

<b>Mentions légales</b>
-------------------------

**ZAVESCA® 100 mg, gélules  
(miglustat)**

**1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zavesca 100 mg, gélules

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 100 mg de miglustat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

Les gélules de Zavesca sont blanches et portent la référence “OGT 918” imprimée en noir sur la coiffe et le nombre “100” imprimé en noir sur le corps de la gélule.

**4. DONNEES CLINIQUES**

**4.1 Indications thérapeutiques**

Zavesca est indiqué pour le traitement par voie orale des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée. Zavesca ne doit être utilisé que pour le traitement des patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Zavesca est indiqué pour le traitement des manifestations neurologiques progressives des patients adultes et des enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C (voir rubriques 4.4 et 5.1).

**4.2 Posologie et mode d'administration**

La thérapie doit être suivie par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Gaucher ou de la maladie de Niemann-Pick type C, selon le cas.

Posologie

*Posologie dans la maladie de Gaucher de type 1*

*Adultes*

La dose initiale recommandée pour le traitement des patients adultes souffrant de la maladie de Gaucher de type I est d'une gélule de 100 mg trois fois par jour.

Il est parfois nécessaire de réduire provisoirement la dose à une gélule de 100 mg une ou deux fois par jour chez certains patients chez qui survient une diarrhée.

#### *Population pédiatrique*

L'efficacité de Zavesca chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans atteints de la maladie de Gaucher de type 1 n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.

#### Posologie dans la maladie de Niemann –Pick type C.

##### *Adultes*

La posologie recommandée pour le traitement des patients adultes atteints de maladie de Niemann-Pick type C est de 200 mg trois fois par jour.

##### *Population pédiatrique*

La posologie recommandée pour le traitement des patients adolescents (âgés de 12 ans et plus) souffrant de maladie de Niemann-Pick type C est de 200 mg trois fois par jour.

La posologie chez les patients âgés de moins de 12 ans doit être adaptée en fonction de la surface corporelle comme illustré ci-dessous :

<u>Surface corporelle (m<sup>2</sup>)</u>	<u>Posologie recommandée</u>
>1,25	200 mg trois fois par jour
>0,88-1,25	200 mg deux fois par jour
>0,73-0,88	100 mg trois fois par jour
>0,47-0,73	100 mg deux fois par jour
≤ 0,47	100 mg une fois par jour

Il est parfois nécessaire de réduire provisoirement la posologie chez certains patients chez qui survient une diarrhée.

Le bénéfice d'un traitement par Zavesca pour le patient doit être évalué sur une base régulière (voir rubrique 4.4).

L'expérience de l'utilisation de Zavesca chez les enfants de moins de 4 ans atteints de maladie de Niemann-Pick type C est limitée.

#### *Populations à risque*

##### *Sujets âgés*

Il n'y a pas d'expérience avec l'utilisation de Zavesca chez les patients de plus de 70 ans.

#### Insuffisance rénale

Les données pharmacocinétiques montrent une augmentation de l'exposition systémique au miglustat chez les insuffisants rénaux. Chez les patients dont la clairance de la créatinine ajustée est comprise entre 50 et 70 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, l'administration de Zavesca doit être initiée à la dose de 100 mg deux fois par jour chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et à la dose de 200 mg deux fois par jour (ajustée à la surface corporelle chez les patients âgés de moins de 12 ans) chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C.

Chez les patients avec clairance de la créatinine ajustée comprise entre 30 et 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, l'administration de Zavesca doit être initiée à la dose d'une gélule de 100 mg par jour chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et à la dose de 100 mg deux fois par jour (adaptée en fonction de la surface corporelle chez les patients âgés de moins de 12 ans) chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C. Son utilisation est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ; voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Insuffisance hépatique

Zavesca n'a pas été évalué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

#### Mode d'administration

Zavesca peut être pris avec ou sans nourriture.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

#### Tremblement

Environ 37 % des patients dans les essais cliniques dans la maladie de Gaucher de type 1 et 58% des patients dans un essai clinique dans la maladie de Niemann-Pick de type C ont rapporté des tremblements sous traitement. Dans la maladie de Gaucher de type 1, ces tremblements ont été décrits comme un tremblement physiologique exagéré des mains. Les tremblements commençaient généralement au cours du premier mois du traitement et, dans de nombreux cas, étaient résolus après un à trois mois de traitement continu. La diminution de la dose peut généralement améliorer les tremblements en quelques jours, mais il est parfois nécessaire d'arrêter le traitement.

#### Troubles gastro-intestinaux

Des troubles gastro-intestinaux, principalement des diarrhées, ont été observés chez plus de 80% des patients au début du traitement ou de manière intermittente au cours du traitement (voir rubrique 4.8). Le mécanisme est le plus probablement une inhibition des disaccharidases intestinales telles que la sucrase isomaltase dans le tractus gastro-intestinal conduisant à réduire l'absorption des disaccharides alimentaires. Dans la pratique clinique, il a été observé que les manifestations gastro-intestinales induites par le miglustat répondaient à une modification du régime alimentaire individualisé (par exemple réduction de la consommation de saccharose, lactose et autres hydrates de carbone), à la prise de Zavesca entre les repas et/ou à un médicament anti-diarrhéique tel que le lopéramide. Chez certains patients, une réduction temporaire de la posologie peut être nécessaire. Les patients souffrant de diarrhée chronique ou d'autres troubles gastro-intestinaux persistants qui ne répondent pas à ces mesures doivent être examinés selon la pratique médicale. Zavesca n'a pas été évalué chez les patients avec des antécédents de pathologie gastro-intestinale significative, y compris les pathologies inflammatoires intestinales.

#### Effets sur la spermatogénèse

Une méthode de contraception fiable doit être maintenue chez les patients de sexe masculin pendant le traitement par Zavesca et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Le traitement par Zavesca devra être arrêté et une contraception fiable devra être maintenue pendant 3 mois avant de planifier une grossesse (voir rubriques 4.6 et 5.3). Des études chez le rat ont montré un effet délétère du miglustat

sur la spermatogénèse et les caractéristiques du sperme, ainsi qu'une diminution de la fertilité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

### Populations à risque

En raison de l'expérience limitée chez ces patients, Zavesca doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Il y a une relation étroite entre la fonction rénale et la clairance du miglustat et l'exposition au miglustat est considérablement accrue chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). A ce jour, l'expérience clinique chez ces patients est trop limitée pour permettre des recommandations posologiques spécifiques. L'utilisation de Zavesca est déconseillée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Maladie de Gaucher de type 1

Bien qu'aucune comparaison directe avec la thérapie de remplacement enzymatique (TRE) n'ait été réalisée chez les patients naïfs atteints de la maladie de Gaucher de type 1, il n'y a aucune preuve que Zavesca apporte un bénéfice en termes d'efficacité ou de sécurité par rapport à la TRE. La TRE est le traitement de référence des patients qui doivent être traités pour une maladie de Gaucher de type 1 (voir rubrique 5.1). L'efficacité et la sécurité de Zavesca n'ont pas été spécifiquement évaluées chez les patients souffrant d'une forme sévère de la maladie de Gaucher.

Il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations en vitamine B<sub>12</sub> en raison de la grande prévalence des déficits en vitamine B<sub>12</sub> chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

Des cas de neuropathies périphériques ont été rapportés chez des patients traités par Zavesca, accompagnées ou non d'une carence en vitamine B<sub>12</sub> ou d'une gammopathie monoclonale. Chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1, les neuropathies périphériques semblent être plus fréquentes que dans la population générale. Un bilan neurologique doit être pratiqué chez tous les patients à l'initiation du traitement puis de façon répétée.

Chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1, la surveillance de la numération plaquettaire est recommandée. Des réductions légères de la numération plaquettaire non associées à des saignements ont été observées chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 pour lesquels un traitement par Zavesca a été substitué à un traitement par TRE.

### Maladie de Niemann-Pick type C

Le bénéfice d'un traitement par Zavesca dans les manifestations neurologiques des patients atteints de maladie de Niemann-Pick type C doit être évalué sur une base régulière, par exemple tous les 6 mois ; la poursuite du traitement doit être ré-évaluée après au moins 1 an de traitement par Zavesca.

Des réductions légères de la numération des plaquettes non associées à des saignements ont été observées chez certains patients atteints de maladie de Niemann-Pick type C traités par Zavesca. Parmi les patients inclus dans l'essai clinique, 40 à 50% avaient une numération des plaquettes inférieure à la limite basse de la normale à l'entrée dans l'essai. La surveillance de la numération plaquettaire est recommandée chez ces patients.

### Population pédiatrique

Une diminution de la croissance a été rapportée chez certains enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C en début de traitement par le miglustat. La diminution de prise de poids initiale peut-être accompagnée ou suivie d'une diminution de gain de taille. La croissance doit être surveillée chez les

enfants et les adolescents pendant le traitement par Zavesca ; le rapport bénéfice/risque doit être ré-évalué sur une base individuelle pour la poursuite du traitement.

#### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Des données limitées semblent indiquer que la co-administration de Zavesca et de l'imiglucérase en remplacement enzymatique, chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1, peut entraîner une réduction de l'exposition au miglustat (des réductions d'environ 22% de la  $C_{max}$  et de 14% de l'ASC ont été observées dans un essai de petite taille en groupes parallèles). Cette étude indiquait également que Zavesca n'a pas ou peu d'effet sur la pharmacocinétique de l'imiglucérase.

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

#### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du miglustat chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité maternelle et embryo-foetale, dont une diminution de la survie embryo-foetale (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le miglustat traverse le placenta et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

#### Allaitement

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, Zavesca ne doit pas être pris chez les femmes qui allaitent.

#### Fertilité

Des études chez le rat ont montré que le miglustat modifiait les caractéristiques du sperme (motilité et morphologie) réduisant ainsi la fertilité (voir rubriques 4.4 et 5.3).

#### Contraception masculine et féminine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives appropriées. Des méthodes de contraception fiables doivent être maintenues chez les patients de sexe masculin pendant le traitement par Zavesca et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. (voir rubriques 4.4 et 5.3)

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

Zavesca n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses ont été rapportées comme étant l'un des effets indésirables fréquents ; les patients souffrant de sensations vertigineuses ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les événements indésirables les plus fréquents, rapportés dans les essais cliniques avec Zavesca étaient la diarrhée, la flatulence, les douleurs abdominales, la perte de poids et les tremblements (voir rubrique 4.4). L'événement indésirable grave le plus fréquent rapporté dans les essais cliniques avec Zavesca était la neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4).

Dans 11 essais cliniques, 247 patients ont été traités pour différentes indications par Zavesca à des posologies de 50 à 200 mg 3 fois par jour pendant une durée moyenne de 2,1 ans. Parmi ces patients, 132 présentaient la maladie de Gaucher de type 1, et 40 avaient une maladie de Niemann-Pick type C. Les événements indésirables étaient, en général, de sévérité légère à modérée et survenaient avec une fréquence similaire quelles que soient l'indication et la posologie étudiées.

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés à partir des études cliniques et des notifications spontanées, survenant chez plus de 1 % des patients, sont présentés dans le tableau ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et fréquence (très fréquent:  $\geq 1/10$ , fréquent  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ , peu fréquent  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ , rare  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ , très rare  $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	
Fréquents	Thrombocytopénie
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	
Très fréquents	Perte de poids, appétit diminué
<u>Affections psychiatriques</u>	
Fréquents	Dépression, insomnie, diminution de la libido
<u>Affections du système nerveux</u>	
Très fréquents	Tremblements
Fréquents	Neuropathie périphérique, ataxie, amnésie, paresthésie, hypoesthésie, céphalée, sensation vertigineuse
<u>Affections gastro-intestinales</u>	
Très fréquents	Diarrhée, flatulence, douleur abdominale
Fréquents	Nausées, vomissements, distension/trouble abdominal(e), constipation, dyspepsie
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	
Fréquent	Spasmes musculaires, faiblesse musculaire
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	
Fréquents	Fatigue, asthénie, frissons et malaise
<u>Investigations</u>	
Fréquents	Etudes de la conduction nerveuse anormales

#### Description de certains effets indésirables

Une perte pondérale a été rapportée chez 55% des patients. La prévalence maximale a été observée entre 6 et 12 mois.

Zavesca a été étudié dans des indications pour lesquelles certains événements rapportés comme effets indésirables, tels que des symptômes/signes neurologiques et neuropsychologiques, des troubles cognitifs et des thrombocytopénies pourraient également être dus aux conditions sous-jacentes.

#### 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.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Aucun symptôme aigu de surdosage n'a été identifié. Zavesca a été administré à des doses allant jusqu'à 3000 mg/jour pendant six mois chez des patients VIH positifs au cours des essais cliniques. Parmi les effets indésirables observés, ont été notés une granulocytopenie, des sensations vertigineuses et une paresthésie. Une leucopénie et une neutropénie ont également été observées dans un groupe similaire de patients recevant une dose de 800 mg/jour ou plus.

### Prise en charge

En cas de surdosage une prise en charge médicale générale est recommandée.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le tube digestif et le métabolisme, Code ATC : A16AX06

### Maladie de Gaucher de type 1

La maladie de Gaucher est un désordre métabolique héréditaire lié à l'absence de dégradation des glucosyl-céramides, avec stockage lysosomal de cette substance et une pathologie étendue. Le miglustat est un inhibiteur de la glucosyl-céramide synthétase, enzyme responsable de la première étape de la synthèse de la plupart des glucolipides. *In vitro*, la glucosyl-céramide synthétase est inhibée par le miglustat avec une IC<sub>50</sub> de 20-37 μM. De plus, l'activité inhibitrice sur une glucosylcéramidase non lysosomiale a été démontrée expérimentalement *in vitro*. L'action inhibitrice sur la glucosyl- céramide synthétase justifie l'utilisation d'une thérapie de réduction du substrat pour le traitement de la maladie de Gaucher.

L'étude pivot avec Zavesca a été conduite chez des patients ne pouvant ou ne voulant pas recevoir de TRE. Parmi les raisons responsables de la non administration de la TRE, on note l'influence des perfusions intraveineuses et les difficultés de l'accès aux veines. Vingt-huit patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée, ont été inclus dans cette étude non comparative de 12 mois, et 22 patients ont achevé l'étude. Après 12 mois, la diminution moyenne du volume du foie était de 12,1% et la diminution moyenne du volume de la rate de 19,0%. Une augmentation moyenne de la concentration en hémoglobine de 0,26 g/dL et une augmentation moyenne de la numération plaquettaire de  $8,29 \times 10^9/L$  ont été observées. Dix-huit patients ont ensuite continué à recevoir Zavesca conformément à un protocole thérapeutique optionnel d'extension. Le bénéfice clinique a été évalué chez 13 patients après 24 et 36 mois. Après 3 ans d'un traitement continu par Zavesca, les diminutions moyennes du volume du foie et de la rate étaient respectivement de 17,5% et de 29,6%. On a relevé une augmentation moyenne de la numération plaquettaire de  $22,2 \times 10^9/L$  et une augmentation moyenne de la concentration en hémoglobine de 0,95 g/dL.

Une deuxième étude ouverte contrôlée a inclus 36 patients auxquels un traitement par TRE avait été administré pendant au moins 2 ans ; ils ont été randomisés en trois groupes de traitement : poursuite



par l'imiglucérase, association de l'imiglucérase et Zavesca, et substitution de l'imiglucérase par Zavesca. Cette étude randomisée a été réalisée pendant une période de comparaison de 6 mois, suivie d'une extension d'une période de 18 mois au cours de laquelle tous les patients recevaient du Zavesca en monothérapie. Au cours des 6 premiers mois, chez les patients dont le traitement a été substitué par Zavesca, le volume du foie et de la rate et le taux d'hémoglobine sont restés inchangés. Chez certains patients, les diminutions de la numération plaquettaire et les augmentations de l'activité de la chitotriosidase ont indiqué que la monothérapie avec Zavesca pouvait ne pas maintenir le même contrôle de l'activité de la maladie chez tous les patients. Vingt neuf patients ont poursuivi le traitement dans la période d'extension. En comparaison des valeurs à 6 mois, le contrôle de la maladie était inchangé après 18 et 24 mois de traitement en monothérapie par Zavesca (20 et 6 patients, respectivement). Aucun patient n'a montré une détérioration rapide de la maladie de Gaucher de type 1 après la substitution par Zavesca en monothérapie.

Une dose quotidienne totale de 300 mg de Zavesca répartie en trois doses a été utilisée dans les deux études ci-dessus. Une étude complémentaire de monothérapie par Zavesca a été réalisée chez 18 patients avec une dose quotidienne totale de 150 mg et les résultats indiquent une efficacité réduite par rapport à une dose journalière totale de 300 mg.

Une étude en ouvert, non comparative, d'une durée de 2 ans, a inclus 42 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui avaient reçu une TRE pendant au moins 3 ans et qui répondaient aux critères de stabilisation de la maladie depuis au moins 2 ans. Les patients ont été mis sous monothérapie de miglustat à la posologie de 100 mg 3 fois par jour. Le volume du foie (critère principal d'efficacité) est resté inchangé entre le moment de l'initiation du traitement et la fin du traitement. Le traitement par Zavesca a été arrêté prématurément chez 6 patients en raison d'un risque potentiel d'aggravation de la maladie, comme défini dans le protocole de l'étude. Treize patients ont arrêté leur traitement en raison d'un événement indésirable. De légères diminutions moyennes du taux d'hémoglobine [- 0,95 g/dL (IC 95%: -1,38, -0,53)] et de la numération plaquettaire [-44,1 × 10<sup>9</sup>/L (IC 95%: -57,6, -30,7)] ont été observées entre l'initiation du traitement et la fin de l'étude. Vingt et un patients ont terminé les 24 mois de traitement par miglustat. Parmi ces patients, 18 patients répondaient, à l'initiation du traitement, aux objectifs thérapeutiques pour ce qui concerne le volume du foie et de la rate, le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire, et tous ces objectifs thérapeutiques ont été maintenus à 24 mois chez 16 patients.

Les manifestations osseuses de la maladie de Gaucher de type 1 ont été évaluées au cours de 3 essais cliniques en ouvert chez des patients traités par 100 mg de miglustat 3 fois par jour pendant une période allant jusqu'à 2 ans (n=72). Dans une analyse poolée de données non contrôlées, la valeur du Z-score évaluant la densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire et au niveau du col du fémur a augmenté de plus de 0,1 unité par rapport à la valeur initiale chez 27 (57%) et 28 (65%) des patients ayant eu des mesures longitudinales de la densité osseuse. Pendant la période de traitement, aucun cas de crise osseuse, de nécrose avasculaire ou de fracture n'a été observé.

### Maladie de Niemann-Pick type C

La maladie de Niemann-Pick de type C est une maladie neuro-dégénérative, très rare, toujours progressive et pouvant être létale, caractérisée par une circulation lipidique intracellulaire altérée. Les manifestations neurologiques sont considérées comme secondaires à une accumulation anormale de glycosphingolipides dans les cellules neuronales et gliales.

Les données pour supporter la sécurité d'emploi et l'efficacité de Zavesca dans la maladie de Niemann-Pick de type C proviennent d'un essai clinique, prospectif, en ouvert et d'une étude rétrospective. L'essai clinique a inclus 29 patients adultes et jeunes patients pendant une période contrôlée de 12 mois suivie d'une extension de traitement d'une durée totale moyenne de 3,9 ans et jusqu'à 5,6 ans. De plus, 12 enfants ont été inclus dans une sous-étude, non contrôlée pendant une durée totale moyenne de 3,1 ans et jusqu'à 4,4 ans. Parmi les 41 patients inclus dans l'essai 14 patients ont été traités par Zavesca pendant plus de 3 ans. L'étude rétrospective a inclus une série de 66 cas de



patients traités par Zavesca hors essais cliniques pendant une durée moyenne de 1,5 an. Les données des 2 séries ont inclus des enfants, des adolescents et des adultes âgés de 1 an à 43 ans. La posologie usuelle de Zavesca chez les patients adultes était de 200 mg 3 fois par jour, et cette posologie était ajustée à la surface corporelle chez les enfants.

Pour conclure, les données montrent que le traitement par Zavesca peut réduire la progression des symptômes neurologiques cliniquement pertinents chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick type C.

Le bénéfice d'un traitement par Zavesca pour les manifestations neurologiques chez les patients atteints de maladie de Niemann-Pick type C doit être évalué sur une base régulière, par exemple tous les 6 mois ; la poursuite de la thérapie doit être ré-évaluée après au moins un an de traitement par Zavesca (voir rubrique 4.4).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du miglustat ont été évalués chez les volontaires sains, un petit nombre de patients souffrant de la maladie de Gaucher de type 1, de maladie de Fabry, de patients atteints d'une affection par le VIH, et chez des adultes, adolescents, et enfants atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C ou de maladie de Gaucher de type 3.

La cinétique du miglustat semble linéaire par rapport à la dose et non temps-dépendante.

Chez les volontaires sains, le miglustat est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 heures après l'administration de la dose. La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée. L'administration concomitante de nourriture réduit le taux d'absorption (la  $C_{max}$  a diminué de 36% et le  $t_{max}$  retardé de 2 heures) mais n'a aucun effet statistiquement significatif sur le niveau d'absorption du miglustat (l'ASC a diminué de 14%).

Le volume apparent de distribution du miglustat est de 83 L. Le miglustat ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Le miglustat est principalement éliminé par excrétion rénale, avec une élimination dans les urines de médicament sous forme inchangée de 70 à 80% de la dose administrée.

La clairance orale apparente (CL/F) est de  $230 \pm 39$  mL/min. La demi-vie moyenne est de 6-7 heures.

Après administration d'une dose unique de 100 mg de miglustat marqué au  $C^{14}$  chez des volontaires sains, 83% de la radioactivité était retrouvée dans les urines et 12% dans les fèces. Plusieurs métabolites ont été identifiés dans l'urine et les fèces. Le métabolite retrouvé en plus grande quantité dans l'urine était le miglustat glucuronide avec une quantité de 5% de la dose administrée. La demi-vie terminale de la radioactivité plasmatique était de 150 heures suggérant la présence d'un ou plusieurs métabolites avec une très longue demi-vie. Ce métabolite n'a pas encore été identifié, mais peut s'accumuler et atteindre des concentrations excédant celles du miglustat à l'état d'équilibre.

Le profil de pharmacocinétique du miglustat est similaire chez les patients adultes atteints de maladie de Gaucher de type 1 et les patients adultes atteints de maladie de Niemann-Pick de type C, comparé aux volontaires sains.

### Population pédiatrique

Des données de pharmacocinétiques ont été obtenues chez des enfants atteints de maladie de Gaucher de type 3 âgés de 3 à 15 ans, et chez des patients atteints de maladie de Nieman-Pick type C âgés de 5 à 16 ans. Une posologie chez l'enfant de 200 mg 3 fois par jour ajustée à la surface corporelle a montré des valeurs de  $C_{max}$  et d'ASC qui étaient approximativement deux fois celles obtenues après l'administration de 100 mg 3 fois par jour chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1, ce qui est en accord avec la pharmacocinétique dose-linéaire du miglustat. Au point d'équilibre, la

concentration du miglustat dans le liquide cérébrospinal de 6 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 3 était de 31,4% à 67,2% de celle dans le plasma.

Des données limitées chez des patients souffrant de la maladie de Fabry et d'insuffisance rénale ont indiqué que la CL/F diminuait de manière inversement proportionnelle au degré d'insuffisance rénale. Malgré les très petits nombres de sujets souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée, les données suggèrent une diminution approximative de la CL/F de respectivement 40% et 60%, chez les insuffisants rénaux légers et modérés (voir rubrique 4.2). Les données chez l'insuffisant rénal sévère sont limitées à deux patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 18 et 29 mL/min et ne peuvent être extrapolées pour des valeurs inférieures. Ces données semblent indiquer une diminution de la CL/F d'au moins 70% chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Parmi toutes les données disponibles, aucun rapport significatif ni aucune tendance n'ont été observés entre les paramètres pharmacocinétiques du miglustat et les variables démographiques (âge, IMC, sexe ou race).

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, ni chez les personnes âgées (> 70 ans).

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les principaux effets communs à toutes les espèces étaient une perte de poids et une diarrhée et, à des doses plus élevées, une atteinte de la muqueuse gastrointestinale (érosions et ulcération). En outre, les effets observés chez des animaux à des doses entraînant un niveau d'exposition similaire ou légèrement supérieur à celui de l'exposition en clinique étaient : des changements au niveau des organes lymphoïdes chez toutes les espèces testées, des variations des transaminases, une vacuolisation de la thyroïde et du pancréas, des cataractes, des néphropathies et des atteintes myocardiques chez le rat. Ces effets ont été considérés comme étant secondaires à la débilitation.

L'administration de miglustat par gavage oral à des rats Sprague Dawley mâles et femelles pendant 2 ans à des doses de 30, 60 et 180 mg/kg/j a entraîné une augmentation de l'incidence d'hyperplasie des cellules interstitielles testiculaires (cellules de Leydig) et d'adénomes chez les rats mâles à toutes les doses. L'exposition systémique à la plus faible dose était inférieure ou comparable à celle observée chez l'Homme (selon l'AUC 0-∞) à la posologie recommandée. Il n'a pas été établi de niveau sans effet observé (NOEL) et l'effet n'était pas dose-dépendant. Il n'y a eu aucune autre augmentation d'incidence des tumeurs liée au médicament dans aucun autre organe chez les rats mâles et femelles. Les études mécanistiques ont montré un mécanisme spécifique chez le rat qui est considéré comme étant de faible pertinence chez l'Homme.

L'administration de miglustat par gavage oral à des souris CD1 mâles et femelles à des doses de 210, 420 et 840/500 mg/kg/j (réduction de dose après 6 mois) pendant 2 ans a entraîné une augmentation de l'incidence des lésions inflammatoires et hyperplasiques dans le gros intestin des animaux des deux sexes. Sur la base de la dose en mg/kg/j et en corrigeant pour tenir compte des différences d'excrétion fécale, les doses correspondaient à 8, 16 et 33/19 fois la dose la plus haute recommandée chez l'Homme (200 mg 3 fois par jour). Des carcinomes du gros intestin sont apparus occasionnellement à toutes les doses avec une augmentation statistiquement significative dans le groupe recevant la dose la plus élevée. La pertinence de ces observations chez l'Homme ne peut pas être exclue. Il n'y a eu aucune augmentation d'incidence des tumeurs liée au médicament dans aucun autre organe.

Le miglustat n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les batteries de tests standard sur la génotoxicité.

Des études de toxicité en doses répétées chez les rats ont montré une dégénérescence et une atrophie des tubes séminifères. D'autres études ont révélé des modifications des caractéristiques du sperme (concentration du sperme, motilité et morphologie) qui concordent avec la réduction observée de la

fertilité. Ces effets se sont manifestés à des niveaux de dose ajustés à la surface corporelle similaires à ceux des patients mais se sont révélés réversibles. Le miglustat a entraîné une diminution de la survie de l'embryon et du fœtus chez les rats et les lapins. Une parturition prolongée a été rapportée, les pertes post-implantatoires ont été augmentées et une incidence accrue d'anomalies vasculaires chez les lapins a été observée. Ces effets peuvent être, en partie, liés à une toxicité maternelle.

Dans une étude d'un an chez la rate, des changements au niveau de la lactation ont été observés. Le mécanisme responsable de cet effet est inconnu.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu des gélules

Glycolate d'amidon de sodium,  
Povidone (K30),  
Stéarate de magnésium.

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine,  
Dioxyde de titane (E171).

#### Encre d'impression

Oxyde ferrique noir (E172),  
Gomme laque.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

Les gélules sont vendues en boîtes de 4 plaquettes thermoformées en ACLAR/ALU contenant chacune 21 gélules, soit un total de 84 gélules.

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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/02/238/001

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 novembre 2002

Date du dernier renouvellement : 08 décembre 2012

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

01 Juillet 2021

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

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

**PRIX ET REMBOURSEMENT**

**INDICATION :**

Zavesca est indiqué pour le traitement par voie orale des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée. Zavesca ne doit être utilisé que pour le traitement des patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas (cf rubriques 4.4 et 5.1).

CODE CIP/UCD	FORME PHARMACEUTIQUE ET DOSAGE	LISTE D'INSCRIPTION (SEC SOC / COLL / LISTE EN SUS / RETROCESSION)	TAUX DE REMBOURSEMENT	PFHT	PPTC
34009 564 116 9 6	ZAVESCA 100 mg, 1 boîte de 84 gélules	Coll / rétrocession	100%	46,976 €	47.96 €

**INDICATION :**

Zavesca est indiqué pour le traitement des manifestations neurologiques progressives des patients adultes et des enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C (cf rubriques 4.4 et 5.1).

CODE CIP/UCD	FORME PHARMACEUTIQUE ET DOSAGE	LISTE D'INSCRIPTION (SEC SOC / COLL / LISTE EN SUS / RETROCESSION)	TAUX DE REMBOURSEMENT	PFHT	PPTC
34009 564 116 9 6	ZAVESCA 100 mg, 1 boîte de 84 gélules	Coll / rétrocession	100%	46,976 €	47.96 €

**Janssen**

Information médicale, Pharmacovigilance, Réclamations qualité,  
Informations logistiques et commerciales, Approvisionnements d'urgence

**0 800 25 50 75** Service & appel gratuits

Depuis les DROM-COM et l'étranger : +33 (0) 1 55 00 40 03  
Accessible 24h/24 et 7j/7 pour les appels urgents

E-mail : [medisource@its.jnj.com](mailto:medisource@its.jnj.com)

*Janssen-Cilag traite vos données personnelles conformément au Règlement Général à la Protection des Données (RGPD) n°2016/679 et à la loi Informatique et Libertés modifiée à des fins de suivi de notre relation professionnelle et à la satisfaction de ses obligations légales. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données pour motif légitime ainsi que du droit à la portabilité de vos données. Vous disposez également d'un droit à la limitation du traitement des données vous concernant et du droit de retirer votre*

*consentement. Pour exercer vos droits, vous pouvez contacter notre service Information et Documentation Médicales par mail à "medisource@its.jnj.com" ou par courrier à l'adresse Janssen Cilag, 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9. Pour plus d'informations sur vos droits, nous vous invitons à consulter notre Politique de Protection de la Vie Privée sur notre site [janssen.com/france](http://janssen.com/france) rubrique « Nous contacter ».*

*JANSSEN-CILAG, Société par Actions Simplifiée au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.*

*JANSSEN-CILAG s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la Qualité de sa Visite Médicale et met à votre disposition un numéro d'appel pour recueillir vos remarques/suggestions : Service client Janssen® / N° vert 0 800 25 50 75.*

*Ces remarques/suggestions seront recueillies dans un fichier déclaré à la CNIL ; en application des dispositions de la loi "Informatique et Libertés" modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire pour les données à caractère personnel vous concernant.*