées

Peu de données sont disponibles chez les personnes âgées traitées par éliglustat. Les données disponibles indiquent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Tableau 2 : Patients atteints d'insuffisance hépatique

Type de métaboliseur du CYP2D6	Insuffisance hépatique	Inhibiteurs	Ajustement posologique
MR	Légère (classe A de Child-Pugh)	Eliglustat seul	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire
	Modérée (classe B de Child-Pugh)	Eliglustat seul	Non recommandé (voir rubrique 5.2)
	Sévère (classe C de Child-Pugh)	Eliglustat seul	Contre-indiqué

Type de métaboliseur du CYP2D6	Insuffisance hépatique	Inhibiteurs	Ajustement posologique
		Eliglustat + tout inhibiteur du CYP	(voir rubriques 4.3 et 5.2)
	Légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh)	Eliglustat + inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6	Contre-indiqué (voir rubriques 4.3 et 5.2)
	Légère (classe A de Child-Pugh)	Eliglustat + inhibiteur faible du CYP2D6 ; ou inhibiteur puissant, modéré ou faible du CYP3A	Une dose quotidienne doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 5.2)
MI ou ML	Tout type	Non Applicable	Non recommandé (voir rubrique 5.2)

Patients atteints d'insuffisance rénale

Tableau 3 : Patients atteints d'insuffisance rénale

Type de métaboliseur du CYP2D6	Insuffisance rénale	Ajustement posologique
MR	Légère, modérée ou sévère	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2)
	Insuffisance rénale terminale (IRT)	Non recommandé (voir rubriques 4.4 et 5.2)
MI ou ML	Légère, modérée ou sévère, ou IRT	Non recommandé (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Population pédiatrique (< 6 ans) pesant < 15 kg

Les données de tolérance et d'efficacité de l'éliglustat sont limitées chez les enfants de moins de 6 ans. Il n'existe pas de données d'utilisation de l'éliglustat chez l'enfant pesant moins de 15 kg. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1.

Mode d'administration

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

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

Le fait de mélanger le contenu de la gélule (éliglustat en poudre) à des aliments ou des boissons n'a pas été étudié.

4.3 Contre-indications

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

Cerdelga est contre-indiqué chez les patients qui sont des MIs ou des MRs du CYP2D6 prenant de façon concomitante un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A et les patients qui sont des MLs du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A (voir rubrique 4.5).

Cerdelga est contre-indiqué chez les patients MRs du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique sévère ainsi que chez les patients MRs du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique légère ou

modérée et prenant un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients atteints de maladies cardiaques préexistantes

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique et utilisation concomitante avec d'autres médicaments

L'utilisation concomitante d'éliglustat et d'inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4 chez les MRs du CYP2D6 atteints d'insuffisance hépatique légère peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques d'éliglustat, avec des effets dont l'importance dépend de l'enzyme inhibée et du potentiel d'inhibition. Chez les MRs du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique légère et prenant un inhibiteur faible du CYP2D6 ou un inhibiteur puissant modéré ou faible du CYP3A, une dose de 84 mg d'éliglustat une fois par jour est recommandée (par exemple, si une dose de 84 mg d'éliglustat est prise deux fois par jour, il faut ajuster à 84 mg d'éliglustat une fois par jour) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance rénale

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

Surveillance de la réponse clinique

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

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

Lactose

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

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

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

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

Substances susceptibles d'augmenter l'exposition à l'éliglustat

Cerdelga est contre-indiqué chez les patients MIs ou MRs du CYP2D6 prenant de façon concomitante un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 et un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A ainsi que chez les MLs du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A (voir la rubrique 4.3).

L'administration d'éliglustat dans ces conditions entraîne une augmentation importante des concentrations plasmatiques d'éliglustat.

Inhibiteurs du CYP2D6 chez les MRs et MLs

Après l'administration répétée de doses de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour chez des non- MLs, l'administration concomitante de paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, à doses répétées de 30 mg une fois par jour a entraîné une augmentation de la C_{\max} et de l' AUC_{0-12} d'éliglustat de 7,3 et 8,9 fois, respectivement. Une dose de 84 mg d'éliglustat une fois par jour est recommandée chez les patients MIs et MRs prenant de manière concomitante un inhibiteur puissant du CYP2D6 (par ex. paroxétine, fluoxétine, quinidine, bupropion).

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

Inhibiteurs du CYP2D6 chez les MRs ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4.

Inhibiteurs du CYP2D6 chez les MRs ayant une insuffisance hépatique sévère.

Voir rubriques 4.2 et 4.3.

Inhibiteurs du CYP3A chez les MIs et MRs

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

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

Inhibiteurs du CYP3A chez les MRs ayant une insuffisance hépatique légère.

Voir rubriques 4.2 et 4.4.

Inhibiteurs du CYP3A chez les MRs ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Voir rubriques 4.2 et 4.3.

Inhibiteurs du CYP3A chez les MLs

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

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

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

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

Chez les MIs ou MRs

A une posologie de 84 mg d'élégilustat deux fois par jour chez des non MLs, il est attendu que l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6 avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A augmente la C_{\max} et l' ASC_{0-12} d'élégilustat de 17 et de 25 fois respectivement. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6 avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A est contre-indiquée chez les MIs et les MRs.

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

Substances susceptibles de diminuer l'exposition à l'élégilustat

Inducteurs puissants du CYP3A

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

Substances dont l'exposition est susceptible d'être augmentée par l'élégilustat

Substrats de la P-gp

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

Substrats du CYP2D6

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de l'élégilustat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou

indirects sur la reproduction (voir la rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cerdelga pendant la grossesse.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

Cerdelga peut affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez les patients présentant des étourdissements après son administration.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec l'éliglustat est la dyspepsie, rapporté chez environ 6 % des patients adultes des essais cliniques poolés, et chez 10,5 % (pour les deux cohortes) des patients pédiatriques de l'étude ELIKIDS. Globalement, le profil de tolérance d'éliglustat chez les patients pédiatriques observés dans le cadre du développement clinique était cohérent avec le profil de tolérance établi chez l'adulte.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par Classe de Système d'Organes et par catégorie de fréquence ([très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$)]). Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques à long terme chez au moins 4 patients sont présentés dans le Tableau 4. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 4 : Tableau des effets indésirables

Classe de Système d'Organes	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées*, vertiges*, dysgueusie
Affections cardiaques	Palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Irritation de la gorge, toux
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie, douleurs abdominales hautes*, diarrhée*, nausée, constipation, douleurs abdominales*, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale*, gastrite, dysphagie, vomissement*, bouche sèche, flatulences
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sécheresse cutanée, urticaire*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, extrémités douloureuses*, dorsalgie*
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Fatigue

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

Population pédiatrique

Dans la Cohorte 1 de l'étude pédiatrique ELIKIDS (éliglustat en monothérapie), les effets indésirables les plus fréquents ont été la dyspepsie (9,8 %) et la sécheresse cutanée (3,6 %). Dans la Cohorte 2 (traitement par l'association éliglustat/imiglucérase), les effets indésirables les plus fréquents ont été les céphalées, la dyspepsie, la gastrite et la fatigue (chacun étant ressenti par 16,7 % (1/6) des patients). Parmi les 57 patients inclus, 53 (93 %, 48/51 dans la Cohorte 1) ont présenté au moins un événement indésirable survenu au cours du traitement sans différence significative par groupe d'âge, sexe ou type de MG. Aucun patient n'a interrompu de façon définitive le traitement en raison d'un événement indésirable survenu au cours du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

À ce jour, la concentration plasmatique la plus élevée d'éliglustat a été observée dans une étude de phase I d'escalade de doses à dose unique menée chez des sujets sains, chez un sujet prenant une dose équivalente à environ 21 fois la dose recommandée pour les patients atteints de la MG1. Au moment où la concentration plasmatique était la plus élevée (59 fois plus élevée que dans les conditions thérapeutiques normales), le sujet a ressenti des vertiges marqués par un déséquilibre, une hypotension, une bradycardie, des nausées et des vomissements.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et tolérance

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

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

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

Tableau 5 : Variation des critères d'évaluation à 9 mois par rapport à l'inclusion (période d'analyse principale) chez des patients atteints de la MG1 naïfs de traitement recevant un traitement par éliglustat dans l'étude 02507

		Placebo* (n = 20) ^a	Eliglustat (n = 20) ^a	Différence (Eliglustat – Placebo) [IC à 95 %]	Valeur p ^b
Pourcentage de modification du volume de la rate, MN (%) (critère principal d'évaluation)		2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
Modification absolue du taux d'hémoglobine (critère d'évaluation secondaire)	(g/dL)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
	(mmol/L)	-0,34	0,43	0,76 [0,35-1,17]	
Pourcentage de modification du volume du foie, MN (%) (critère d'évaluation secondaire)		1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Modification en pourcentage de la numération plaquettaire (%) (critère d'évaluation secondaire)		-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001

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

^a Au début de l'étude, les volumes spléniques moyens étaient de 12,5 et 13,9 MN dans les groupes placebo et éliglustat, respectivement, et les volumes hépatiques moyens étaient de 1,4 MN pour les deux groupes. Les taux d'hémoglobine moyens étaient de 12,8 g/dL (7,954 mmol/L) et 12,1 g/dL (7,51 mmol/L), et les numérations plaquettaires de 78,5 et 75,1 x 10⁹/l, respectivement.

^b Les estimations et les valeurs p sont basées sur un modèle ANCOVA

*Après 9 mois, tous les patients ont été traités par éliglustat.

Pendant l'étude à long terme en ouvert évaluant le traitement par éliglustat (phase d'extension), les patients, dont les données étaient disponibles, qui ont continué à recevoir éliglustat ont présenté des améliorations ultérieures tout au long de la phase d'extension. Après 18 mois, 30 mois et 4,5 ans d'exposition à éliglustat, les résultats (par rapport au début de l'étude) sur les critères d'évaluation étaient les suivants : variation absolue du taux d'hémoglobine 1,1 g/dL (1,03) [0,68 mmol/L (0,64) ; n=39], 1,4 g/dL (0,93) [0,87 mmol/L (0,58); n=35] et 1,4 g/dL (1,31) [0,87 mmol/L (0,81); n=12], augmentation moyenne de la numération plaquettaire (mm³) 58,5 % (40,57) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35] et 86,8% (54,20%) [n=12], diminution moyenne du volume de la rate (MN) 46,5 (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32] et 65,6% (7,43%) [n=13] diminution moyenne du volume du foie (MN) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22%) [n=32], et 23,4% (10,59%) [n=13].

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

L'étude 304 était une étude multicentrique portant sur éliglustat, simple bras et en ouvert, menée chez 26 patients dont 19 ont terminé les 4 années de traitement. Parmi ces patients, 15 (79 %) ont reçu une dose augmentée à 84 mg d'éliglustat deux fois par jour, 4 patients (21 %) ont continué à recevoir 42 mg deux fois par jour.

Dans cette étude, 18 patients ont terminé les 8 années de traitement. Parmi ces 18 patients, la dose a été augmentée jusqu'à 127 mg deux fois par jour chez un patient (6%) ; 14 (78%) ont continué avec une dose de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour ; 3 patients (17%) ont continué de recevoir 42 mg deux fois par jour. Une évaluation des critères d'efficacité à 8 ans a été réalisée chez 16 patients.

Eliglustat a montré des améliorations prolongées du volume des organes et des paramètres hématologiques sur la période de traitement de 8 ans (voir le Tableau 6).

Tableau 6 : Variation des critères d'évaluation à 8 ans par rapport à l'inclusion dans l'étude 304

	N	Valeur de début d'étude (Moyenne)	Modification par rapport au début de l'étude (Moyenne)	Déviati on Standard
Volume de la rate (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Taux d'hémoglobine	16	(g/dL) 11,33	2,08	1,75
		(mmol/L) 7,04	1,29	1,09
Volume du foie (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Numération plaquettaire ($\times 10^9/L$)	16	67,53	109,8%	114,73

MN = multiples de la normale

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

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

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

Aucune différence cliniquement significative entre les groupes n'a été trouvée pour aucun des quatre paramètres individuels de la maladie (voir le Tableau 7).

Tableau 7 : Variations des critères d'évaluation à 12 mois par rapport à l'inclusion (période d'analyse principale) chez des patients atteints de la MG1 passant au traitement par éliglustat dans l'étude 02607

		Imiglucérase (N = 47)** Moyenne [IC à 95 %]	Eliglustat (N = 99) Moyenne [IC à 95 %]
Volume de la rate			
Pourcentage de patients dont le volume de la rate est stable ^a		100 %	95,8 %
Pourcentage de modification du volume de la rate, MN (%)*		-3,01 [-6,41, 0,40]	-6,17 [-9,54, -2,79]
Taux d'hémoglobine			
Pourcentage de patients présentant un taux d'hémoglobine stable ^a		100 %	94,9 %
Modification absolue du taux d'hémoglobine	(g/dL)	0,038 [-0,16, 0,23]	-0,21 [-0,35, -0,07]
	(mmol/L)	0,024 [-0,099, 0,14]	-0,13 [-0,22, -0,043]
Volume du foie			
Pourcentage de patients dont le volume du foie est stable ^a		93,6 %	96,0 %
Pourcentage de modification du volume du foie, MN (%)		3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [-0,15, 3,71]
Numération plaquettaire			
Pourcentage de patients présentant une numération plaquettaire stable ^a		100 %	92,9 %
Modification en pourcentage de la numération plaquettaire (%)		2,93 [-0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

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

* Exclut les patients ayant subi une splénectomie totale.

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

^a Critères de maintien de la stabilité basés sur les modifications à 12 mois par rapport au début de l'étude: diminution du taux d'hémoglobine $\leq 1,5$ g/dL (0,93 mmol/L), diminution de la numération plaquettaire ≤ 25 %, augmentation du volume du foie ≤ 20 % et augmentation du volume de la rate ≤ 25 %.

Nombre de patient total (N) = population per protocole

Au cours de l'étude à long terme en ouvert évaluant éliglustat (phase d'extension), le pourcentage de patients, dont les données étaient disponibles, remplissant le critère d'évaluation composite de stabilité était maintenu à 84,6 % (n=136) après 2 ans, à 84,4 % (n=109) après 3 ans et à 91,1 % (n=45) après 4 ans. La majorité des sorties de l'étude durant la phase d'extension était due à un passage au traitement commercial à partir de l'année 3. Les paramètres individuels de la maladie, à savoir le volume de la rate, le volume du foie, le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire, sont restés stables tout au long des 4 ans (voir tableau 8).

Tableau 8 : Variations des critères d'évaluation à 48 mois par rapport à 12 mois (période d'analyse principale) chez des patients atteints de la MG1 dans la phase d'extension du traitement par eliglustat de l'étude 02607.

		Année n°2		Année n°3		Année n°4	
		Imiglucérase /Eliglustat ^a Moyenne [95% IC]	Eliglustat ^b Moyenne [95% IC]	Imiglucérase /Eliglustat ^a Moyenne [95% IC]	Eliglustat ^b Moyenne [95% IC]	Imiglucérase /Eliglustat ^a Moyenne [95% IC]	Eliglustat ^b Moyenne [95% IC]
Patients au début de l'année (N)		51	101	46	98	42	96
Patients à la fin de l'année (N)		46	98	42	96	21	44
Patients dont les données sont disponibles (N)		39	97	16	93	3	42
Volume de la rate							
Patients dont le volume de la rate est stable (%)*		31/33 (93,9) [0,798, 0,993]	69/72 (95,8) [0,883, 0,991]	12/12 (100,0) [0,735, 1,000]	65/68 (95,6) [0,876, 0,991]	2/2 (100,0) [0,158, 1,000]	28/30 (93,3) [0,779, 0,992]
Variation du volume de la rate MN (%)*		-3,946[-8,80, 0,91]	-6,814[-10,61, -3,02]	-10,267[-20,12, -0,42]	-7,126[-11,70, -2,55]	-27,530[-89,28, 34,22]	-13,945[-20,61, -7,28]
Taux d'hémoglobine							
Patients présentant un taux d'hémoglobine stable (%)		38/39 (97,4) [0,865, 0,999]	95/97 (97,9) [0,927, 0,997]	16/16 (100,0) [0,794, 1,000]	90/93 (96,8) [0,909, 0,993]	3/3 (100,0) (0,292, 1,000]	42/42 (100,0) [0,916, 1,000]
Variation du taux d'hémoglobine par rapport à l'inclusion	(g/dL)	0,034[-0,31, 0,38]	-0,112[-0,26, 0,04]	0,363[-0,01, 0,74]	-0,103[-0,27, 0,07]	0,383[-1,62, 2,39]	0,290[0,06, 0,53]
	mmol/L	0,021[-0,19, 0,24]	-0,077[-0,16, 0,025]	0,23[-0,006, 0,46]	-0,064[-0,17, 0,043]	0,24 [-1,01, 1,48]	0,18 [0,0374 ; 0,33]
Volume du foie							
Patients dont le volume du foie est stable (%)		38/39 (97,4) (0,865, 0,999)	94/97 (96,9) (0,912, 0,994)	15/16 (93,8) [0,698, 0,998]	87/93 (93,5) (0,865, 0,976)	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	40/42 (95,2) [0,838, 0,994]
Variation du volume du foie MN (%) par rapport à l'inclusion		0,080[-3,02, 3,18]	2,486[0,50, 4,47]	-4,908[-11,53, 1,71]	3,018[0,52, 5,52]	-14,410[-61,25, 32,43]	-1,503[-5,27, 2,26]
Numération plaquettaire							
Patients présentant une numération plaquettaire stable (%)		33/39 (84,6) [0,695, 0,941]	92/97 (94,8) [0,884, 0,983]	13/16 (81,3) [0,544, 0,960]	87/93 (93,5) [0,865, 0,976]	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	40/42 (95,2) [0,838, 0,994]

Variation de la numération plaquettaire (%)	-0,363[-6,60, 5,88]	2,216[-1,31, 5,74]	0,719[-8,20, 9,63]	5,403[1,28, 9,52]	-0,163[-35,97, 35,64]	7,501[1,01, 13,99]
Critère composite de stabilité						
Patients stables avec éliglustat (%)	30/39 (76,9) [0,607, 0,889]	85/97 (87,6) [0,794, 0,934]	12/16 (75,0) [0,476, 0,927]	80/93 (86,0) [0,773, 0,923]	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	38/42 (90,5) [0,774, 0,973]

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

* Exclut les patients ayant subi une splénectomie totale

^a Imiglucérase/éliglustat – randomisation initiale : imiglucérase

^b Eliglustat – randomisation initiale : éliglustat

Données cliniques chez les MLs et MURs du CYP2D6

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

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

Effets sur la pathologie osseuse

Après 9 mois de traitement, dans l'étude 02507, l'infiltration de la moelle par les cellules de Gaucher, évaluée par le score total d'infiltration médullaire (score Bone Marrow Burden, (BMB) - évalué par IRM au niveau du rachis lombaire et du fémur) a diminué en moyenne de 1,1 point chez les patients traités par éliglustat (n=19) comparé à l'absence de modification chez les patients recevant le placebo (n=20). Cinq patients traités par éliglustat (26 %) ont obtenu une réduction d'au moins 2 points du score BMB.

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

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

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

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

Évaluation à l'électrocardiogramme

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

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

Personnes âgées

Un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus (n=10) a été inclus dans les essais cliniques. Aucune différence significative n'a été trouvée sur les profils d'efficacité et de sécurité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Population pédiatrique

Enfants (de 2 à moins de 18 ans)

L'étude EFC13738 (ELIKIDS) est une étude de phase 3, en ouvert, avec 2 cohortes, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique (PK) d'élégilustat seul (Cohorte 1) ou en association avec l'imiglucérase (Cohorte 2) chez des enfants âgés de 2 à moins de 18 ans atteints de la MG1 et de la MG3. La Cohorte 1 a inclus des patients atteints de MG1 et de MG3 qui ont reçu un TES pendant au moins 24 mois et qui avaient atteint des objectifs thérapeutiques prédéfinis en terme de taux d'hémoglobine (âgés de 2 à < 12 ans : $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l) ; pour les patients âgés de 12 à moins de 18 ans : $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l) pour les femmes et $\geq 12,0$ g/dl (7,452 mmol/l) pour les hommes), de numération plaquettaire ($\geq 100\,000/\text{mm}^3$), et de volume splénique (< 10,0 MN) et de volume hépatique (< 1,5 MN), et n'ayant pas de maladie pulmonaire liée à la maladie de Gaucher, maladie sévère des os, ou thrombocytopénie persistante. La Cohorte 2 a inclus des patients atteints de MG1 et de MG3 qui, malgré un traitement en cours par TES pendant au moins 36 mois, présentaient au moins une manifestation clinique sévère de la MG (par exemple, maladie pulmonaire, maladie osseuse symptomatique ou thrombocytopénie persistante).

51 patients ont été inclus dans la Cohorte 1 (n=46 atteints de MG1 et n=5 atteints de MG3) et 6 dans la Cohorte 2 (n=3 pour la MG1 et n=3 pour la MG3). Les patients ont reçu une dose en fonction de leur phénotype prédit de CPY2D6 (ML, MI, MR) et de leur catégorie de poids, avec une augmentation éventuelle de la dose due à une augmentation du poids corporel et à une diminution de l'exposition PK (basée sur les résultats des analyses PK individuelles et des sous-groupes). Aucun patient pesant moins de 15 kg au début de l'étude n'a été inclus dans l'étude. Pendant la période de 52 semaines, 28 patients (49,2 %) ont eu au moins une augmentation de dose.

Le profil de tolérance d'élégilustat observé dans cette étude est cohérent avec le profil de tolérance d'élégilustat chez l'adulte et aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié (voir rubrique 4.8).

Les principaux critères d'efficacité de la Cohorte 1 incluaient la variation du taux d'hémoglobine (g/dl), des plaquettes (%), du volume splénique (%) et du volume hépatique (%) entre les valeurs à l'inclusion et au bout de 52 semaines (période d'analyse principale). La majorité des patients de l'étude (96 %) traités par élégilustat en monothérapie ont maintenu leurs paramètres cliniques liés à la maladie de Gaucher (Tableau 9) dans les objectifs thérapeutiques prédéfinis à l'inclusion dans l'étude. Sur les trois patients âgés de moins de 6 ans traités par élégilustat en monothérapie, deux sont passés à imiglucérase. Sur 51 patients, 47 dans la Cohorte 1 ont été maintenus sous élégilustat en monothérapie pendant 52 semaines.

Quatre patients (n=2 atteints de MG1 et n=2 atteints de MG3) ont nécessité un passage à imiglucérase en raison d'une diminution des paramètres cliniques liés à la maladie de Gaucher. Sur les 4 patients, un (MG3) a interrompu l'étude et 3 ont initié un traitement de secours. De plus, un des 3 patients ayant initié un traitement de secours a arrêté l'étude pendant la période d'analyse principale (PAP).

Sur les cinq patients atteints de la MG3 traités par l'éliglustat en monothérapie, un a interrompu l'étude en raison de la COVID-19 et 2 patients ont été éligibles à un traitement de secours ; parmi les deux patients éligibles à un traitement de secours, un patient a interrompu l'étude et un patient a terminé la PAP sous traitement de secours comme indiqué ci-dessus. Les données d'efficacité d'éliglustat en monothérapie chez les enfants âgés de moins de 6 ans (n=3) et chez les patients atteints de MG3 (n=5) sont limitées ; aucune conclusion cliniquement significative ne peut être tirée.

Le principal critère d'efficacité pour les patients de la Cohorte 2 était le pourcentage de patients présentant une amélioration de la/des manifestation(s) sévère(s) permettant au patient d'être inclus dans la Cohorte 2 après 52 semaines de traitement. Concernant l'efficacité du traitement combiné, 4 patients sur 6 n'ont pas atteint le critère principal d'évaluation ; aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'utilisation du traitement combiné dans la population pédiatrique.

Tableau 9 Variations à 52 semaines par rapport à l'inclusion (période d'analyse principale) chez les patients atteints de MG sous éliglustat en monothérapie (Cohorte 1) dans l'étude EFC13738

Âge (années) [n]	Paramètres cliniques liés à la maladie de Gaucher	Moyenne (VM) à l'inclusion	Moyenne (VM) à la semaine 52	Variation moyenne (VM)
2 à < 6 [n = 3]	Taux d'hémoglobine (g/ dl) (mmol/l)	12,25 (0,76)	11,93 (0,60)	-0,32 g/dl (0,20)
		7,61 (0,47)	7,41 (0,37)	-0,25 mmol/l (0,01)
GD1 : n = 2	Nombre de plaquettes (x10 ⁹ /l)	261,50 (59,33)	229,33 (90,97)	-12,19 % (26,05)
GD3 : n = 1	Volume splénique (MN)	3,84 (1,37)	5,61 (2,56)	42,12 % (16,64)
	Volume hépatique (MN)	1,22 (0,27)	1,43 (0,02)	21,23 % (26,97)
6 à < 12 [n = 15]	Taux d'hémoglobine (g/ dl) (mmol/l)	13,70 (1,17)	13,21 (1,22)	-0,49 g/dl (1,17)
		8,51 (0,73)	8,2 (0,76)	-0,3 mmol/l (0,73)
GD1 : n = 14	Nombre de plaquettes (x10 ⁹ /l)	216,40 (51,80)	231,73 (71,62)	7,25 % (20,50)
GD3 : n = 1	Volume splénique (MN)	3,01 (0,86)	2,93 (0,82)	0,11 % (19,52)
	Volume hépatique (MN)	1,02 (0,20)	1,03 (0,16)	2,22 % (13,86)
12 à < 18 [n = 33]	Taux d'hémoglobine (g/ dl) (mmol/l)	13,75 (0,97)	13,37 (1,20)	-0,38 g/dl (1,01)
		8,54 (0,60)	8,3 (0,75)	-0,24 mmol/l (0,63)
GD1 : n = 30	Nombre de plaquettes (x10 ⁹ /l)	210,64 (49,73)	177,11 (50,92)	-14,36 % (20,67)
GD3 : n = 3	Volume splénique (MN)	3,48 (1,78)	3,41 (1,65)	1,79 % (26,11)
	Volume hépatique (MN)	0,93 (0,16)	0,92 (0,18)	-1,47 % (10,39)

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le délai moyen pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales est de 1,5 à 6 heures après administration, avec une faible biodisponibilité orale (< 5 %) due à un effet de premier passage significatif. L'éliglustat est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. La nourriture n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'éliglustat. Après l'administration répétée d'éliglustat 84 mg deux fois par jour chez les non MLs et une fois par jour chez les MLs, l'état d'équilibre est atteint en 4 jours, avec un ratio d'accumulation de maximum 3 fois.

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Caractéristiques dans les groupes spécifiques

Phénotype CYP2D6

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

Sexe, poids corporel, âge et origine ethnique

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

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques traités par des schémas posologiques par paliers de poids corporel (voir rubrique 4.2), les expositions à l'état d'équilibre (C_{\max} et AUC) étaient comparables et dans les limites observées chez les patients adultes.

Insuffisance hépatique

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

Après une administration répétée de doses de 84 mg deux fois par jour d'éliglustat, la C_{\max} et l'AUC₀₋₁₂ prédictives devraient être 2,4 et 2,9 fois plus élevée chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6

ayant une insuffisance hépatique légère et 6,4 et 8,9 fois plus élevées chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique modérée en comparaison aux métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 sains.

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

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

Insuffisance rénale

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

L'éliglustat n'était pas mutagène dans une batterie standard de tests de génotoxicité et ne montrait aucun potentiel carcinogène dans des études réglementaires portant sur la durée de vie chez la souris et le rat. Les expositions dans les études de carcinogénicité étaient environ 4 fois et 3 fois supérieures chez la souris et le rat, respectivement, à l'exposition plasmatique moyenne totale à l'éliglustat attendue chez l'homme, ou moins de 1 fois si l'on considérait l'exposition plasmatique de la fraction libre.

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

séminifère et une hypoplasie segmentaire des testicules ont été observées après une exposition correspondant à 10 fois l'exposition attendue chez l'homme basée sur l'ASC.

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Cellulose microcristalline (E460)
Lactose monohydraté
Hypromellose 15 mPa.S, 2910
Dibéhénate de glycérol

Enveloppe de la gélule :

Gélule de 21mg

Gélatine (E441)
Silicate d'aluminium potassique (E555)
Dioxyde de titane (E171)

Gélule de 84 mg

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

Encre d'impression :

Gommes laques
Oxyde de fer noir (E172)
Propylèneglycol (E1520)
Solution concentrée d'ammoniaque (E527)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Cerdelga 21 mg, gélule

2 ans

Cerdelga 84 mg, gélule

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PETG/COC.PETG/aluminium PCTFE

Cerdelga 21mg, gélule

Chaque plaquette thermoformée contient 14 gélules.

Chaque boîte contient 56 gélules.

Boîte de 56 gélules sous 4 plaquettes thermoformées de 14 gélules chacune.

Cerdelga 84 mg, gélule

Chaque plaquette contient 14 gélules.

Chaque boîte contient 14, 56 ou 196 gélules.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP, Amsterdam, Pays-Bas

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

Cerdelga 21 mg gélule

EU/1/14/974/004 56 gélules

Cerdelga 84 mg gélule

EU/1/14/974/001 56 gélules

EU/1/14/974/002 196 gélules

EU/1/14/974/003 14 gélules

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

Date de première autorisation : 19 janvier 2015

Date du dernier renouvellement : 16 décembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Cerdelga 21 mg, gélule

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
France

Cerdelga 84 mg, gélule

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

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

Le programme éducationnel vise à minimiser des problèmes de sécurité spécifiques.

Le Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque Etat-membre où Cerdelga est commercialisé, tous les professionnels de la santé pouvant prescrire CERDELGA ont accès à/reçoivent les documents pédagogiques destinés au médecin :

1. Documents pédagogiques destinés au médecin :

- Le Résumé des Caractéristiques du produit
- Guide destiné au prescripteur
- Carte patient

Le Guide destiné au prescripteur contient les messages clés suivants :

- Cerdelga est indiqué pour le traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1). Cerdelga est également indiqué chez les patients pédiatriques atteints de la MG1 âgés de 6 ans et plus et pesant au minimum 15 kg, stables sous traitement enzymatique substitutif (TES) et métaboliseurs lents du CYP2D6, métaboliseurs intermédiaires (IM) ou métaboliseurs rapides (EM).
- Avant l'initiation d'un traitement par Cerdelga, les patients doivent être génotypés pour le CYP2D6 afin de déterminer leur statut de métaboliseur du CYP2D6. Cerdelga est indiqué chez les patients métaboliseurs lents (MLs), métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6.
- Pour les patients adultes : la dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) et les métaboliseurs rapides (MRs). La dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat une fois par jour chez les métaboliseurs lents (MLs).
- Pour les enfants : le schéma posologique recommandé chez les MI, ML et MR du CYP2D6 est le suivant :

Poids	MR et MI du CYP2D6	CYP2D6 ML
≥ 50 kg	84 mg deux fois par jour	84 mg une fois par jour
25 à < 50 kg	84 mg deux fois par jour	42 mg une fois par jour
≥ 15 à < 25 kg	42 mg deux fois par jour	21 mg une fois par jour

- Les patients doivent être informés du fait que la consommation de pamplemousse ou de son jus doit être évitée.
- Eliglustat est contre-indiqué chez les patients métaboliseurs intermédiaires (MIs) du CYP2D6 ou métaboliseurs rapides (MRs) prenant de façon concomitante un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 et un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A. Eliglustat est aussi contre-indiqué chez les patients métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A. L'utilisation d'éliglustat dans ces conditions a pour conséquence une augmentation importante des concentrations plasmatiques d'éliglustat. Ceci peut entraîner un allongement léger des intervalles PR, QRS et QTc.
- L'utilisation d'éliglustat avec des inducteurs puissants du CYP3A diminue de manière importante l'exposition à l'éliglustat, ce qui peut en diminuer l'efficacité thérapeutique ; par conséquent, une administration concomitante n'est pas recommandée. L'utilisation concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP3A et de l'éliglustat n'est pas recommandée chez les MLs.

- Une dose quotidienne d'éliglustat doit être considérée lorsqu'un inhibiteur puissant du CYP2D6 est administré de façon concomitante chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) et rapides (MRs).
- Les inhibiteurs modérés du CYP2D6 doivent être administrés avec prudence chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) et chez les métaboliseurs rapides (MRs). Les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doivent être administrés avec prudence chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) et rapides (MRs). Les inhibiteurs faibles du CYP3A doivent être administrés avec prudence chez les métaboliseurs lents (MLs).
- Chez les métaboliseurs rapides (MRs) ayant une insuffisance hépatique sévère, Cerdelga est contre-indiqué. Chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée et prenant un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6, Cerdelga est contre-indiqué.
- Chez les métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 ayant une insuffisance hépatique légère et prenant un inhibiteur faible du CYP2D6 ou un inhibiteur puissant, modéré ou faible du CYP3A, une dose quotidienne d'éliglustat doit être envisagée.
- Chez les métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6, ayant une insuffisance hépatique quel qu'en soit le stade, Cerdelga n'est pas recommandé.

Le Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque Etat-membre où Cerdelga est commercialisé, tous les patients/soignants qui utiliseront Cerdelga ont accès au/reçoivent les documents d'information patient.

2. Documents d'information patient

- Notice d'information patient
- Carte patient

La Carte patient doit contenir les messages clés suivants :

Information pour les professionnels de santé :

- Ce patient utilise l'éliglustat (Cerdelga) pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1.
- Eliglustat ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec les médicaments pouvant avoir un effet sur les enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme de l'éliglustat. De plus, le statut hépatique ou rénal du patient peut avoir un impact sur le métabolisme de l'éliglustat.
- L'utilisation de l'éliglustat en même temps que des produits de ce type ou chez des patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale peut soit rendre l'éliglustat moins efficace, soit augmenter les taux sanguins d'éliglustat chez le patient.

Information pour le patient/pour l'aidant :

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

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

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

Description	Date
Afin d'évaluer la tolérance à long terme chez les patients traités par eliglustat, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mettre en place un sous-registre au registre international de la Maladie de Gaucher (ICGG) pour le recueil des données de sécurité selon un protocole validé.	3 ^{ème} trimestre 2025

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cerdelga 21 mg gélules
éliglustat

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Chaque gélule contient 21 mg d'éliglustat (sous forme de tartrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule.

56 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

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

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/974/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cerdelga 21 mg

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

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

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

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cerdelga 84 mg gélules
éliglustat

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule.

14 gélules
56 gélules
196 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cerdelga 84 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE POUR ÉTUI UNIQUE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cerdelga 84 mg gélules
éliglustat

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 gélules

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

Appuyez sur 1 tout en tirant sur 2.

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

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

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cerdelga 84 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cerdelga 21 mg gélules
éliglustat

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

Sanofi B.V.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cerdelga 84 mg gélules
éliglustat

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

Sanofi B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Cerdelga 21 mg gélules

Cerdelga 84 mg gélules

éliglustat

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

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

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

Que contient cette notice ?

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

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

Cerdelga contient la substance active éliglustat, il est utilisé pour le traitement à long terme des patients adultes et des enfants de 6 ans et plus pesant au moins 15 kg atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

Lorsqu'il est utilisé chez l'enfant, Cerdelga est destiné à ceux dont la maladie est contrôlée par un traitement enzymatique substitutif. Le médecin déterminera si Cerdelga est adapté pour vous ou votre enfant avant de le commencer, en effectuant un simple test de laboratoire.

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

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

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

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

Ne prenez jamais Cerdelga

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

Avertissements et précautions

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

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

Enfants et adolescents

Cerdelga ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans ou pesant moins de 15 kg.

Autres médicaments et Cerdelga

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cerdelga avec des aliments et boissons

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

Grossesse, allaitement et fertilité

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

La substance active dans ce médicament est excrétée en petites quantités dans le lait maternel chez l'animal. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement avec ce médicament. Informez votre médecin si vous allaitez.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Cerdelga peut affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez les patients présentant des étourdissements après administration.

Cerdelga contient du lactose

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

3. Comment prendre Cerdelga ?

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

Cerdelga est disponible en deux dosages différents. Les gélules contenant 84 mg d'éliglustat sont bleues-vertes et blanches et les gélules contenant 21 mg d'éliglustat sont blanches. Lorsque vous donnez ce médicament à votre enfant, assurez-vous qu'il prenne la bonne dose.

Cerdelga doit être pris par voie orale chez les enfants capables d'avaler des gélules intactes.

Les gélules de Cerdelga doivent être prises entières avec de l'eau à la même heure chaque jour. Il peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les patients prenant deux prises par jour doivent prendre une dose le matin et une dose le soir.

Ne pas ouvrir, écraser, dissoudre ou mâcher la gélule avant de l'avaler. Si vous ne pouvez pas avaler la gélule entière, prévenez votre médecin.

Le fait de mélanger le contenu de la gélule (éliglustat en poudre) avec des aliments ou des boissons n'a pas été étudié.

Dose recommandée pour les adultes :

Si vous êtes un métaboliseur intermédiaire ou un métaboliseur rapide :

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

Si vous êtes un métaboliseur lent :

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

Dose recommandée pour les enfants :

La quantité de médicament que votre enfant prend dépend de son poids et de la façon dont il métabolise le médicament. Le médecin déterminera cet effet avant de commencer le traitement.

Poids	Si votre enfant est un métaboliseur intermédiaire ou métaboliseur rapide	Si votre enfant est un métaboliseur lent
Au moins 50 kg	Une gélule de 84 mg (bleu-vert et blanc) deux fois par jour	Une gélule de 84 mg (bleu-vert et blanc) une fois par jour
25 kg à moins de 50 kg	Une gélule de 84 mg (bleu-vert et blanc) deux fois par jour	Deux gélules de 21 mg (blanches) une fois par jour
15 kg à moins de 25 kg	Deux gélules (blanches) de 21 mg deux fois par jour	Une gélule de 21 mg (blanche) une fois par jour

Continuez à prendre Cerdelga tous les jours selon les conseils de votre médecin.

Comment délivrer la gélule de 21 mg

Cassez la languette recouvrant la gélule avec le pouce ou l'index et poussez la gélule.

Comment retirer la plaquette thermoformée/le porte-étui de la boîte de 84 mg, gélule ?

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



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

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

Si vous oubliez de prendre Cerdelga

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

Si vous arrêtez de prendre Cerdelga

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

- Maux de tête
- Vertiges
- Altération du goût (dysgueusie)
- Palpitations
- Irritation de la gorge
- Toux
- Brûlures d'estomac (dyspepsie)
- Douleurs d'estomac (douleur abdominale haute)
- Diarrhée
- Envie de vomir (nausées)
- Constipation

- Douleurs abdominales
- Reflux acide (reflux gastro-œsophagien)
- Ballonnement (distension abdominale)
- Inflammation de l'estomac (gastrite)
- Difficulté à avaler (dysphagie)
- Vomissement
- Sécheresse de la bouche
- Gaz (Flatulences)
- Sécheresse de la peau
- Urticaire
- Douleurs articulaires (arthralgie)
- Douleur dans les bras, les jambes ou le dos
- Fatigue

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Cerdelga

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cerdelga

La substance active est l'éliglustat (sous forme de tartrate).

Cerdelga 21 mg, gélules

Chaque gélule contient 21 mg d'éliglustat.

Les autres composants sont :

- Dans la gélule : cellulose microcristalline (E460), lactose monohydraté (voir la rubrique 2 sous « Cerdelga contient du lactose »), hypromellose 15 mPa.S, 2910 et dibéhénate de glycérol.
- Dans l'enveloppe de la gélule : gélatine (E441), silicate alumino-potassique (E555), dioxyde de titane (E171)
- Dans l'encre d'impression : gommes laques, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520) et solution concentrée d'ammoniaque (E527).

Cerdelga 84 mg, gélules

Chaque gélule contient 84 mg d'éliglustat.

Les autres composants sont :

- Dans la gélule : cellulose microcristalline (E460), lactose monohydraté (voir la rubrique 2 sous « Cerdelga contient du lactose »), hypromellose et dibéhénate de glycérol.
- Dans l'enveloppe de la gélule : gélatine (E441), silicate alumino-potassique (E555), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172) et indigotine (E132).
- Dans l'encre d'impression : gommes laques, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520) et solution concentrée d'ammoniaque (E527).

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

Cerdelga 21 mg, gélule

Les gélules de Cerdelga 21mg se présentent sous forme de gélule avec une tête opaque blanc nacré et un corps de couleur blanc nacré opaque comportant la mention « GZ04 » imprimé en noir sur la capsule.

Boîte de 56 gélules sous 4 plaquettes thermoformées de 14 gélules chacune.

Cerdelga 84 mg, gélule

Les gélules de Cerdelga 84 mg se présentent sous forme de gélule avec une tête opaque bleu-vert nacré et un corps de couleur blanc nacré opaque comportant la mention « GZ02 » imprimée en noir sur la gélule.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Cerdelga 21 mg, gélule

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
France

Cerdelga 84 mg, gélule

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

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

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

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

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

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