

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

---

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

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cerdelga 84 mg, gélules

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

#### Excipient(s) à effet notoire:

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

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

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

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

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

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

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

#### Populations spéciales

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

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

#### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

Cerdelga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite.

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale*

Cerdelga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite.

#### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

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

#### *Population pédiatrique*

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

#### Mode d'administration

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

### **4.3 Contre-indications**

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

Patients qui sont des métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou des métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 prenant de façon concomitante un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A et les patients qui sont des métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A. L'administration de Cerdelga dans ces conditions entraîne une augmentation importante des concentrations plasmatiques d'éliglustat (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

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

#### Initiation du traitement : génotypage du CYP2D6

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

#### Interactions médicamenteuses

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

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

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

#### Patients atteints de maladies cardiaques préexistantes

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

#### 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 en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

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

#### *Inhibiteurs du CYP2D6*

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

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

jour doit être envisagée chez les patients MIs et MRs prenant de manière concomitante un inhibiteur puissant du CYP2D6 (par ex. paroxétine, fluoxétine, quinidine, bupropion).

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

#### *Inhibiteurs du CYP3A*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Inducteurs puissants du CYP3A*

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

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

### *Substrats de la P-gp*

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

### *Substrats du CYP2D6*

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

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

### Grossesse

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

### Allaitement

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

### Fertilité

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

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

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

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

La majorité des effets indésirables sont d'intensité légère et transitoires. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec Cerdelga est la diarrhée, chez environ 6 % des patients. Moins de 2 % des

patients recevant Cerdelga ont arrêté définitivement le traitement en raison d'un effet indésirable.

L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques était la syncope (0,76 %). Tous les événements étaient associés à des facteurs de prédisposition et semblaient être de nature vasovagale. Aucun de ces événements n'a entraîné de sortie d'étude.

#### Tableau des effets indésirables

Le profil global des effets indésirables associés à Cerdelga est basé sur les résultats groupés issus des périodes d'analyse primaire de deux études pivots et d'une étude à long terme de 4 ans, menée sur un total de 152 patients qui ont reçu de l'éliglustat pendant une durée médiane de 51,9 semaines (allant de 0,1 à 210,9 semaines) et étaient âgés de 16 à 69 ans.

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

**Tableau 1 : Liste des effets indésirables**

<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Céphalées*
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Nausées, diarrhée*, douleurs abdominales*, flatulence
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	Arthralgie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent	Fatigue

Un seuil de  $> 2\%$  a été appliqué

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9 Surdosage**

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

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

#### Mécanisme d'action

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

#### Effets pharmacodynamiques

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

#### Efficacité et tolérance

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	N	Valeur de début d'étude (Moyenne)	Modification par rapport au début de l'étude (Moyenne)	Déviations Standard



Volume de la rate (MN)	15	17,34	-67,9%	17,11
Taux d'hémoglobine (g/dL)	16	11,33	2,08	1,75
Volume du foie (MN)	15	1,60	-31,0%	13,51
Numération plaquettaire (x10 <sup>9</sup> /L)	16	67,53	109,8%	114,73

MN = multiples de la normale

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

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

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

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

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

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

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

\* Exclut les patients ayant subi une splénectomie totale.

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

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

Nombre de patient total (N) = population per protocole

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

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

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

Patients présentant une numération plaquettaire stable (%)	33/39 (84,6) [0,695, 0,941]	92/97 (94,8) [0,884, 0,983]	13/16 (81,3) [0,544, 0,960]	87/93 (93,5) [0,865, 0,976]	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	40/42 (95,2) [0,838, 0,994]
Variation de la numération plaquettaire (%)	-0,363[-6,60, 5,88]	2,216[-1,31, 5,74]	0,719[-8,20, 9,63]	5,403[1,28, 9,52]	-0,163[-35,97, 35,64]	7,501[1,01, 13,99]
<b>Critère composite de stabilité</b>						
Patients stables avec Cerdelga (%)	30/39 (76,9) [0,607, 0,889]	85/97 (87,6) [0,794, 0,934]	12/16 (75,0) [0,476, 0,927]	80/93 (86,0) [0,773, 0,923]	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	38/42 (90,5) [0,774, 0,973]

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

\* Exclut les patients ayant subi une splénectomie totale

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

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

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

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

#### Effets sur la pathologie osseuse

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

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

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

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

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

#### Évaluation à l'électrocardiogramme

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

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

### Population pédiatrique

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

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

### Distribution

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

### Biotransformation

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

### Élimination

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

## Caractéristiques dans les groupes spécifiques

### *Phénotype CYP2D6*

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

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

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

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

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

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule :

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Hypromellose  
Dibéhénate de glycérol

#### Enveloppe de la gélule :

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

#### Encre d'impression :

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

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquette en PETG/COC.PETG/aluminium PCTFE

Chaque plaquette contient 14 gélules.  
Chaque boîte contient 14, 56 ou 196 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

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

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

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

EU/1/14/974/001

CIP : 34009 300 087 8 2

Boîte de 56 gélules

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 19 janvier 2015

## 10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière

## 11. CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE

Agréé aux collectivités.

Inscrit sur la liste des médicaments rétrocédables.

Prix de cession : 18 883,20 €HT / 19 301,75 €TTC / CTJ : 344,70 €TTC (1 gélule par jour) ;  
689,34 €TTC (2 gélules par jour)

## 12. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Mai 2017/V1

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

### **GENZYME S.A.S.**

33-35 boulevard de la Paix

78105 Saint-Germain-en-Laye Cedex

Pharmacovigilance : 0 800 801 052 (service & appel gratuits)

Information médicale et pharmaceutique : 0 800 100 499 (service & appel gratuits)

*Genzyme et ses collaborateurs s'engagent :*

- à respecter la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et le référentiel de certification, notamment l'interdiction de procurer des avantages et de remettre des échantillons.
- à connaître et respecter les règles d'organisation des rencontres édictées par le professionnel de santé.

*Nous sommes à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie formalisées par Genzyme et à répondre à vos questions.*

*Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative aux pratiques et à la qualité de notre activité d'information promotionnelle en vous adressant à notre Pharmacien Responsable à l'adresse e-mail [France.qualite@genzyme.com](mailto:France.qualite@genzyme.com).*

*Dans le cadre de notre activité d'information promotionnelle, nous sommes amenés à recueillir et traiter informatiquement des données à caractère personnel. Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données vous concernant en vous adressant à notre Pharmacien Responsable à l'adresse e-mail [France.qualite@genzyme.com](mailto:France.qualite@genzyme.com).*