

# GUIDE DU PRESCRIPTEUR

Ce document s'inscrit dans le cadre  
du Plan de Gestion de Risques de CERDELGA®

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM



Version 3 - Novembre 2020

CERDELGA® est indiqué pour le traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1, qui sont métaboliseurs lents (MLs), métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6. **Il n'est pas destiné à être utilisé** chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 2 ou de type 3 (MG2 ou MG3).

Ce guide a été élaboré dans le cadre du plan de minimisation du risque de CERDELGA® et il est destiné aux médecins qui initient et/ou supervisent un traitement par CERDELGA®. Il a pour objectif de minimiser les risques notamment liés aux interactions médicamenteuses de CERDELGA® et de rappeler aux médecins les actions appropriées à mener lors de l'initiation et le suivi du traitement.

En effet, 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.

Ainsi, 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. 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.

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

En conséquence, 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. En effet, CERDELGA® ne doit pas être utilisé chez les patients qui sont des métaboliseurs ultra-rapides (MURs) ou des métaboliseurs indéterminés du CYP2D6.

**Ainsi, veuillez respecter la checklist suivante qui contient les éléments suivants :**

- 1. Détermination du profil métaboliseur du Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)**
- 2. Liste des actions à mener avant et après l'initiation du traitement**
- 3. Informations sur la déclaration des effets indésirables suspectés**

De plus, dans le cadre du plan de minimisation du risque de CERDELGA® **une Carte d'alerte patient** a été créée. Vous devez la remettre aux patients qui commencent un traitement par CERDELGA®. Cette carte est un outil de liaison qui permet d'informer les professionnels de santé qui suivent des patients traités par CERDELGA® au sujet des interactions médicamenteuses à prendre en compte avant de prescrire ou de délivrer d'autres médicaments, y compris des produits de phytothérapie.

Il convient de demander au patient (ou à l'aidant le cas échéant) de garder en permanence cette carte sur lui et de la montrer à tout professionnel de santé susceptible de lui prescrire ou de lui délivrer d'autres médicaments. Elle contient en outre des informations qui rappellent au patient les risques de l'automédication et de la consommation de produits à base de pamplemousse. Vous devez compléter la carte notamment le statut de métaboliseur du patient. Un exemple de cette carte est joint en Annexe 1.

Si nécessaire, ces cartes sont disponibles sur demande auprès de votre responsable régional ou bien sur demande auprès de Sanofi Proximité au :

0 805 460 000

Service & appel  
gratuits

Pour plus d'informations concernant CERDELGA®, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>. ou sur le site de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu/> ou contacter le service d'Information Médicale de Sanofi :

France Métropolitaine

0 800 394 000

Service & appel  
gratuits

DOM TOM

0 800 626 626

Service & appel  
gratuits

## 1. DÉTERMINATION DU PROFIL MÉTABOLISEUR DU CYTOCHROME P450 2D6

CERDELGA® ne doit être utilisé que chez les patients présentant un phénotype (prédit sur la base du génotypage) de métaboliseur lent, de métaboliseur intermédiaire ou de métaboliseur rapide du CYP2D6. Il est obligatoire de déterminer le phénotype CYP2D6 du patient avant d'initier le traitement par CERDELGA®.

Le génotypage permettant de déterminer le phénotype CYP2D6 du patient doit être réalisé par un laboratoire habilité et doit permettre de détecter un ensemble spécifique d'allèles du CYP2D6 avec une précision, une sensibilité et une spécificité adéquates.

Pour plus d'informations sur les laboratoires habilités, vous pouvez contacter le service d'Information Médicale de Sanofi :

France Métropolitaine

0 800 394 000

Service & appel  
gratuits

DOM TOM

0 800 626 626

Service & appel  
gratuits

## 2. LISTE DES ACTIONS DU PRESCRIPTEUR

### 1. Avant l'initiation du traitement, il convient de vérifier si le patient est éligible au traitement par CERDELGA®.

Trois étapes doivent être complétées afin de confirmer l'éligibilité du patient au traitement par CERDELGA® :

<b>ETAPE 1</b>	Le patient doit être un adulte atteint de la maladie de Gaucher type 1.			
<b>ETAPE 2</b>	Le patient doit être métaboliseur lent (MLs), intermédiaire (MIs) ou rapide (MRs) du CYP2D6.			
<b>ETAPE 3</b>	Selon le phénotype CYP2D6 du patient défini à l'étape 2, les situations suivantes doivent être prises en compte, selon l'utilisation de médicaments concomitants, ainsi que du statut hépatique et rénal du patient. Pour plus d'informations, veuillez-vous référer au résumé des caractéristiques du produit :			
	<b>Phénotype CYP2D6</b>	<b>Métaboliseur Rapide (MR)</b>	<b>Métaboliseur Intermédiaire (MI)</b>	<b>Métaboliseur Lent (ML)</b>
	Posologie usuelle	84 mg 2 fois par jour	84 mg 2 fois par jour	84 mg 1 fois par jour
	<b>L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 et / ou du CYP3A augmente les concentrations plasmatiques d'éliglustat:</b>			
	Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6 + inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A	<b>Contre-indiqué</b>	<b>Contre-indiqué</b>	Voir ci-dessous pour les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A
	Inhibiteurs puissants du CYP2D6	84 mg une fois par jour	84 mg une fois par jour	84 mg une fois par jour
	Inhibiteurs modérés du CYP2D6	84 mg 2 fois par jour, <b>avec précaution</b>	84 mg 2 fois par jour, <b>avec précaution</b>	84 mg une fois par jour
	Inhibiteurs puissants du CYP3A	84 mg 2 fois par jour, <b>avec précaution</b>	84 mg 2 fois par jour, <b>avec précaution</b>	<b>Contre-indiqué</b>
	Inhibiteurs modérés du CYP3A	84 mg 2 fois par jour, <b>avec précaution</b>	84 mg 2 fois par jour, <b>avec précaution</b>	<b>Non recommandé</b>
	Inhibiteurs faibles du CYP3A	84 mg 2 fois par jour	84 mg 2 fois par jour	84 mg une fois par jour, <b>avec précaution</b>
	Les produits à base de pampleousse entrent dans la catégorie des inhibiteurs puissants du CYP3A et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'éliglustat. <b>La consommation de pampleousse ou de son jus doit être évitée.</b>			
	<b>L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A diminue les concentrations plasmatiques d'éliglustat :</b>			
	Inducteurs puissants du CYP3A	<b>Non recommandé</b>	<b>Non recommandé</b>	<b>Non recommandé</b>
	<b>Utilisation concomitante de substances dont l'exposition est susceptible d'être augmentée par éliglustat :</b>			
	Substrats de la P-gp	L'utilisation de doses plus faibles pour les substances qui sont des substrats de la P-gp peut être nécessaire.		
	Substrats du CYP2D6	L'utilisation de doses plus faibles pour les médicaments qui sont des substrats du CYP2D6 peut être nécessaire.		

Phénotype CYP2D6	Métaboliseur Rapide (MR)	Métaboliseur Intermédiaire (MI)	Métaboliseur Lent (ML)
Patients atteints d'insuffisance hépatique	(MR)	(MI)	(ML)
Insuffisance hépatique légère	84 mg 2 fois par jour	Non recommandé	Non recommandé
Insuffisance hépatique légère ET utilisation d'un inhibiteur faible du CYP2D6 OU de tout inhibiteur du CYP3A	84 mg 1 fois par jour	Non recommandé	Non recommandé
Insuffisance hépatique légère ET utilisation d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6	Contre-indiqué	Non recommandé	Non recommandé
Insuffisance hépatique modérée	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé
Insuffisance hépatique modérée ET utilisation d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6	Contre-indiqué	Non recommandé	Non recommandé
Insuffisance hépatique sévère	Contre-indiqué	Non recommandé	Non recommandé
Patients atteints d'insuffisance rénale	(MR)	(MI)	(ML)
Insuffisance rénale légère, modérée ou sévère	84 mg 2 fois par jour	Non recommandé	Non recommandé
Insuffisance rénale terminale (IRT)	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé

## 2. Information du patient

- Vous avez informé le patient des interactions médicamenteuses pouvant se produire avec CERDELGA® et de l'importance d'informer tout professionnel de santé des médicaments et des traitements en cours.
- Vous avez informé le patient des risques de l'automédication et de la consommation de produits à base de pamplemousse.
- Vous avez fourni au patient la **Carte d'alerte patient** et vous lui avez indiqué comment l'utiliser (c'est-à-dire que vous lui avez expliqué l'importance de montrer cette carte à tous les professionnels de santé impliqués dans sa prise en charge).

### 3. Situations médicales du patient

- Interrogez-le sur d'éventuelles modifications de ses antécédents médicaux ou sur les éventuels nouveaux médicaments pris depuis la visite précédente (y compris les médicaments en vente libre ou les produits de phytothérapie) et sur sa consommation de produits à base de pamplemousse.
- Vérifiez les éventuels effets indésirables suspectés.

### 4. Information du patient

- Vérifiez l'utilisation appropriée de la **Carte d'alerte patient**.
- Rappelez au patient les risques de l'automédication et de la consommation de produits à base de pamplemousse.

---

## 3. DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <http://www.signalement-sante.gouv.fr>.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Par ailleurs, vous pouvez également contacter notre service d'Information Médicale et Scientifique :

France Métropolitaine

**0 800 394 000** Service & appel gratuits

DOM TOM

**0 800 626 626** Service & appel gratuits

## 4. ANNEXE DU GUIDE

### Annexe 1 : Carte d'alerte patient

### Annexe 1 : Carte d'alerte patient

<p><b>CARTE D'ALERTE PATIENT</b> <b>Informations pour le patient</b> <b>Diffusé sous l'autorité de l'ANSM</b></p> <p>Veillez conserver cette carte sur vous en permanence et la montrer à tous les professionnels de santé que vous consultez afin de les informer que vous êtes actuellement traité par Cerdelga®.</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Consultez toujours le médecin qui vous a prescrit Cerdelga avant de commencer à utiliser un autre médicament délivré sur ordonnance, un médicament en vente libre ou un produit de phytothérapie.</li><li><input type="checkbox"/> Ne consommez pas de produits contenant du pamplemousse.</li></ul> <p>Pour plus d'informations sur Cerdelga, consultez la notice dans la boîte de votre médicament ou sur la base de données publique des médicaments : <a href="http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr">http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr</a></p> <p style="text-align: right;">70000030946 – 11/2020</p>	<p>▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.</p> <p>Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.</p> <p>Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <a href="http://www.signalement-sante.gouv.fr">www.signalement-sante.gouv.fr</a>.</p> <p>Pour plus d'information, consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <a href="http://ansm.sante.fr">http://ansm.sante.fr</a>.</p> <p>En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.</p>
<p>Nom du patient : .....</p> <p>Date d'initiation de CERDELGA® : .....</p> <p>Profil métaboliseur du CYP2D6 : .....</p> <p>Nom du médecin : .....</p> <p>Tél. du médecin : .....</p> <p style="text-align: right;"><b>SANOFI GENZYME</b> </p> <p style="text-align: right;">Version 3 - Novembre 2020</p>	<p><b>Informations pour les professionnels de santé</b></p> <p>Ce patient utilise l'éliglustat (Cerdelga®) pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1.</p> <p>Cerdelga® est indiqué pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui sont métaboliseurs lents (MLs), métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du cytochrome 2D6 (CYP2D6).</p> <p><b>Attention aux Interactions médicamenteuses :</b> L'éliglustat ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec les médicaments pouvant avoir un effet sur les enzymes hépatiques impliquées dans son métabolisme (CYP2D6 et CYP3A). De plus, le statut hépatique ou rénal du patient peut avoir un impact sur le métabolisme de l'éliglustat.</p> <p>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.</p>

