

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **ZAVESCA**[®]

Gélule de migLUstat

Gélule de 100 mg, voie orale

Norme reconnue

Code ATC : A16AX06
Inhibiteur de la glucosylcéramide synthase

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9

www.janssen.com/canada

Numéro de contrôle de la présentation : 255321

© 2022 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

Date de l'autorisation
initiale :
26 mai 2004

Date de révision :
17 janvier 2022

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

| | |
|--|---------|
| 4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 01/2022 |
| 7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes | 01/2022 |
| 7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes | 01/2022 |

TABLE DES MATIÈRES

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

| | |
|--|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 4 |
| 4.1 Considérations posologiques | 4 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 5 |
| 4.3 Reconstitution | 6 |
| 4.4 Administration | 6 |
| 4.5 Dose omise | 6 |
| 5 SURDOSAGE | 6 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 7 |
| 7.1 Populations particulières | 10 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 10 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 10 |
| 7.1.3 Enfants | 11 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 11 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 11 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 11 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 8.2 | Effets indésirables observés dans les études cliniques..... | 12 |
| 8.3 | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques | 17 |
| 8.4 | Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives | 18 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la mise en marché..... | 20 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 20 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 20 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 20 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 21 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 21 |
| 9.7 | Interactions médicament-examens de laboratoire..... | 21 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 21 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 21 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 21 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 21 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 27 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 27 |
| PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES | | 28 |
| 13 | INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES..... | 28 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES | 29 |
| 14.1 | Essais cliniques par indication..... | 29 |
| | Maladie de Gaucher de type 1..... | 29 |
| | Maladie de Niemann-Pick de type C..... | 37 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 40 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 40 |
| RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS..... | | 49 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ZAVESCA® (miglustat) est indiqué pour :

- traiter les patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée à qui la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas.
- ralentir l'évolution de certaines des manifestations neurologiques observées chez les adultes et les enfants (âgés de 4 à 17 ans) atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C.

1.1 Enfants

On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration de ZAVESCA® aux patients âgés de moins de 18 ans atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Selon les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de ZAVESCA® chez les patients pédiatriques âgés de 4 à 18 ans atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C ont été établies. Toutefois, les patients âgés de moins de 4 ans n'ont pas été inclus dans l'étude prospective sur ZAVESCA® menée chez des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C. Par conséquent, Santé Canada a autorisé cette indication d'utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 4 à 18 ans seulement.

1.2 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

- ZAVESCA® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au miglustat, à tout ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- ZAVESCA® est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir. Les femmes en mesure de procréer prenant ZAVESCA® doivent être avisées du risque potentiel pour le fœtus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de miglustat chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Son utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'est pas recommandée.

- En raison du risque tératogène, il faut s'assurer que la patiente n'est pas enceinte avant l'administration (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).
- Une diarrhée peut nécessiter une diminution temporaire de la dose chez certains patients. Le risque de diarrhée peut être réduit si ZAVESCA® est pris entre les repas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Le bénéfice pour le patient d'un traitement par ZAVESCA® doit être évalué régulièrement.
- **Passage d'une thérapie de remplacement enzymatique à ZAVESCA® chez les patients atteints de la maladie de Gaucher :**
Le passage à ZAVESCA® doit être envisagé seulement chez les patients dont la maladie a été bien stabilisée par une thérapie de remplacement enzymatique.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1

Adultes

La posologie de ZAVESCA® recommandée pour le traitement des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 est d'une gélule de 100 mg, prise trois fois par jour par voie orale à intervalles réguliers.

En cas de diarrhée ou de tremblements, une réduction temporaire de la dose, soit une dose de 100 mg une ou deux fois par jour, peut être nécessaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal, Neurologique](#)).

Enfants (âgés de moins de 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation en pédiatrie.

Posologie chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C

Adultes et jeunes (âgés de 12 à 17 ans)

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

Enfants (âgés de 4 à 12 ans)

Les patients âgés de moins de 4 ans n'ont pas été inclus dans l'étude prospective sur ZAVESCA® menée chez des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C. Chez les patients âgés de 4 à 12 ans, la posologie doit être ajustée en fonction de la surface corporelle (mg/m²), comme l'indique le tableau ci-dessous :

| Surface corporelle (m ²) | Dose recommandée |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| > 1,25 | 200 mg, trois fois par jour |
| > 0,88 à 1,25 | 200 mg, deux fois par jour |
| > 0,73 à 0,88 | 100 mg, trois fois par jour |
| > 0,47 à 0,73 | 100 mg, deux fois par jour |
| ≤ 0,47 | 100 mg, une fois par jour |

Populations particulières

Personnes âgées (âgés de 65 ans et plus)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale

Il existe une relation étroite entre la fonction rénale et la clairance du miglustat. L'exposition au miglustat est nettement augmentée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ajustée variant de 0,83 à 1,2 mL/s ou de 50 à 70 mL/min/1,73 m²), la dose de départ de ZAVESCA[®] doit être de 100 mg, deux fois par jour, chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et d'au maximum 200 mg, deux fois par jour en cas de maladie de Niemann-Pick de type C. La dose de départ doit être ajustée en fonction de la surface corporelle chez les enfants (âgés de 4 à 12 ans) atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ajustée allant de 0,5 à 0,83 mL/s ou de 30 à 50 mL/min/1,73 m²), la dose de départ maximale de ZAVESCA[®] doit être de 100 mg, une fois par jour, chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et de 100 mg, deux fois par jour en cas de maladie de Niemann-Pick de type C. La dose de départ doit être ajustée en fonction de la surface corporelle chez les enfants (âgés de 4 à 12 ans) atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C.

L'utilisation de ZAVESCA[®] chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 0,5 mL/s ou à 30 mL/min/1,73 m²) n'est pas recommandée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, une surveillance continue et un ajustement posologique approprié sont recommandés.

Insuffisance hépatique

ZAVESCA[®] n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Aucun métabolite du miglustat n'a été détecté chez l'animal ou l'être humain, que ce soit *in vivo* ou *in vitro*. On sait que le miglustat est excrété en majeure partie par le rein. Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les patients atteints d'insuffisance hépatique en raison d'un manque de données cliniques.

4.3 Reconstitution

Aucune reconstitution n'est requise.

4.4 Administration

Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau.

ZAVESCA[®] peut être pris avec ou sans aliments. Le risque de diarrhée peut diminuer si le médicament est pris entre les repas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.5 Dose omise

Le patient qui a oublié de prendre une dose de ZAVESCA[®] ne doit pas prendre deux doses à la fois pour rattraper la dose oubliée, mais prendre la dose suivante au moment habituel.

5 SURDOSAGE

Au cours du programme clinique de ZAVESCA[®], aucun patient n'a présenté de signes ou de

symptômes de surdosage du médicament à l'étude. ZAVESCA® a pourtant été administré à des patients séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à une dose pouvant atteindre 3 000 mg par jour (environ dix fois la dose recommandée pour les patients atteints de la maladie de Gaucher) pendant une période allant jusqu'à six mois. Les événements indésirables observés chez ces patients comprenaient une granulocytopenie, des étourdissements et une paresthésie. On a également relevé la présence d'une leucopénie et d'une neutropénie chez un groupe de patients similaires ayant reçu une dose quotidienne de 800 mg ou plus.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| Orale | Gélule, 100 mg | Contenu de la gélule : stéarate de magnésium, povidone (K30) et glycolate d'amidon sodique. Composants de l'enveloppe : gélatine, dioxyde de titane (E171). Encre d'impression : oxyde ferrique noir (E172), gomme laque. |

ZAVESCA® est offert sous forme de gélule renfermant 100 mg de miglustat. Chaque gélule ZAVESCA® de 100 mg de couleur blanc opaque porte, imprimée en noir, l'inscription « OGT 918 » sur la coiffe et « 100 » sur le corps.

Les gélules ZAVESCA® sont conditionnées dans une boîte contenant six plaquettes alvéolées de 15 gélules chacune (90 gélules/boîte).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Gaucher ou de la maladie de Niemann-Pick de type C, selon le cas.

Généralités

Maladie de Gaucher sévère : L'innocuité et l'efficacité de ZAVESCA® n'ont pas été évaluées expressément chez les patients atteints de la forme sévère de la maladie de Gaucher, définie

comme une concentration en hémoglobine inférieure à 9 g/dL, une numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/L$ ou une maladie osseuse active.

Cancérogenèse et mutagenèse

Les signes de cancérogénicité et de mutagénicité avec ZAVESCA® se limitent aux résultats non cliniques (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Dépendance/tolérance

Le potentiel dépendogène de ZAVESCA® n'a pas été évalué dans des études chez l'humain.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines n'ont pas été évalués. On a cependant signalé que les étourdissements étaient un événement indésirable très fréquent; les patients qui en présentent ne doivent ni conduire un véhicule ni utiliser de machines.

Gastro-intestinal

Des troubles digestifs, principalement de la diarrhée, ont été signalés chez plus de 85 % des patients, soit au moment de l'instauration du traitement ou de manière intermittente au cours de celui-ci. Ces troubles semblent résulter de l'inhibition de l'activité des disaccharidases intestinales, comme la saccharase-isomaltase, dans le tube digestif, ce qui entraîne une diminution de l'absorption des dissacharides alimentaires dans l'intestin grêle. La majorité des cas sont bénins et devraient se résoudre spontanément durant le traitement. Dans la pratique clinique, les troubles digestifs provoqués par le miglustat répondent bien à des modifications personnalisées de l'alimentation (diminution de la consommation de saccharose, de lactose et d'autres glucides), à la prise de ZAVESCA® entre les repas et (ou) à l'utilisation d'un traitement antidiarrhéique comme le lopéramide. Chez certains patients, une diminution temporaire de la dose peut être requise. L'arrêt du traitement peut se révéler nécessaire si les symptômes persistent ou deviennent sévères. Les patients atteints d'une diarrhée chronique ou de troubles digestifs persistants qui ne répondent pas à ces mesures doivent faire l'objet d'une évaluation conformément à la pratique clinique. L'administration de ZAVESCA® n'a pas été évaluée chez les patients ayant des antécédents de maladies digestives significatives, y compris les maladies inflammatoires de l'intestin.

Hématologique

Des diminutions du taux d'hémoglobine et de la numération plaquettaire non associées à des saignements, ont été observées chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui sont passés de la thérapie de remplacement enzymatique à ZAVESCA® (voir [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)). Conformément à la pratique clinique habituelle dans les cas de maladie de Gaucher de type 1, il est recommandé de surveiller la numération plaquettaire chez tous les patients.

Des diminutions de la numération plaquettaire non associées à des saignements ont été observées chez certains patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C traités par ZAVESCA®. Il est recommandé de surveiller la numération plaquettaire chez ces patients.

Surveillance et examens de laboratoire

Une évaluation neurologique doit être effectuée chez tous les patients à l'instauration du traitement, puis de façon répétée.

Il faut surveiller régulièrement l'évolution de la maladie chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 en évaluant le volume de la rate et du foie et en procédant à une analyse hématologique. Il est également recommandé de surveiller la numération plaquettaire de ces patients. En outre, il est recommandé de surveiller le taux de vitamine B₁₂ en raison de la fréquence élevée de carence en vitamine B₁₂ chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

Le bénéfice d'un traitement par ZAVESCA® sur les manifestations neurologiques des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C doit être évalué régulièrement, p. ex. tous les 6 mois.

Enfin, il est recommandé de surveiller la numération plaquettaire et la fonction rénale des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C qui sont traités par ZAVESCA® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Hématologique** et **Rénal**).

ZAVESCA® n'a pas été évalué chez les patients qui ont des cataractes ou en ont déjà eues. Un suivi régulier de ces patients est recommandé (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Neurologique

Des cas de neuropathie périphérique et de tremblements ont été signalés chez des patients traités par ZAVESCA® présentant ou non une affection concomitante, comme une carence en vitamine B₁₂ ou une gammopathie monoclonale. La neuropathie périphérique semble plus fréquente chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 que dans la population générale (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#), **Neurologique**).

Une évaluation neurologique doit être effectuée chez tous les patients à l'instauration du traitement, puis de façon répétée. Il faut réévaluer les bienfaits du traitement par rapport à ses risques chez les patients voyant apparaître des symptômes tels qu'un engourdissement ou des picotements.

Rénal

ZAVESCA® doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale.

Le miglustat étant excrété en grande partie par le rein, le risque d'effets indésirables du médicament pourrait donc être plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée. La clairance du miglustat diminue de 40 à 60 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée et dans une proportion allant jusqu'à 70 % chez ceux qui présentent une

insuffisance rénale sévère. Il est donc recommandé de réduire la dose de miglustat dans les cas d'insuffisance rénale légère à modérée, cette réduction étant liée à la clairance de la créatinine ajustée (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

L'administration du miglustat est déconseillée dans les cas d'insuffisance rénale sévère. Les patients âgés étant plus susceptibles de présenter une fonction rénale réduite, il faut choisir avec soin la dose de miglustat à leur administrer et envisager la surveillance de la fonction rénale.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Hommes : Les hommes qui prennent ZAVESCA® doivent utiliser une méthode contraceptive fiable pendant le traitement et pendant les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement. On doit les informer que le médicament pourrait avoir un effet sur le sperme. Les partenaires de sexe féminin des hommes traités par ZAVESCA® doivent également considérer l'utilisation d'une méthode contraceptive fiable.

Des études chez le rat ont montré un effet délétère du miglustat sur la spermatogenèse et les paramètres spermatiques et qu'il diminuait la fertilité. Ces effets ont été observés à la suite de l'administration de doses produisant une exposition semblable à celle produite par la dose thérapeutique proposée chez l'humain.

Femmes : Nous ne disposons d'aucune donnée sur la fertilité chez les femmes après un traitement par ZAVESCA®. Des études chez les animaux ont montré une augmentation des pertes post-implantatoires et des morts embryonnaires avec l'administration de ZAVESCA®.

- **Risque tératogène**

Les patients doivent être avisés du risque potentiel pour le fœtus.

ZAVESCA® est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir.

Toutes les femmes doivent passer un test de grossesse avant de prendre ZAVESCA®. Les femmes en mesure de procréer qui prennent ZAVESCA® doivent utiliser une méthode contraceptive fiable. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée de l'utilisation de ZAVESCA® chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité maternelle et embryofœtale, notamment une baisse de la survie embryofœtale et une mise à bas difficile et plus longue. Le risque potentiel chez l'humain est inconnu. Le miglustat traverse le placenta et ne doit pas être administré pendant la grossesse. Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser des moyens de contraception. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le miglustat est sécrété dans le lait maternel. Les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre ZAVESCA®.

7.1.3 Enfants

On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration de ZAVESCA® aux patients âgés de moins de 18 ans atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Les patients âgés de moins de 4 ans n'ont pas été inclus dans l'étude prospective sur ZAVESCA® menée chez des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Un retard de croissance a été signalé chez certains enfants atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C au début du traitement par ZAVESCA®, période pendant laquelle la diminution initiale du gain pondéral peut s'accompagner ou être suivie d'une diminution du gain statural. La croissance des enfants et des jeunes doit faire l'objet d'une surveillance pendant le traitement par ZAVESCA®; il faut réévaluer l'équilibre entre les bienfaits et les risques chez chaque patient avant de poursuivre le traitement.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les essais cliniques portant sur ZAVESCA® ne comprenaient pas un nombre suffisant de participants âgés de 65 ans ou plus pour déterminer si la réponse thérapeutique chez ces patients différait de celle des patients plus jeunes. L'expérience clinique signalée ne fait état d'aucune différence à ce chapitre entre les deux groupes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Maladie de Gaucher de type 1

L'innocuité de ZAVESCA® chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 a été évaluée lors des périodes principales et de prolongation de six études ouvertes pendant lesquelles 132 patients ont été exposés à une monothérapie par ZAVESCA®. La plupart des 132 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 pour qui les résultats ont été inclus dans la compilation des données des études cliniques ont signalé au moins un effet indésirable au cours de la période de traitement. Ces effets indésirables se sont manifestés au début du traitement ou par intermittence pendant celui-ci. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) étaient : diarrhée (83 %), perte de poids (49 %), flatulences (52 %), douleur abdominale (23 %), douleur abdominale haute (14 %), tremblements (29 %), céphalée (14 %), fatigue (10 %) et nausée (10 %). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée et ont disparu spontanément après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Parmi les 132 patients traités par ZAVESCA® pendant une période d'au moins cinq ans, 43 (32,6 %) ont abandonné l'étude à cause d'un effet indésirable. Les effets indésirables ayant conduit le plus fréquemment à l'abandon de l'étude étaient de nature gastro-intestinale (diarrhée : 12,9 %, flatulences : 4,5 %, douleur abdominale : 1,5 %) ou neurologique (tremblements : 4,5 %, paresthésie : 2,3 %, hypoesthésie : 1,5 %). Chez tous les patients inscrits à la première phase de traitement de six mois, les abandons attribuables à des effets indésirables ont été plus fréquents avec la dose de 100 mg de ZAVESCA® prise trois fois par

jour (11 %) qu'avec la dose de 50 mg administrée trois fois par jour (6 %) ou le traitement d'association (3 %).

On a réduit la dose de ZAVESCA® chez 23 patients (29 %) en raison d'un effet indésirable. Les plus courants étaient la diarrhée, la perte de poids et les tremblements. Pendant les six premiers mois de traitement, les réductions de dose pour cause d'effets indésirables étaient plus fréquentes avec le traitement d'association qu'avec les doses de 100 mg (6 %) et de 50 mg (4 %) de ZAVESCA® prises trois fois par jour.

Maladie de Niemann-Pick de type C

Les renseignements sur l'innocuité de ZAVESCA® dans la maladie Niemann-Pick de type C ont été évalués dans un essai prospectif ouvert et une sous-étude non-contrôlée au cours de laquelle 40 patients ont reçu ZAVESCA®. Parmi les 40 patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C, 97,5 % ont présenté au moins un effet indésirable au cours de la période de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : diarrhée (82,5 %), perte de poids (60,0 %), tremblements (57,5 %) et flatulences (55 %).

Neuf patients, dont deux enfants (âgés de 4 à 12 ans), ont été retirés de l'étude en raison d'un effet indésirable.

Effets indésirables graves du médicament

On a jugé que trois effets indésirables graves non fatals signalés par deux patients au cours des études cliniques étaient liés au traitement par ZAVESCA® (névrite et neuropathie; neuropathie). Ils se sont produits après 65 semaines de traitement (un effet s'est manifesté 2,5 mois après l'arrêt du traitement par ZAVESCA®).

Dans des essais en cours, d'autres effets indésirables graves et isolés du médicament ont été signalés chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1, dont une polypose gastro-intestinale et un syndrome cérébelleux.

Dans le cas des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C, 23 effets indésirables graves ont été signalés par 11 patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les infections et les infestations ainsi que les troubles digestifs. Aucun des effets indésirables graves ayant entraîné l'arrêt du traitement n'a été considéré comme étant lié au traitement par ZAVESCA®.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

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

Maladie de Gaucher de type 1

Les renseignements présentés dans cette section proviennent des observations de 132 patients traités par ZAVESCA® pendant les périodes principales (0-12 mois) et de prolongation (12-54 mois) de six études cliniques OGT 918-001, OGT 918-003, OGT 918-004, OGT 918-005, OGT 918-011 et OGT 918-016. En tout, 132 patients ont pris ZAVESCA® et ont été inclus dans la population retenue pour l'analyse de l'innocuité. Ceux-ci comprenaient 28 patients de l'étude OGT 918-001 (dose de 100 mg trois fois par jour), 18 patients de l'étude OGT 918-003 (dose de 50 à 100 mg trois fois par jour), 34 patients de l'étude OGT 918-004 (dose de 100 mg trois fois par jour), 10 patients de l'étude OGT 918-005 (dose de 100 mg trois fois par jour) et 42 patients de l'étude OGT 918-011 (dose de 100 mg trois fois par jour). L'exposition moyenne au médicament était de 2,1 ans; 81 % des patients y ont été exposés pendant au moins 6 mois et 37 %, pendant au moins 2 ans. L'étude OGT 918-011 était une étude ouverte et non comparative de 2 ans menée auprès de 42 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui avaient suivi pendant au moins 3 ans une thérapie de remplacement enzymatique et qui remplissaient les critères d'une maladie stable depuis au moins 2 ans. L'étude OGT 918-016 était menée auprès de patients ayant déjà participé aux études OGT 918-001, 918-003 et 918-004.

Les effets indésirables observés chez plus de 1 % des patients traités par le miglustat sont énumérés au [Tableau 1](#) ci-dessous (classification selon les principaux systèmes ou appareils organiques et les termes privilégiés du MedDRA).

Tableau 1 : Effets indésirables observés chez plus de 1 % des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (classification selon les principaux systèmes ou appareils organiques et les termes privilégiés)

| EFFETS INDÉSIRABLES Principaux systèmes ou appareils organiques : termes privilégiés | ZAVESCA® (n = 132) | |
|---|--------------------|----|
| | n | % |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | |
| Thrombopénie | 6 | 5 |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | |
| Vertige | 2 | 2 |
| Affections oculaires | | |
| Vision trouble | 2 | 2 |
| Affections gastro-intestinales | | |
| Diarrhée | 110 | 83 |
| Flatulences | 68 | 52 |
| Douleur abdominale | 30 | 23 |
| Douleur abdominale haute | 19 | 14 |
| Nausée | 13 | 10 |
| Distension abdominale | 10 | 8 |
| Gêne abdominale | 8 | 6 |
| Constipation | 7 | 5 |
| Vomissements | 3 | 2 |
| Dyspepsie | 5 | 4 |
| Douleur gastro-intestinale | 4 | 3 |
| Bouche sèche | 2 | 2 |
| Gastrite | 2 | 2 |

| EFFETS INDÉSIRABLES | ZAVESCA® (n = 132) | |
|---|---------------------------|----------|
| | n | % |
| Principaux systèmes ou appareils organiques : termes privilégiés | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| Fatigue | 13 | 10 |
| Asthénie | 7 | 5 |
| Frissons | 2 | 2 |
| Malaise | 2 | 2 |
| Douleur thoracique | 2 | 2 |
| Sensation de nervosité | 2 | 2 |
| Investigations | | |
| Perte de poids | 64 | 49 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Diminution de l'appétit | 11 | 8 |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | |
| Contractures musculaires | 12 | 9 |
| Faiblesse musculaire | 3 | 2 |
| Arthralgie | 2 | 2 |
| Douleur osseuse | 2 | 2 |
| Affections du système nerveux | | |
| Tremblement | 38 | 29 |
| Céphalée | 18 | 14 |
| Étourdissements | 11 | 8 |
| Paresthésie | 11 | 8 |
| Hypoesthésie | 7 | 5 |
| Neuropathie périphérique | 4 | 3 |
| Amnésie | 3 | 2 |
| Coordination anormale | 2 | 2 |
| Perturbation de l'attention | 2 | 2 |
| Atteinte de la mémoire | 2 | 2 |
| Migraine | 2 | 2 |
| Affections psychiatriques | | |
| Insomnie | 3 | 2 |

Maladie de Niemann-Pick de type C

Les renseignements sur l'innocuité de ZAVESCA® chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C présentés dans cette section proviennent d'un essai clinique prospectif ouvert. Cet essai a été mené auprès de 29 adultes et jeunes sur une période contrôlée de 12 mois suivie d'une période de prolongation, pour une durée totale moyenne de 3,9 ans pouvant aller jusqu'à 5,6 ans. En outre, 12 enfants (âgés de 4 à 12 ans) ont participé à une sous-étude non contrôlée d'une durée globale moyenne de 3,1 ans pouvant aller jusqu'à 4,4 ans. Parmi les 40 patients exposés à ZAVESCA® pendant l'essai, 14 ont été traités pendant plus de 3 ans.

Dans l'étude clinique, 40 à 50 % des patients présentaient au départ une numération plaquettaire se situant sous la limite inférieure de la normale.

Les effets indésirables observés chez plus de 1 patient traité par le miglustat sont énumérés au [Tableau 2](#) et au [Tableau 3](#) ci-dessous.

Tableau 2 : Effets indésirables observés chez plus de 1 patient (jeune ou adulte) atteint de la maladie de Niemann-Pick de type C traité par le miglustat

| | Miglustat (n = 20) ¹ | | Aucun traitement (n = 9) ¹ | |
|---|------------------------------------|----|--|----|
| | n | % | n | % |
| Appareil digestif | | | | |
| Diarrhée | 17 | 85 | 4 | 44 |
| Flatulences | 14 | 70 | 0 | 0 |
| Douleur abdominale | 9 | 45 | 0 | 0 |
| Nausée | 7 | 35 | 1 | 11 |
| Vomissements | 6 | 30 | 0 | 0 |
| Distension abdominale | 4 | 20 | 0 | 0 |
| Gêne abdominale | 3 | 15 | 0 | 0 |
| Système nerveux central et périphérique | | | | |
| Tremblement | 11 | 55 | 2 | 22 |
| Céphalée | 9 | 45 | 3 | 33 |
| Démarche spastique | 5 | 25 | 1 | 11 |
| Paresthésie | 4 | 20 | 1 | 11 |
| Dysphagie | 4 | 20 | 4 | 44 |
| Tremblement intentionnel | 3 | 15 | 0 | 0 |
| Dystonie | 3 | 15 | 2 | 22 |
| Perte sensorielle | 2 | 10 | 1 | 11 |
| Démarche anormale | 2 | 10 | 4 | 44 |
| Dysarthrie | 2 | 10 | 1 | 11 |
| Convulsion clonique | 2 | 10 | 0 | 0 |
| Ataxie | 2 | 10 | 1 | 11 |
| Investigations | | | | |
| Perte de poids | 13 | 65 | 0 | 0 |
| Infections et infestations | | | | |
| Rhinopharyngite | 7 | 35 | 3 | 33 |
| Troubles psychiques | | | | |
| Dépression | 4 | 20 | 0 | 0 |
| Insomnie | 6 | 30 | 0 | 0 |
| Agitation | 3 | 15 | 0 | 0 |
| Trouble du sommeil | 2 | 10 | 0 | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | |
| Fatigue | 7 | 35 | 1 | 11 |
| Froideur des extrémités | 2 | 10 | 0 | 0 |
| Chute | 2 | 10 | 2 | 22 |
| Syndrome pseudo-grippal | 2 | 10 | 0 | 0 |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | | | |
| Lacération | 3 | 15 | 1 | 11 |

| | Miglustat (n = 20) ¹ | | Aucun traitement (n = 9) ¹ | |
|---|------------------------------------|----|--|----|
| | n | % | n | % |
| Contusion | 3 | 15 | 0 | 0 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Diminution de l'appétit | 5 | 25 | 0 | 0 |
| Troubles musculosquelettiques | | | | |
| Douleur dans un membre | 2 | 10 | 2 | 22 |
| Arthralgie | 3 | 15 | 0 | 0 |
| Crampes musculaires | 2 | 10 | 0 | 0 |

1. Ce nombre comprend les patients ayant participé à la phase primaire (0-12 mois) de l'étude OGT 918-007 menée chez des jeunes et des adultes.

Tableau 3 : Effets indésirables observés chez plus de 1 patient pédiatrique (âgé de 4 à 12 ans) atteint de la maladie de Niemann-Pick de type C traité par le miglustat

| | Miglustat (n = 12) ¹ | |
|--|---------------------------------|----|
| | n | % |
| Appareil digestif | | |
| Diarrhée | 8 | 67 |
| Vomissements | 4 | 33 |
| Flatulences | 4 | 33 |
| Douleur abdominale | 2 | 17 |
| Système nerveux central et périphérique | | |
| Démarche anormale | 4 | 33 |
| Hyperréflexie | 3 | 25 |
| Dysphagie | 3 | 25 |
| Ataxie | 3 | 25 |
| Aggravation du tremblement | 2 | 17 |
| Tremblement | 2 | 17 |
| Paralysie supranucléaire | 2 | 17 |
| Démarche spastique | 2 | 17 |
| Dystonie | 2 | 17 |
| Céphalée | 2 | 17 |
| Mouvement oculaire saccadé | 2 | 17 |
| Investigations | | |
| Perte de poids | 3 | 25 |
| Infections et infestations | | |
| Rhinopharyngite | 4 | 33 |
| Sinusite | 3 | 25 |
| Infection de l'appareil respiratoire | 2 | 17 |
| Gastroentérite virale | 2 | 17 |
| Infection de l'oreille | 2 | 17 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| Fatigue | 5 | 42 |
| Léthargie | 2 | 17 |

| | Miglustat (n = 12) ¹ | |
|---|---------------------------------|----|
| | n | % |
| Chute | 2 | 17 |
| Déshydratation | 2 | 17 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | |
| Toux | 4 | 33 |
| Épistaxis | 2 | 17 |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | |
| Lacération | 2 | 17 |

1. Ce nombre comprend les patients ayant participé à la phase primaire (0-12 mois) de l'étude OGT 918-007 menée chez des enfants.

Gastro-intestinal

Diarrhée : Environ 85 % des patients traités par ZAVESCA® ont fait état de diarrhée au cours des essais cliniques sur la maladie de Gaucher de type 1 et la maladie de Niemann-Pick de type C. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Perte de poids : Une perte de poids a été observée chez environ 52 % des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et chez environ 60 % des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C traités par ZAVESCA®. L'effet était surtout marqué après 12 mois de traitement, avec une perte de poids moyenne de 6 à 7 % du poids corporel.

Neurologique

Environ 37 % des patients ayant participé aux essais cliniques sur la maladie de Gaucher de type 1 et 58 % des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C ont signalé l'apparition d'un tremblement pendant le traitement. Chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1, le tremblement était décrit comme un tremblement physiologique exagéré des mains. Le tremblement se manifestait habituellement dans le mois suivant le début du traitement par ZAVESCA® et, dans de nombreux cas, disparaissait après un traitement continu d'un à trois mois. Une diminution de la dose peut atténuer le tremblement, généralement en quelques jours, mais l'arrêt du traitement peut parfois se révéler nécessaire.

Des cas de neuropathie périphérique ont été signalés chez des patients traités par ZAVESCA® présentant ou non une affection concomitante, comme une carence en vitamine B₁₂ ou une gammopathie monoclonale.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables liés au médicament énumérés ci-dessous ont été observés à une incidence d'au plus 1 % dans les essais cliniques menés auprès de patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie.

Troubles cardiaques : extrasystoles supraventriculaires.

Affections congénitales, familiales et génétiques : maladie de Gaucher.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphène.

Affections oculaires : blépharospasme.

Affections gastro-intestinales : anomalie des matières fécales, gêne épigastrique, éructation, polypes gastriques, polype intestinal, syndrome du côlon irritable, paresthésie buccale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : syndrome pseudo-grippal, douleur, pyrexie.

Infections et infestations : rhinopharyngite, infection des voies urinaires.

Investigations : augmentation du taux d'aspartate-aminotransférase, diminution du taux de folate dans le sang, augmentation du taux de marqueurs cellulaires, électrophorèse des protéines anormale, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, diminution du volume cellulaire moyen, immunoglobulines monoclonales présentes, morphologie des plaquettes anormale, diminution du taux de vitamine B1, augmentation du poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : intolérance au lactose.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : lombalgie, myalgie, extrémités douloureuses.

Troubles du système nerveux : neuropathie axonale, syndrome cérébelleux, diminution du sens vibratoire, hyperréflexie, tremblement intentionnel, neuropathie sensitive périphérique, perte sensorielle.

Affections psychiatriques : dépression, détresse émotionnelle, baisse de la libido, éjaculation précoce, trouble du sommeil.

Affections des organes de reproduction et du sein : dysérection, hypoménorrhée, règles irrégulières.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, ecchymose, hyperhidrose, hypoesthésie faciale, tendance ecchymotique, prurit.

Affections vasculaires : bouffée congestive.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Résultats de l'essai clinique

Maladie de Gaucher de type 1

Tableau 4 : Paramètres qui ont changé de plus de 10 % entre le début de l'étude et le nombre de mois indiqué

| Paramètre | 6 mois | 12 mois | 18 mois |
|---------------------------|---------|---------|---------|
| Éosinophiles | +19,8 % | 21,7 % | 23,1 % |
| Basophiles | +36,2 % | s. o. | -31,7 % |
| Thromboplastine partielle | +36,2 % | s. o. | s. o. |

Le taux d'hémoglobine, l'hématocrite ainsi que la numération des globules rouges et des plaquettes devraient augmenter au fil du temps puisqu'il s'agit de l'effet thérapeutique désiré. Ces augmentations prévues s'observent à partir du 24^e mois pour les paramètres suivants :

Tableau 5 Paramètres qui ont changé de plus de 10 % entre le début de l'étude et à partir du 24^e mois

| Paramètres | 24 mois | 30 mois | 36 mois |
|-------------|---------|---------|---------|
| GRS | s. o. | +10,5 % | s. o. |
| Plaquettes | +25,7 % | +29,1 % | +33,1 % |
| Hématocrite | +10,8 % | +13,0 % | +12,4 % |
| Lymphocytes | +14,2 % | +21,1 % | s. o. |
| Monocytes | +10,8 % | +15,7 % | s. o. |
| Basophiles | -27,6 % | -51,9 % | -39,8 % |

Tableau 6 Étude clinique OGT 918-011 – Observation entre le début de l'étude et après 24 mois de traitement par ZAVESCA® chez 21 patients

| | Réduction moyenne | IC à 95 % |
|-------------------------|----------------------------|---------------|
| Taux d'hémoglobine | -0,95 g/dL | -1,38 à -0,53 |
| Numération plaquettaire | -44,1 × 10 ⁹ /L | -57,6 à -30,7 |

L'analyse des résultats anormaux obtenus aux examens biochimiques dans cinq essais cliniques menés auprès de patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (études OGT 918-001, OGT 918-003, OGT 918-004, OGT 918-005 et OGT 918-016) a révélé une augmentation marquée des taux d'ALT et d'AST chez 3,4 et 5,0 % des patients, respectivement. Un patient a également présenté une augmentation marquée du taux de phosphatase alcaline. Le [Tableau 7](#) présente un résumé de ces résultats anormaux obtenus aux examens biochimiques. Les anomalies biochimiques marquées ont été calculées à l'aide de la plage des valeurs de référence pour les anomalies marquées combinée à la variation cliniquement pertinente par rapport au début de l'étude (pourcentage d'augmentation ou de diminution, ou les deux, selon l'analyse de laboratoire effectuée).

Tableau 7 : Incidence des anomalies biochimiques cliniques marquées jusqu'à 28 jours après la fin du traitement à l'étude chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 traités par le miglustat

| Paramètre | Tranche des valeurs de référence normales | Tranche des valeurs de référence pour les anomalies marquées (variation pertinente par rapport au début de l'étude) ¹ | Patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 traités par le miglustat ^a n = 132 | |
|----------------------|---|--|---|-------|
| | | | n / n' | (%) |
| ALT | 0-30 U/L | 0-60 U/L (> + 50 %) | 3 / 87 | (3,4) |
| AST | 0-25 U/L | 0-50 U/L (> + 50 %) | 4 / 80 | (5,0) |
| Phosphatase alcaline | 0-100 U/L | 0-190 U/L (> + 50 %) | 1 / 87 | (1,1) |
| Sodium | 133-145 mmol/L | 130-150 mmol/L (< -7 %) | 1 / 87 | (1,1) |

n' = nombre de patients chez qui au moins une mesure a été obtenue après le début de l'étude pour le paramètre

^a Dans l'étude OGT-918 011, l'évaluation des données biochimiques cliniques comprenait seulement les taux de vitamines B₁ et B₁₂, d'où le faible n'.

ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase

1. Tranche des valeurs de référence du promoteur pour les anomalies marquées et variation pertinente, en pourcentage, par rapport au début de l'étude

Maladie de Niemann-Pick de type C

La numération plaquettaire médiane au début du traitement était d'environ $160 \times 10^9/L$, puis elle a diminué légèrement à moins de $150 \times 10^9/L$ pendant la première année de traitement. Par la suite, elle est demeurée stable, à plus de $130 \times 10^9/L$. Il est à noter qu'au moment de la sélection, 39 % des patients présentaient déjà une numération plaquettaire se situant sous la limite inférieure de la normale. Une diminution de la numération plaquettaire est souvent observée chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les taux de signalement des effets indésirables les plus fréquents étaient de 18,5 % pour la diarrhée, de 12,3 % pour la diminution de poids, de 8,6 % pour les tremblements, de 4,4 % pour les symptômes neurologiques non précisés, de 3,3 % pour les troubles de mémoire et de 2,6 % pour les convulsions.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le miglustat n'inhibe pas le métabolisme des divers substrats du système enzymatique du cytochrome P450 et n'est pas métabolisé par lui. Il est donc peu probable que des interactions significatives avec les médicaments qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs de ce système se produisent. On n'a observé aucune interaction médicamenteuse significative avec le miglustat qui justifierait des recommandations particulières sur son administration.

9.4 Interactions médicament-médicament

Imiglucérase (Cerezyme) :

On a évalué les interactions entre ZAVESCA® (100 mg de miglustat par voie orale trois fois par jour) et Cerezyme (7,5 ou 15 U/kg/jour d'imiglucérase) après un mois d'administration concomitante à des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 dont l'état était stabilisé avec Cerezyme. Cerezyme n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du miglustat; leur administration simultanée se traduisant par une diminution de 22 % de la C_{max} et de 14 % de l'ASC du miglustat. Des données limitées indiquent que ZAVESCA® a peu d'effet, voire aucun, sur la pharmacocinétique de Cerezyme.

Lopéramide :

Selon une analyse pharmacocinétique de population, les paramètres pharmacocinétiques du miglustat sont demeurés stables lorsqu'on l'a administré en même temps que du lopéramide pendant les essais cliniques.

Aucune recommandation particulière ne s'applique à l'administration concomitante de ZAVESCA® et de Cerezyme et/ou du lopéramide.

Le potentiel de métabolisation du miglustat a été évalué dans une étude *in vitro* menée sur des microsomes hépatiques recueillis chez l'humain, le rat et le primate. On n'a observé aucun signe de métabolisation du miglustat quel que soit le surnageant d'incubation *in vitro* analysé,

ce qui indique que le médicament n'est pas métabolisé de façon appréciable par le système enzymatique du cytochrome P450 chez l'être humain, le rat ou le primate.

Le miglustat n'inhibant pas le métabolisme des divers substrats du cytochrome P450, il est peu probable que des interactions significatives avec les médicaments qui sont des substrats de ce système enzymatique se produisent.

9.5 Interactions médicament-aliment

La prise concomitante de ZAVESCA® et d'aliments ralentit la vitesse d'absorption du médicament, mais n'a pas d'effet statistiquement significatif sur le degré d'absorption.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le miglustat agit en inhibant de façon compétitive et réversible l'activité de l'enzyme glucosylcéramide synthase, qui intervient la première dans une série de réactions enzymatiques assurant la synthèse de la plupart des glycosphingolipides. Le traitement par ZAVESCA® contribue à diminuer la biosynthèse des glycosphingolipides afin de réduire la quantité de substrat glycosphingolipidique à un niveau permettant d'accroître l'efficacité de l'activité résiduelle de la glucocérébrosidase déficiente (traitement par réduction du substrat). Le miglustat traverse la barrière hémato-encéphalique.

10.2 Pharmacodynamie

Le miglustat inhibe l'activité de la glucosylcéramide synthase, réduisant ainsi le taux de biosynthèse des glycosphingolipides à un niveau tel que la quantité de substrat que l'enzyme défectueuse doit cataboliser correspond au niveau d'activité résiduelle de la glucocérébrosidase. Cette démarche thérapeutique appelée traitement par réduction du substrat assure un équilibre entre la synthèse des glycosphingolipides et leur dégradation, ce qui diminue leur accumulation ainsi que les troubles associés à celle-ci.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du miglustat sont linéaires et proportionnelles à la dose, et ce pour un large éventail de doses (doses uniques allant de 50 à 1 120 mg environ).

D'après une analyse pharmacocinétique croisée de la population à l'étude utilisant des données provenant de patients atteints de la maladie de Gaucher et de la maladie de Fabry, aucune des covariables démographiques évaluées dans l'analyse n'a eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du miglustat, à savoir l'âge (fourchette de 18 à 69 ans), l'indice de masse corporelle (fourchette de 16,9 à 33,1 kg/m²) ou le sexe.

D'après une analyse pharmacocinétique croisée de la population à l'étude utilisant des données provenant de patients atteints de la maladie de Gaucher et de la maladie de Fabry, plusieurs mesures d'efficacité (réponses hépatique, splénique, plaquettaire et de l'hémoglobine mesurées à 6 mois) ont été évaluées pour déterminer la corrélation avec la pharmacocinétique du miglustat; seule la réponse splénique a montré une relation significative avec les concentrations à l'état d'équilibre. Les patients chez qui la concentration de miglustat à l'état d'équilibre est plus élevée ont plus de probabilité d'obtenir une meilleure réponse splénique (diminution de son volume) que les patients chez qui cette concentration est plus faible. Après avoir analysé les données sur les effets indésirables (diarrhée et tremblements), on a constaté que seule la survenue de diarrhée était liée à la dose; les patients chez qui la concentration de miglustat à l'état d'équilibre était plus élevée couraient davantage de risque d'être atteints d'une diarrhée plus sévère que les patients chez qui cette concentration était plus faible. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Tableau 8 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de ZAVESCA® administré à des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 ou de la maladie de Niemann-Pick de type C

| | C_{max} | t_{1/2} | ASC_{0-6h} | Clairance | Volume de distribution |
|--|------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------|-------------------------------|
| Adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 Dose unique (100 mg) | 862 ng/mL | 7,3 h | 3 746 ng·h/mL | 11,8-13,8 L/h | 83-105 L |
| Adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 Après 1 mois (100 mg, 3 fois par jour) | 1 922 ng/mL | 6,4 h | 8 911 ng·h/mL | - | - |
| Jeunes / adultes (âgés de plus de 12 ans) atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C Après 1 mois (200 mg, 3 fois par jour) | 2 698 ng/mL | 3,0 h (t _{max}) | 16 412 ^a | - | - |
| Enfants (âgés de 4 à 12 ans) atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C Après 1 mois (200 mg, 3 fois par jour) | 2 075 ng/mL | 4,0 h (t _{max}) | 11 975 ^a | - | - |
| Après 1 mois (200 mg, 2 fois par jour) | 3 289 ng/mL | 3,54 h (t _{max}) | 18 792 ^a | - | - |
| Après 1 mois (200 mg, 1 fois par jour) | 2 223 ng/mL | 4,0 h (t _{max}) | 15 866 ^a | - | - |

^aASC_{0-8h}

Absorption

Chez les sujets en bonne santé, le miglustat est rapidement absorbé à la suite de son administration par voie orale, le médicament atteignant sa concentration maximale en 2,0 à 2,5 heures (t_{max}) environ. La prise concomitante de ZAVESCA® et de nourriture se traduit par une diminution du taux d'absorption du miglustat (C_{max} réduite de 36 % et t_{max} retardé de deux heures), mais n'a aucun effet significatif sur le plan statistique sur son degré d'absorption (ASC réduite de 14 %). La pharmacocinétique du miglustat demeure stable après l'administration répétée d'une dose trois fois par jour pendant une période pouvant atteindre 12 mois.

Chez les adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et chez ceux atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C, les paramètres pharmacocinétiques du miglustat sont similaires à ceux observés chez les sujets en bonne santé. Des données pharmacocinétiques ont été recueillies chez des enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 3 âgés de 3 à 15 ans et chez des enfants atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C âgés de 5 à 16 ans. Chez l'enfant, après l'administration d'une dose de 200 mg, 3 fois par jour, ajustée en fonction de la surface corporelle, les valeurs de C_{max} et d'ASC $_{\tau}$ étaient environ le double de celles atteintes après l'administration d'une dose de 100 mg, 3 fois par jour, chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1, ce qui est compatible avec la pharmacocinétique linéaire du miglustat. À l'état d'équilibre, la concentration de miglustat dans le liquide céphalo-rachidien de six patients atteints de la maladie de Gaucher de type 3 représentait 31,4 à 67,2 % de celle observée dans le plasma. On n'a noté aucune relation ni tendance significative liant les paramètres pharmacocinétiques du miglustat et les variables démographiques (âge, sexe et indice de masse corporelle).

La pharmacocinétique du miglustat a été évaluée chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui ont reçu ZAVESCA® à raison de 100 mg trois fois par jour pendant 12 mois. On a fait des prélèvements sanguins en série chez cinq patients avant l'administration d'une dose, puis à divers intervalles sur une période de 24 heures après l'administration de celle-ci, le premier jour et au bout d'un mois, pour évaluer le profil pharmacocinétique du miglustat après l'administration d'une dose unique et de doses multiples. Les paramètres pharmacocinétiques moyens du miglustat chez ces cinq patients sont présentés ci-dessous.

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques moyens du miglustat

| Moment des prélèvements sanguins | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (h) | ASC $_{0-6h}$ (ng·h/mL) | ASC $_{0-4}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ | R $_{lin}$ | R $_o$ |
|----------------------------------|-------------------|----------------|-------------------------|------------------------|-----------|------------|-----------|
| 1 ^{er} jour | 862 (16) | 2,5 (2-4) | 3 746 (23) | 9 502 (22) | 7,30 (17) | s. o. | s. o. |
| Après 1 mois | 1 922 (9) | 2,0 (1-2,5) | 8 911 (22) | s. o. | 6,39 (22) | 0,889 (7) | 2,25 (18) |

Les valeurs indiquées sont des moyennes et le coefficient de variation se trouve entre parenthèses; n = 5 patients; s. o. = sans objet

Les valeurs de t_{max} sont des médianes et la fourchette des valeurs est indiquée entre parenthèses.

L'intervalle entre deux doses successives, τ , était de 6 heures.

R $_{lin}$ = rapport de linéarité (comparaison entre l'ASC $_{0-4}$ et l'ASC $_{0-\tau}$)

R $_o$ = degré d'accumulation observé du miglustat dans le plasma au bout d'un mois (comparaison entre l'ASC $_{0-\tau}$ après un mois et l'ASC $_{0-\tau}$ au premier jour)

Chez ces cinq patients, le miglustat a atteint sa concentration plasmatique maximale dans un délai de 2,0 à 2,5 heures après l'administration unique et répétée d'une dose orale de 100 mg trois fois par jour. La concentration plasmatique de miglustat a ensuite diminué, la demi-vie d'élimination terminale apparente variant en moyenne entre six et sept heures. Selon cette estimation, la concentration de miglustat devrait atteindre un état d'équilibre dans un délai de 1,5 à 2 jours après le début du traitement.

Les pics et les creux plasmatiques du miglustat variaient approximativement entre 1 400 et 1 600 ng/mL, et entre 800 et 1 000 ng/mL, respectivement, au cours des 12 mois de l'étude. La concentration à l'état d'équilibre a ainsi été atteinte après un délai d'au moins 15 jours et s'est maintenue pendant l'administration répétée du médicament par voie orale pour une période pouvant atteindre 12 mois.

Dix-huit patients ont ensuite participé à une phase de prolongation de 12 mois. Ils ont reçu du miglustat à raison d'une dose unique quotidienne de 100 mg ou d'une dose de 100 mg toutes les 16 heures, par comparaison avec une dose prise trois fois par jour au cours de la période initiale de traitement. Les pics et creux plasmatiques moyens du miglustat après une administration trois fois par jour étaient plus élevés de 1,3 et de 1,9 fois environ, respectivement, que ceux obtenus à la suite d'une administration unique quotidienne. On ne prévoit pas d'accumulation excessive du miglustat dans le plasma des patients atteints de la maladie de Gaucher, comme l'ont montré l'indice d'accumulation de 2,3 rapporté antérieurement et la demi-vie estimée à 6 à 7 heures du miglustat.

Distribution

Le volume apparent de distribution du miglustat varie en moyenne entre 83 et 105 L environ chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1, ce qui indique que le médicament se distribue dans les tissus extravasculaires. Le miglustat ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Toutefois, les études sur la distribution tissulaire du miglustat menées chez des rats n'ont montré aucun signe de rétention dans quelque tissu que ce soit. L'état de la fonction rénale influe également sur le volume de distribution, bien que l'effet ne soit pas aussi clair que celui qui se fait sentir sur la CL/F. En général, les résultats suggéraient une hausse modérée (d'environ 40 %) du volume de distribution lorsque l'insuffisance rénale progresse.

Le degré de liaison *in vitro* aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques du miglustat marqué au carbone 14 (¹⁴C) a été évalué chez le rat, le singe et l'être humain. On n'a noté aucune liaison aux protéines plasmatiques chez les trois espèces à l'intervalle de concentration variant entre 1,0 et 20,0 µg/mL. Le taux moyen de liaison aux érythrocytes du miglustat marqué au ¹⁴C était modéré (36,0 %, 39,2 % et 38,8 % chez respectivement le rat, le singe et dans le sang humain). On n'a observé aucune liaison aux érythrocytes liée à la concentration. Il existait, pour chaque espèce, une corrélation étroite entre le degré moyen de liaison du miglustat et le volume globulaire moyen (hématocrite), ce qui semble indiquer que le degré de liaison s'expliquerait par la distribution libre du miglustat marqué au ¹⁴C autour de la membrane cellulaire.

On n'a noté aucune liaison du miglustat à la surface cellulaire ni accumulation spécifique du médicament dans les cellules sanguines. Les rapports moyens de la distribution sang/plasma du miglustat marqué au ¹⁴C chez le rat, le singe et l'être humain étaient respectivement de 0,943, 0,941 et 0,877.

Métabolisme

Aucun métabolite du miglustat n'a été détecté *in vitro* ni *in vivo*. Le miglustat est excrété inchangé dans l'urine.

Élimination

Le miglustat est principalement excrété par voie rénale. L'insuffisance rénale a un effet significatif sur la pharmacocinétique du miglustat, puisqu'elle accroît l'exposition systémique au médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Les résultats d'une analyse pharmacocinétique croisée de la population à l'étude menée auprès de patients atteints de la maladie de Gaucher et de la maladie de Fabry ont montré que le miglustat est un médicament à faible clairance (clairance orale apparente moyenne (CL/F) de 11,8 à 13,8 L/h chez les patients atteints de la maladie de Gaucher).

Une étude de bilan de masse a été menée chez six patients séropositifs pour le VIH-1, au moyen d'un promédicament perbutyraté (OGT 924) du miglustat. Après l'administration d'une dose de 125 mg, la radioactivité plasmatique totale a atteint son maximum après 3,5 heures environ (valeur médiane) et n'était plus décelable après 48 à 72 heures. Le profil de radioactivité totale dans les érythrocytes était comparable à celui retrouvé dans le plasma, même si les concentrations étaient plus faibles. La majorité de la radioactivité mesurée dans le plasma provenait du miglustat (moyenne de 75 %; plage de 57 à 85 %) et on n'a trouvé aucune quantité de OGT 924 décelable. De plus, le profil et les concentrations plasmatiques du miglustat correspondaient étroitement au profil de radioactivité totale dans le plasma et les érythrocytes.

La dose administrée a été évacuée dans l'urine et les fèces à un pourcentage moyen de 90 % (fourchette de 79 à 97 %). De cette proportion, un pourcentage moyen de 47 % (fourchette de 42 à 59 %) a été excrété dans l'urine, dont environ 69 % sous la forme de miglustat. La dose administrée a été excrétée dans les fèces à un pourcentage moyen de 43 % (fourchette de 32 à 52 %).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : La pharmacocinétique du miglustat n'a pas été évaluée chez les patients de plus de 65 ans.
- **Sexe** : On n'a noté aucune relation ni tendance significative liant les paramètres pharmacocinétiques du miglustat et le sexe.
- **Origine ethnique** : On n'a pas évalué l'existence d'une différence de nature ethnique chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques du miglustat. D'après une analyse croisée, la clairance apparente du miglustat administré par voie orale à des patients juifs ashkénazes ne différait pas

statistiquement de celle observée chez les autres patients (un patient d'origine asiatique et quinze d'origine caucasienne).

- **Insuffisance hépatique** : ZAVESCA® n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#). La pharmacocinétique du miglustat n'est pas modifiée dans les cas d'insuffisance hépatique légère.
- **Insuffisance rénale** : Les données pharmacocinétiques indiquent une augmentation de l'exposition systémique au miglustat chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Selon des données limitées provenant de patients atteints de la maladie de Fabry et d'insuffisance rénale, la clairance du miglustat administré par voie orale (CL/F) diminue proportionnellement à la baisse de la fonction rénale. Bien que le nombre de patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ait été peu élevé, les données semblent indiquer que la diminution approximative de CL/F de 40 % dans les cas d'insuffisance rénale légère et de 60 % dans les cas d'insuffisance rénale modérée justifient la nécessité de réduire la dose de ZAVESCA® chez ces patients. D'après une analyse pharmacocinétique croisée de la population à l'étude utilisant les données de patients atteints de la maladie de Gaucher et de la maladie de Fabry, la CL/F diminue significativement en cas d'insuffisance rénale et elle est en corrélation avec le degré de clairance de la créatinine (CLcr). Dans les cas d'insuffisance rénale modérée et sévère (CLcr < 50 mL/min/1,73 m²), la CL/F diminue de 60 à 70 %. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Pour ce qui est de l'insuffisance rénale sévère, les données se limitent à deux patients et montrent une clairance de la créatinine variant entre 0,3 et 0,48 mL/s (18-29 mL/min). Ces données suggèrent une baisse de la CL/F pouvant atteindre 70 % dans les cas d'insuffisance rénale sévère. Le traitement par le miglustat est donc déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

ZAVESCA® doit être gardé à la température ambiante entre 15 et 30 °C. Protéger de l'humidité. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune directive de manutention particulière n'est rattachée à ZAVESCA®.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

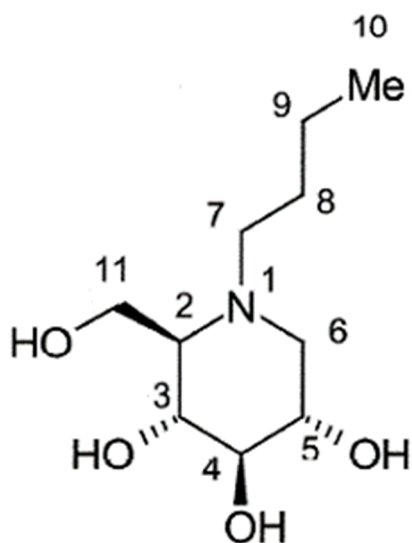
Substance médicamenteuse

Nom propre : migLUstat

Nom chimique : 1,5-(butylimino)-1,5-didéoxy-D-glucitol

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{10}H_{21}NO_4$ et 219,28 daltons

Formule de structure :



Forme physique : Solide cristallin de couleur blanche à blanc cassé

Solubilité : Hydrosolubilité élevée (> 1 000 mg/mL en base libre)

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Maladie de Gaucher de type 1

Tableau 10 : Résumé des données démographiques des essais cliniques (patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1)

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|---|--------------------------|--|----------------------|-----------------------|--------------|
| OGT 918-001 | Ouverte, non comparative | Dose initiale : 100 mg 3 fois par jour par voie orale. Augmentation de la dose permise jusqu'à 300 mg 3 fois par jour selon la concentration plasmatique, la tolérabilité et la réponse relativement au volume organique. Durée : 12 mois | 28 | 44,0 ans (22 à 69) | 14 H 14 F |
| OGT 918-001X (phase de prolongation) | Ouverte, non comparative | Même posologie que ci-dessus. Durée : 24 mois (36 mois au total) | 18 | 43,2 ans (22 à 62) | 7 H 11 F |
| OGT 918-003 | Ouverte, non comparative | Dose initiale : 50 mg 3 fois par jour par voie orale. Diminution de la posologie permise jusqu'à 50 mg 2 fois par jour selon la concentration plasmatique ou la tolérabilité. Durée : 6 mois | 18 | 42,4 ans (22 à 61) | 5 H 13 F |
| OGT 918-003X (phase de prolongation) | Ouverte, non comparative | Même posologie que ci-dessus. Réduction ou augmentation de la dose permise (jusqu'à 300 mg 3 fois par jour) selon la concentration plasmatique ou la tolérabilité. Durée : 6 mois (12 mois au total) | 16 | 43,9 ans (22 à 61) | 4 H 12 F |
| OGT 918-004 | Ouverte, comparative | Dose initiale du traitement d'association ou de la monothérapie par ZAVESCA® : 100 mg 3 fois par jour par voie orale. Réduction de la dose permise en cas d'effets secondaires intolérables. Cerezyme : les patients ont reçu leur dose habituelle. Durée : 6 mois | 36 | 37,2 ans (17 à 69) | 16 H 20 F |

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|--|--------------------------|---|----------------------|-----------------------|--------------|
| OGT 918-004X (phases de prolongation) | Ouverte, non comparative | Pour tous les patients, dose finale de ZAVESCA® de la période initiale (OGT 918-004) ou dose de ZAVESCA® de 100 mg 3 fois par jour s'il s'agit du premier traitement par le médicament, c.-à-d. en remplacement de Cerezyme. Réduction de la dose permise en cas d'effets secondaires intolérables. | 29 | 36,3 ans (17 à 69) | 14 H 15 F |
| | | Durée : 12 mois (18 mois au total) 18 mois (24 mois au total) | 28 | | |
| OGT 918-005 | Ouverte, non comparative | 100 mg 3 fois par jour par voie orale. Durée : 24 mois | 12 | 46,3 ans (32 à 62) | 9 H 3 F |

L'efficacité de ZAVESCA® (miglustat) chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 a été évaluée au cours de deux études non comparatives et d'une étude à répartition aléatoire où le traitement de comparaison était la thérapie de remplacement enzymatique par Cerezyme (Tableau 10). La dose quotidienne de ZAVESCA® administrée variait de 100 à 600 mg ; la majorité des patients ont toutefois reçu une dose quotidienne de 200 à 300 mg. Les périodes de traitement prévues étaient de six mois ou d'un an. Une phase de prolongation, au cours de laquelle les patients poursuivaient leur traitement ou le voyaient remplacer par ZAVESCA®, a été mise sur pied pour chacune des trois études. Un total de 80 patients ont pris ZAVESCA® pendant les trois études et leur période de prolongation.

Les principaux paramètres d'évaluation dans les études étaient la réponse sur le plan de la variation du volume de la rate et du foie, ainsi que celle de nature biochimique, hématologique et globale. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient les profils pharmacocinétiques, un questionnaire sur la qualité de vie et d'autres méthodes d'évaluation de la maladie.

L'innocuité et l'efficacité de ZAVESCA® n'ont pas été évaluées chez les patients atteints de la forme grave de la maladie de Gaucher de type 1, laquelle est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL, une numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/L$ ou par la présence d'une maladie osseuse active.

Études ouvertes et non contrôlées de la monothérapie

Dans l'étude OGT 918-001, on a administré ZAVESCA®, à raison d'une dose de départ de 100 mg trois fois par jour pendant 12 mois (posologie allant de 100 mg par jour à 200 mg trois fois par jour), à 28 patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Ces patients étaient incapables ou non disposés à suivre une thérapie de remplacement enzymatique et n'avaient jamais suivi ce type de thérapie auparavant ou n'en avaient pas suivi au cours des six mois précédents. Vingt-deux patients ont terminé l'étude. Après 12 mois de traitement, les

résultats montraient une réduction moyenne significative de 12 % du volume du foie et de 19 % du volume de la rate, par rapport aux valeurs initiales (voir [Tableau 11](#)). Ces résultats révélèrent de plus une élévation non significative de 0,26 g/dL (+2,6 %) du taux moyen absolu d'hémoglobine et une augmentation absolue moyenne de $8 \times 10^9/L$ (+16,0 %) de la numération plaquettaire (voir [Tableau 12](#)), par rapport aux valeurs initiales.

Dans l'étude OGT 918-003, on a administré ZAVESCA[®], à raison de 50 mg trois fois par jour pendant six mois à 18 adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Ces patients étaient incapables ou non disposés à suivre une thérapie de remplacement enzymatique et n'avaient jamais suivi ce type de thérapie auparavant ou n'en avaient pas suivi au cours des six mois précédents. Dix-sept patients ont terminé cette étude. Après six mois de traitement, les résultats indiquaient une réduction moyenne significative du volume du foie de 6 % et du volume de la rate de 5 %, par rapport aux valeurs initiales (voir [Tableau 11](#)). On a de plus observé une baisse absolue moyenne non significative de 0,13 g/dL (-1,3 %) du taux d'hémoglobine et une augmentation absolue moyenne non significative de $5 \times 10^9/L$ (+2,0 %) de la numération plaquettaire, par rapport aux valeurs initiales (voir [Tableau 12](#)).

Période de prolongation

Dix-huit patients ont été inclus dans la phase de prolongation de 12 mois de l'étude OGT 918-001. Un sous-groupe de patients ayant continué à participer à cette phase de prolongation présentait un volume hépatique initial moyen un peu plus élevé que celui de la population de l'étude originale; la numération plaquettaire initiale moyenne et le taux initial moyen d'hémoglobine, eux, étaient un peu plus faibles. Après 24 mois de traitement, on observait, par rapport aux valeurs initiales, une diminution moyenne significative de 15 % du volume du foie et de 26 % du volume de la rate (voir [Tableau 11](#)), ainsi qu'une augmentation absolue moyenne significative de 0,9 g/L (+9,1 %) du taux d'hémoglobine et de $14 \times 10^9/L$ (+26,1 %) de la numération plaquettaire (voir [Tableau 12](#)).

Seize patients ont été inclus dans la phase de prolongation de 6 mois de l'étude OGT 918-003. Après 12 mois de traitement, les résultats montraient une diminution moyenne de 10 % du volume de la rate, par rapport à la valeur initiale, et un pourcentage moyen de diminution du volume du foie demeuré égal à 6 % (voir [Tableau 11](#)). Le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire n'avaient pas varié de façon significative (voir [Tableau 12](#)).

Les résultats sur la variation du volume du foie et de la rate obtenus dans les études OGT 918-001 et OGT 918-003 sont résumés dans le [Tableau 11](#) ci-dessous.

Tableau 11 : Variations du volume du foie et de la rate dans les deux études ouvertes non contrôlées de la monothérapie par ZAVESCA® comportant une phase de prolongation

| Étude | Volume du foie | Volume de la rate |
|--|--|--|
| | %, Moyenne (n) (IC à 95 % bilatéral) | %, Moyenne (n) (IC à 95 % bilatéral) |
| OGT 918-001 (ZAVESCA®, à raison de 100 mg 3 fois par jour) | | |
| 12 ^e mois, variation en %, par rapport à la valeur initiale | -12,1 % (21) (-16,4 à 7,9) | -19,0 % (18) (-23,7 à -14,3) |
| Phase de prolongation de l'étude OGT 918-001 | | |
| 24 ^e mois, variation en %, par rapport à la valeur initiale | -14,5 % (12) (-19,3 à 9,7) | -26,4 % (10) (-30,4 à -22,4) |
| OGT 918-003 (ZAVESCA®, à raison de 50 mg 3 fois par jour) | | |
| 6 ^e mois, variation en %, par rapport à la valeur initiale | -5,9 % (17) (-9,9 à -1,9) | -4,5 % (11) (-8,2 à -0,7) |
| Phase de prolongation de l'étude OGT 918-003 | | |
| 12 ^e mois, variation en %, par rapport à la valeur initiale | -6,2 % (13) (-12,0 à -0,5) | -10,1 % (9) (-20,1 à -0,1) |

Les résultats sur la variation du taux d'hémoglobine et de la numération plaquettaire obtenus dans les études OGT 918-001 et OGT 918-003 sont résumés dans le [Tableau 12](#) ci-dessous.

Tableau 12 : Variations du taux d'hémoglobine et de la numération plaquettaire dans les deux études ouvertes non contrôlées de la monothérapie par ZAVESCA® comportant une phase de prolongation

| Étude | Taux d'hémoglobine | Nombre de plaquettes |
|--|--|--|
| | %, Moyenne (n) (IC à 95 % bilatéral) | %, Moyenne (n) (IC à 95 % bilatéral) |
| OGT 918-001 (ZAVESCA®, à raison de 100 mg 3 fois par jour) | | |
| 12 ^e mois, variation en %, par rapport à la valeur initiale | +2,6 % (22) (-0,5 à 5,7) | +16,0 % (22) (-0,8 à 32,8) |
| Phase de prolongation de l'étude OGT 918-001 | | |
| 24 ^e mois, variation en %, par rapport à la valeur initiale | +9,1 % (13) (2,9 à 15,2) | +26,1 % (13) (14,7 à 37,5) |
| OGT 918-003 (ZAVESCA®, à raison de 50 mg 3 fois par jour) | | |
| 6 ^e mois, variation en %, par rapport à la valeur initiale | -1,3 % (17) (-4,4 à 1,8) | +2,0 % (17) (-6,9 à 10,8) |
| Phase de prolongation de l'étude OGT 918-003 | | |
| 12 ^e mois, variation en %, par rapport à la valeur initiale | +1,2 % (13) (-5,2 à 7,7) | +14,7 % (13) (-1,4 à 30,7) |

On a observé une élévation plus prononcée du taux d'hémoglobine au 18^e et au 24^e mois chez les patients dont le taux initial (au mois 0) était inférieur à 11,5 g/dL.

Étude ouverte contrôlée par traitement actif

L'étude OGT 918-004, une investigation ouverte, à répartition aléatoire et contrôlée par traitement actif, a été menée chez 36 patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui avaient reçu une thérapie de remplacement enzymatique par Cerezyme pendant au moins les deux années précédant leur inclusion dans l'étude. Les patients ont été répartis également et de façon aléatoire dans les trois groupes de traitement suivants :

- ZAVESCA[®], à raison de 100 mg trois fois par jour, administré seul;
- Cerezyme (dose habituelle prise par le patient);
- ZAVESCA[®], à raison de 100 mg trois fois par jour, et Cerezyme (dose habituelle).

Les patients ont été traités pendant six mois; 33 d'entre eux ont terminé l'étude d'une durée de six mois. Au 6^e mois, les résultats révélaient une diminution notable du volume du foie, en termes de variation moyenne relative exprimée en pourcentage, dans le groupe recevant le traitement d'association, comparativement au groupe traité par Cerezyme seul. Aucune différence significative n'a été notée entre les groupes pour ce qui est de la variation absolue moyenne du volume du foie. Aucune différence significative n'a été notée entre les groupes pour ce qui est de la variation absolue moyenne et de la variation moyenne exprimée en pourcentage du volume de la rate, ainsi que pour la concentration d'hémoglobine. Toutefois, au 6^e mois, il existait une différence significative entre le groupe traité par la monothérapie par ZAVESCA[®] et celui ayant pris Cerezyme seul, relativement à la numération plaquettaire. Le premier groupe avait connu une diminution absolue moyenne du nombre de plaquettes de $21,6 \times 10^9/L$ (-9,6 %), alors que le deuxième présentait une augmentation absolue moyenne du nombre de plaquettes de $15,3 \times 10^9/L$ (+10,1 %) (voir [Tableau 13](#)).

Tableau 13 : Variations du volume du foie et de la rate, de la concentration d'hémoglobine et de la numération plaquettaire dans les trois groupes de traitement (phase de comparaison initiale de 6 mois)

| | Cerezyme en monothérapie | ZAVESCA® en monothérapie | Traitement d'association |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Volume du foie (n) | 11 | 10 | 9 |
| Variation absolue par rapport à la valeur initiale (Litres, moyenne [ÉT]) | 0,04 (0,16) | -0,05 (0,12) | -0,09 (0,12) |
| Variation exprimée en pourcentage par rapport à la valeur initiale (% , moyenne [ÉT]) | 3,5 (9) | -2,9 (7,9) | -4,9 (6,6) |
| Volume de la rate (n) | 8 | 7 | 7 |
| Variation absolue par rapport à la valeur initiale (Litres, moyenne [ÉT]) | -0,02 (0,06) | -0,27 (0,07) | -0,08 (0,13) |
| Variation exprimée en pourcentage par rapport à la valeur initiale (% , moyenne [ÉT]) | -2,1 (4,8) | -4,8 (7,8) | -8,5 (17,7) |
| Concentration d'hémoglobine (n) | 12 | 10 | 11 |
| Variation absolue par rapport à la valeur initiale (g/dL, moyenne [ÉT]) | -0,15 (0,39) | -0,31 (0,55) | -0,10 (0,72) |
| Variation exprimée en pourcentage par rapport à la valeur initiale (% , moyenne [ÉT]) | -1,2 (3) | -2,4 (4,1) | -0,5 (6,2) |
| Numération plaquettaire (n) | 12 | 10 | 11 |
| Variation absolue par rapport à la valeur initiale (x 10 ⁹ /L, moyenne [ÉT]) | 15,3 (26,2) | -21,6 (37,4) | 2,7 (34,4) |
| Variation exprimée en pourcentage par rapport à la valeur initiale (% , moyenne [ÉT]) | 10,1 (16,7) | -9,6 (15,1) | 3,2 (18,6) |

Période de prolongation

Vingt-neuf patients ont été inclus dans la phase de prolongation de 6 mois de l'étude OGT 918-004. Parmi ces patients, vingt-huit ont choisi de participer à une deuxième phase de prolongation permettant de recueillir des données pendant une période allant jusqu'à 24 mois. Durant ces phases de prolongation, tous les patients ont cessé de prendre Cerezyme et ont reçu, selon un mode ouvert, une monothérapie par ZAVESCA®, à raison de 100 mg trois fois par jour.

Une analyse de l'efficacité de ZAVESCA® sur une période de 24 mois a été effectuée auprès de 31 patients qui avaient reçu au moins une dose de ZAVESCA® et dont le volume du foie et de la rate, la concentration d'hémoglobine ou la numération plaquettaire avaient été évalués au début

de l'étude et au moins une fois après le début de l'étude. Le début de l'étude correspondait au moment de la sélection dans le cas des patients qui, au départ, avaient été répartis aléatoirement de façon à recevoir la monothérapie par ZAVESCA[®], et au 6^e mois dans le cas des patients qui, au départ, avaient été répartis aléatoirement de façon à recevoir Cerezyme en monothérapie ou le traitement d'association et qui sont passés à miglustat en monothérapie après 6 mois. Le volume moyen du foie et de la rate n'a pas augmenté après le passage de Cerezyme en monothérapie à ZAVESCA[®] en monothérapie, et aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée par rapport au début de l'étude (voir [Tableau 14](#)). Après le début de l'étude, de légères diminutions de la concentration d'hémoglobine moyenne (inférieures à 0,5 g/dL au moment de la plupart des mesures) ont été observées, lesquelles se sont révélées significatives sur le plan statistique aux 6^e, 9^e, 12^e et 21^e mois du traitement par ZAVESCA[®] (voir [Tableau 15](#)). Cependant, aucun patient n'a présenté à un quelconque moment une diminution de la concentration d'hémoglobine considérée comme étant significative sur le plan clinique. Une légère diminution statistiquement significative de la numération plaquettaire moyenne par rapport au début de l'étude a été observée chez les patients qui sont passés de Cerezyme en monothérapie à ZAVESCA[®] en monothérapie (voir [Tableau 15](#)). Un seul patient, dont la numération plaquettaire était déjà faible au début de l'étude, a présenté une diminution de la numération plaquettaire évaluée comme étant significative sur le plan clinique à un quelconque moment.

Tableau 14 : Variations à long terme du volume des organes chez des patients traités par ZAVESCA[®] sur une période allant jusqu'à 24 mois après l'arrêt du traitement par Cerezyme

| | Volume du foie (Litres) | | Volume de la rate (Litres) | |
|--|-------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| | n | Moyenne (ÉT) | n | Moyenne (ÉT) |
| Étude OGT 918-004 | | | | |
| Début de l'étude | 29 | 1,78 (0,46) | 20 | 0,66 (0,38) |
| 6 mois | 29 | 1,78 (0,42) | 21 | 0,86 (0,61) |
| Variation en pourcentage par rapport au début de l'étude | 27 | -1,69 (10,27) | 19 | 3,32 (16,31) |
| 12 mois¹ | 8 | 1,58 (0,34) | 6 | 0,52 (0,25) |
| Variation en pourcentage par rapport au début de l'étude | 8 | -0,75 (6,44) | 6 | -6,13 (6,33) |
| 18 mois² | 9 | 2,04 (0,43) | 6 | 0,735 (0,41) |
| Variation en pourcentage par rapport au début de l'étude | 9 | -3,89 (7,67) | 6 | -0,10 (9,69) |
| 24 mois¹ | 5 | 1,47 (0,33) | 4 | 0,46 (0,27) |
| Variation en pourcentage par rapport au début de l'étude | 5 | -2,68 (9,19) | 4 | -0,79 (15,75) |

1. Patients qui, au départ, avaient été répartis aléatoirement de façon à recevoir la monothérapie par le miglustat.
2. Patients qui, au départ, avaient été répartis aléatoirement de façon à recevoir la monothérapie par Cerezyme ou le traitement d'association.

Tableau 15 : Variations à long terme de la numération globulaire chez des patients traités par ZAVESCA® sur une période allant jusqu'à 24 mois après l'arrêt du traitement par Cerezyme

| | Concentration d'hémoglobine (g/dL) | | Numération plaquettaire (x 10 ⁹ /L) | |
|--|------------------------------------|--------------|--|--------------|
| | n | Moyenne (ÉT) | n | Moyenne (ÉT) |
| Étude OGT 918-004 | | | | |
| Début de l'étude | 31 | 12,75 (1,46) | 31 | 171,7 (86,5) |
| 6 mois | 29 | 12,40 (1,15) | 29 | 147,6 (78,6) |
| Variation en pourcentage par rapport au début de l'étude | 29 | -2,14 (5,51) | 29 | -12,0 (14,2) |
| 12 mois | 28 | 12,38 (1,24) | 28 | 146,6 (77,5) |
| Variation en pourcentage par rapport au début de l'étude | 28 | -2,48 (5,59) | 28 | -14,8 (14,9) |
| 18 mois | 20 | 12,76 (1,43) | 20 | 153,2 (77,9) |
| Variation en pourcentage par rapport au début de l'étude | 20 | -1,63 (7,69) | 20 | -16,9 (17,6) |
| 24 mois¹ | 6 | 12,97 (1,09) | 6 | 144,2 (37,4) |
| Variation en pourcentage par rapport au début de l'étude | 6 | 1,49 (5,30) | 6 | -7,8 (19,6) |

1. Patients qui, au départ, avaient été répartis aléatoirement de façon à recevoir la monothérapie par le miglustat.

Pendant la monothérapie par ZAVESCA® administrée sur une période allant jusqu'à 24 mois, la maîtrise de la maladie s'est maintenue chez la majorité des patients qui présentaient une maladie de Gaucher de type 1 stable au moment où ils ont cessé le traitement par Cerezyme. Au cours de la monothérapie par ZAVESCA®, la maladie est demeurée stable chez 11 patients sur 15 (73 %) pendant une période de traitement moyenne de 19 mois. Quatre patients ont présenté des signes pouvant être liés à la perte de la maîtrise de la maladie (augmentation du volume des organes et [ou] diminution de la numération plaquettaire ou de la concentration d'hémoglobine). La probabilité que les patients dont la maladie n'avait pas été complètement stabilisée pendant le traitement par Cerezyme obtiennent des résultats favorables avec le traitement par ZAVESCA® était plus faible. Peu importe le degré de stabilité de la maladie que les patients présentaient au moment de l'arrêt du traitement par Cerezyme, aucun d'entre eux n'a présenté une aggravation rapide de la maladie de Gaucher de type 1 après être passé à la monothérapie par ZAVESCA®.

Les manifestations osseuses associées à la maladie de Gaucher de type 1 ont été évaluées dans trois études cliniques ouvertes (étude OGT 918-001, étude OGT 918-004 et étude OGT 918-005) menées auprès de patients traités par ZAVESCA® à raison de 100 mg, trois fois par jour, pendant une période maximale de 2 ans (n = 72). Dans une analyse de données regroupées, les écarts réduits (« Z-scores ») moyens de la densité minérale osseuse mesurée au niveau du rachis lombaire et du col du fémur ont augmenté de façon significative par rapport au début de l'étude ($p < 0,001$), et cet effet était manifeste dès le 6^e mois suivant l'instauration du traitement (voir [Tableau 16](#)). La densité minérale osseuse a également augmenté chez les patients ayant subi une splénectomie et chez ceux atteints d'ostéoporose. Aucun cas de crise osseuse, de nécrose avasculaire ou de fracture n'a été observé pendant la période de traitement.

Tableau 16 : Variations par paires des écarts réduits (« Z-scores ») de la densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire et du col du fémur (hanche) au fil du temps chez tous les patients

| Variation par rapport au début de l'étude | | | | | |
|---|----|-----------------------|--------------|-------------|----------|
| Siège et moment de l'évaluation | n | Moyenne initiale (ÉT) | Moyenne (ÉT) | IC à 95 % | Valeur p |
| Rachis lombaire | | | | | |
| 6 ^e mois | 29 | -0,83 (1,16) | 0,15 (0,06) | 0,02 à 0,27 | 0,022 |
| 12 ^e mois | 26 | -0,98 (1,17) | 0,19 (0,07) | 0,05 à 0,34 | 0,012 |
| 24 ^e mois | 14 | -1,46 (1,11) | 0,21 (0,08) | 0,05 à 0,38 | 0,015 |
| Dernière valeur | 47 | -1,18 (1,16) | 0,21 (0,05) | 0,11 à 0,32 | < 0,001 |
| Col du fémur | | | | | |
| 6 ^e mois | 30 | -0,63 (1,43) | 0,23 (0,06) | 0,12 à 0,34 | < 0,001 |
| 12 ^e mois | 23 | -0,73 (0,96) | 0,21 (0,08) | 0,04 à 0,38 | 0,017 |
| 24 ^e mois | 13 | -0,82 (0,78) | 0,18 (0,08) | 0,01 à 0,34 | 0,039 |
| Dernière valeur | 43 | -0,76 (1,27) | 0,27 (0,06) | 0,15 à 0,38 | < 0,001 |

Maladie de Niemann-Pick de type C

Tableau 17 : Résumé des données démographiques des essais cliniques (patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C)

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|---|---------------------------------|---|---|--------------------------|--------------|
| OGT 918-007 | Ouverte, comparative, contrôlée | ZAVESCA® à raison de 200 mg 3 fois par jour par voie orale Durée : 12 mois | ZAVESCA® : 20 Aucun traitement : 9 | 24,6 ± 9,1 ans (12 à 42) | 14 H 15 F |
| OGT 918-007 (Étude prolongée facultative) | Ouverte, non contrôlée | ZAVESCA® à raison de 200 mg 3 fois par jour par voie orale Durée : 12 mois (jusqu'à 24 mois au total) | ZAVESCA® : 25 | 25,0 ± 9,2 ans (12 à 42) | 14 H 11 F |
| OGT 918-007 (Période de prolongation du traitement continue et facultative) | Ouverte, non contrôlée | ZAVESCA® à raison de 200 mg 3 fois par jour par voie orale Durée : du 24 ^e mois à la fin de l'étude (jusqu'à 42 mois) | ZAVESCA® : 16 | 22,6 ± 9,4 ans (12 à 42) | 9 H 7 F |

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|---|------------------------|---|----------------------|-------------------------------|------------|
| OGT 918-007 Sous-étude menée auprès d'enfants | Ouverte, non contrôlée | ZAVESCA® à une dose équivalant à 200 mg 3 fois par jour par voie orale, mesurée en fonction de la surface corporelle Durée : 12 mois | ZAVESCA® : 12 | 7,2 ± 2,5 ans (4 à 11 ans) | 5 G 7 F |
| OGT 918-007 Sous-étude menée auprès d'enfants Période de prolongation du traitement continue et facultative | Ouverte, non contrôlée | ZAVESCA® à une dose équivalant à 200 mg 3 fois par jour par voie orale, mesurée en fonction de la surface corporelle Durée : 12 mois (jusqu'à 24 mois au total) | ZAVESCA® : 10 | 7,2 ± 2,4 ans (4 à 11 ans) | 4 G 6 F |
| OGT 918-007 Sous-étude menée auprès d'enfants Période de prolongation du traitement continue et facultative | Ouverte, non contrôlée | ZAVESCA® à une dose équivalant à 200 mg 3 fois par jour par voie orale, mesurée en fonction de la surface corporelle Durée : du 24 ^e mois à la fin de l'étude (jusqu'à 36 mois) | ZAVESCA® : 10 | 7,2 ± 2,4 ans (4 à 11 ans) | 4 G 6 F |

Les données sur l'efficacité de ZAVESCA® chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C proviennent de l'étude OGT 918-007, un essai clinique prospectif ouvert ([Tableau 17](#)) suivi d'une période de prolongation, pour une durée totale moyenne de 3,9 ans pouvant aller jusqu'à 5,6 ans. En outre, 12 enfants ont participé à une sous-étude non contrôlée d'une durée globale moyenne de 3,1 ans pouvant aller jusqu'à 4,4 ans. Parmi les 40 patients exposés à ZAVESCA® pendant l'essai, 14 ont été traités pendant plus de 3 ans.

Le paramètre d'évaluation primaire évaluait la variation de la vitesse des saccades oculaires horizontales (*horizontal saccadic eye movement* ou HSEM) par rapport au début de l'étude, exprimée en HSEM- α . Chez les patients traités par ZAVESCA®, une amélioration moyenne (diminution de l'HSEM- α) par rapport au début de l'étude a été observée alors qu'une détérioration a été constatée dans le groupe ne recevant aucun traitement. Les enfants traités par ZAVESCA® ont également présenté une amélioration par rapport au début de l'étude ([Tableau 18](#)).

Tableau 18 : Variation de l'HSEM- α par rapport au début de l'étude, pendant une période maximale de 12 mois, étude OGT 918-007

| Paramètre | | Variation moyenne ajustée par rapport au début de l'étude (IC à 95 %) Adultes et jeunes | | Différence thérapeutique estimée (IC à 95 %) | Variation moyenne par rapport au début de l'étude (IC à 95 %) Enfants |
|--|------------------------------|---|-----------------------------|--|---|
| | | Aucun traitement (n = 8) | ZAVESCA® (n = 18) | | |
| HSEM-α (Analyse de covariance en fonction des valeurs de départ, de l'âge et du traitement) | Dernière valeur ¹ | -0,050 (-0,608 à 0,509) | -0,376 (-0,746 à -0,005) | -0,326 (-1,000 à 0,348) $p = 0,327$ | -0,465 (-0,752 à -0,178) |
| HSEM-α (Analyse de covariance en fonction des valeurs de départ, du centre et du traitement) | Dernière valeur ¹ | 0,055 (-0,443 à 0,553) | -0,463 (-0,796 à -0,129) | -0,518 (-1,125 à 0,089) $p = 0,091$ | |

1. La dernière valeur est la dernière valeur obtenue après le début de l'étude, jusqu'au 12e mois. Une augmentation par rapport au début de l'étude indique une détérioration.

Dans une analyse *a posteriori* excluant les patients qui prenaient des benzodiazépines, lesquelles sont connues pour avoir un effet sur la vitesse des saccades oculaires, la différence thérapeutique entre le groupe traité par ZAVESCA® et le groupe ne recevant aucun traitement en ce qui concerne l'HSEM- α était de -0,718 (IC à 95 % : -1,349 à -0,088; $p = 0,028$).

On a coté la fonction de déglutition sur une échelle d'évaluation afin d'estimer la capacité du patient à avaler de l'eau et des aliments de consistances diverses. Un meilleur maintien de la fonction de déglutition a été observé dans le groupe traité par ZAVESCA® que dans celui ne recevant aucun traitement (risque relatif de toute détérioration jusqu'au 12^e mois : 0,4 [IC à 95 % : 0,13 à 1,22; $p = 0,17$]). Globalement, environ 80 % des adultes, des jeunes et des enfants ont conservé une déglutition au moins stable après 24 mois de traitement par ZAVESCA®.

L'incapacité motrice a été évaluée à l'aide de l'index ambuloire de Hauser (*Hauser Standard Ambulation Index* ou SAI). Un meilleur maintien de la fonction ambuloire (détérioration moins importante par rapport au début de l'étude selon la cote moyenne obtenue sur l'échelle SAI) a été observé dans le groupe traité par ZAVESCA® que dans celui ne recevant aucun traitement

pendant l'étude contrôlée de 12 mois menée auprès d'adultes et de jeunes (ZAVESCA® : 0,087 [IC à 95 % : -0,287 à 0,461], aucun traitement : 0,802 [IC à 95 % : 0,220 à 1,385], effet du traitement [analyse de covariance en fonction des valeurs de départ, du centre et du groupe de traitement] : -0,715 [IC à 95 % : -1,438 à 0,007; $p = 0,052$]). Après deux ans de traitement par ZAVESCA®, les deux tiers des adultes, des jeunes et des enfants ont conservé une capacité ambulatoire au moins stable.

En outre, l'évaluation des capacités cognitives par rapport au début de l'étude, effectuée au moyen de l'examen de l'état mental de Folstein (*Folstein Mini-Mental Status Examination* ou MMSE) chez les adultes et les jeunes, a mis en évidence une différence favorisant ZAVESCA® pendant la phase contrôlée de 12 mois de l'étude OGT 918-007 (ZAVESCA® : 1,219 [IC à 95 % ; -0,060 à 2,498], aucun traitement : -0,352 [IC à 95 % : -2,213 à 1,510], effet du traitement [analyse de covariance en fonction des valeurs de départ, du centre et du groupe de traitement] : -1,571 [IC à 95 % : -0,692 à 3,834; $p = 0,165$]).

Les données sur le traitement par ZAVESCA® chez les enfants âgés de 4 à 12 ans atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C corroborent pleinement les résultats de l'étude contrôlée menée chez les jeunes et les adultes.

Il existe d'autres données appuyant l'efficacité de ZAVESCA® qui proviennent d'une étude rétrospective comprenant une série de 66 cas de patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C traités par ZAVESCA® pendant une moyenne de 1,5 an, à la suite d'une période d'observation moyenne de 3,1 ans précédant le traitement. Cet ensemble de données comprenait également des cas d'enfants, de jeunes et d'adultes dont l'âge variait de 1 à 43 ans. L'évolution de la maladie a été évaluée en fonction des domaines fonctionnels de la déglutition, de la marche, de la manipulation (dysmétrie / dystonie), du langage et de l'articulation ainsi que de l'incapacité générale selon une échelle d'incapacité fonctionnelle publiée propre à la maladie de Niemann-Pick de type C. En ce qui concerne tous les domaines fonctionnels et l'incapacité générale, ZAVESCA® a été associé à une diminution du taux d'évolution annualisé de la maladie, par rapport à la période précédant le traitement, pertinente sur le plan clinique.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les principaux effets communs à toutes les espèces (souris, rat, lapin, chien et singe) chez qui le miglustat a été étudié étaient une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture, accompagnée de diarrhée et, à des doses plus élevées, de lésions à la muqueuse digestive (érosions et ulcérations). Il s'est en outre produit des modifications des organes lymphoïdes chez toutes les espèces étudiées, des variations du taux de transaminase, une

vacuolisation de la thyroïde et du pancréas, des cataractes, une néphropathie et des modifications myocardiques chez le rat lorsque les doses administrées donnaient lieu à des degrés d'exposition modérément plus élevés que le degré d'exposition clinique. On a jugé que ces observations étaient consécutives à la détérioration de l'état des animaux étudiés et qu'elles n'étaient pas pertinentes pour l'évaluation du risque chez l'être humain.

Aucun effet sur le comportement ni aucun effet neurotoxicologique significatif n'a été observé chez le rat après l'administration de doses de 60, 180 et 420 mg/kg/jour pendant 26 semaines. En particulier, l'examen neuropathologique spécifique n'a permis de mettre en évidence aucun effet lié au traitement sur le cerveau, la moelle épinière, les nerfs périphériques, les racines nerveuses et les ganglions spinaux.

Tableau 19 : Études de toxicité de doses uniques

| Espèce | Méthode d'administration | Dose (mg/kg) | Dose maximale non létale observée |
|--|---|--|-----------------------------------|
| Souris | Gavage | 2 800, 5 000 | 5 000 mg/kg |
| Souris | Gavage | 1 250, 2 500, 5 000 ¹ | 5 000 mg/kg |
| Rat | Perfusion i.v. de 24 h | 10,6; 31,8; 53,6; 106 mg/kg/h | 106 mg/kg/h |
| Observations dignes d'attention : | | | |
| Souris | 5 000 mg/kg 5 000, 2 800 mg/kg | Aucune mort. Poils d'apparence hérissés. Selles molles observées le 2 ^e jour. | |
| Rat | 106 mg/kg 106, 53,6 mg/kg | Aucune mort. Signes de tuméfaction des membres pendant les 4 premières heures de la perfusion. Diminution significative du gain pondéral. | |

1. Deux doses administrées à 24 heures d'intervalle pour chaque niveau de dose

Tableau 20 : Études de toxicité de doses multiples à court terme

| Espèce | Méthode d'administration | Dose (mg/kg/jour); durée |
|--|---|---|
| Souris | Gavage | 240, 1 200, 2 400; 2 semaines |
| Rat | Gavage | 180, 840, 4 200; 4 semaines |
| Lapin | Gavage | 60, 180; 7 jours |
| Chien | Gélule | 35, 70, 105, 140; 4 semaines 85, 165, 495 et 825; 2 semaines |
| Singe | Tubage gastrique | 165, 495, 1 650; 4 semaines |
| Observations dignes d'attention : | | |
| Souris | Toutes les doses : 2 400, 1 200 mg/kg/jour : | Perte de poids; augmentation significative du poids de la rate. Augmentation significative du poids du thymus et du foie. |
| Rat | 4 200 mg/kg/jour : | (Tous les animaux sont morts ou ont été sacrifiés à cause d'une diarrhée grave); tuméfaction des membres, augmentation des figures mitotiques dans l'épithélium cæcal; déplétion des cellules caliciformes dans tout l'intestin; atrophie |

| Espèce | Méthode d'administration | Dose (mg/kg/jour); durée |
|--------------------|---|--|
| | <p>4 200, 840 mg/kg/jour :</p> <p>840, 180 mg/kg/jour :</p> <p>840 mg/kg/jour :</p> | <p>villositaire dans le jéjunum et l'iléon; atrophie de la prostate, déplétion lymphocytaire dans la rate, le thymus et les ganglions lymphatiques.</p> <p>Selles aqueuses; coloration ventrale; tuméfaction abdominale, perte de poids; diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture (sévère avec la dose de 4 200 mg, sporadique avec la dose de 840 mg); hémorragie digestive; atrophie de la portion distale de l'hypophyse; hypocellularité dans la moelle osseuse; diminution de la spermatogenèse dans les testicules; hypospermie dans l'épididyme; atrophie des vésicules séminales.</p> <p>Augmentation de la calciurie; baisse significative de la numération plaquettaire; hypospermie dans l'épididyme.</p> <p>Élévation significative de la concentration sérique d'AST, de glucose et de calcium ainsi que de l'activité des ALT (femelles); baisse de la concentration de créatinine, de protéines totales, de globulines totales (mâles) et d'albumine (femelles); diminution du poids du thymus, de la rate, des ovaires et de l'utérus et de leurs rapports.</p> |
| Lapin | <p>180, 60 mg/kg/jour :</p> <p>180 mg/kg/jour :</p> <p>60 mg/kg/jour :</p> | <p>Diminution de l'excrétion fécale, du poids corporel et de la consommation de nourriture.</p> <p>Rougeur du thymus et des tissus sous-cutanés; kystes aqueux dans un rein; nodule pancréatique rouge.</p> <p>Zones de dépression rouges dans l'estomac; reins parsemés de taches.</p> |
| Chien ¹ | <p>Toutes les doses :</p> <p>140, 105, 70 mg/kg/jour :</p> <p>140, 105 mg/kg/jour :</p> <p>105, 70 mg/kg/jour :</p> <p>105 mg/kg/jour :</p> <p>≥ 495 mg/kg/jour :</p> <p>≥ 85 mg/kg/jour :</p> | <p>Hyperémie de l'intestin grêle et du gros intestin; méléna/selles sanguinolentes (accompagnés d'infiltrat inflammatoire aigu occasionnel).</p> <p>Diminution de l'hématocrite, de la concentration d'hémoglobine et de la numération érythrocytaire.</p> <p>Diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture.</p> <p>Élévation de la concentration d'AST, diminution de l'hématocrite, de la concentration d'hémoglobine et de la numération érythrocytaire.</p> <p>Une mort (selle aqueuse noire, pupilles dilatées, respiration bruyante, prostration avant la mort); écoulement oculaire, absence de réflexes cornéens, selles mucoïdes rouges; tremblements, mouvements difficiles d'un membre; vomissements; selles mucoïdes/aqueuses/molles.</p> <p>Ataxie, diminution ou absence des réflexes pupillaires, palpébraux ou rotuliens.</p> <p>Nécrose, inflammation et hémorragie gastro-intestinales.</p> |
| Singe | <p>Toutes les doses :</p> <p>495, 1 650 mg/kg/jour :</p> | <p>Diminution reliée à la dose de l'appétit et du gain pondéral.</p> <p>Baisse significative de la concentration d'albumine; diminution du rapport albumine/globulines; élévation significative du taux</p> |

| Espèce | Méthode d'administration | Dose (mg/kg/jour); durée |
|--------|---|---|
| | <p>1 650 mg/kg/jour :</p> <p>495 mg/kg/jour :</p> | <p>des fractions de LDH (LDH₁, LDH₂, LDH₃) et de bicarbonate; hypertrophie et décoloration du foie; coloration rouge et noire de la muqueuse du jéjunum, du cæcum et du côlon; absence de plissements gastriques et desquamation de la muqueuse. 5 morts (4 animaux morts/sacrifiés après agonie, 1 animal trouvé mort 3 jours après l'administration de la dernière dose); selles molles et sanguinolentes; diarrhée; vomissements; hypoactivité; changements de l'appétit; dépression; augmentation significative de la numération plaquettaire; baisse significative du taux de sodium et de chlorure; élévation du taux de potassium.</p> <p>3 morts (animaux trouvés morts le 7^e, 13^e et 18^e jour); selles molles; diarrhée; déshydratation; dépression.</p> |

1. Le schéma posologique n'a eu aucun effet pour ce qui est des vomissements ou du changement de texture des selles. Ni le schéma posologique ni l'augmentation des doses ne se sont traduits par des signes de tolérabilité.

Tableau 21 : Études de toxicité de doses multiples à long terme

| Espèce | Méthode d'administration | Dose (mg/kg/jour); durée |
|--|--|--|
| Souris | Gavage | 100, 420, 840; 13 semaines |
| Rat | Gavage | 180, 420, 840, 1 680 ¹ ; 52 semaines 300, 600, 1 200; 26 semaines |
| Singe | Gavage | 750, 2 000; 52 semaines |
| Observations dignes d'attention : | | |
| Souris | 420 et 840 mg/kg/jour : | Augmentation significative de la lymphocytolyse dans le thymus. |
| Rat | <p>180, 420 et 840 mg/kg/jour :</p> <p>420, 840 mg/kg/jour :</p> <p>840 mg/kg/jour :</p> <p>420 mg/kg/jour :</p> <p>180 mg/kg/jour :</p> <p>1 200 mg/kg/jour</p> | <p>Augmentation de la numération leucocytaire (causée par une hausse du nombre de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes); baisse de la concentration de gammaglobuline; élévation du taux de phosphore, de calcium et de potassium; augmentation de la calciurie; augmentation de l'aspermato-genèse, œdème interstitiel et atrophie des canalicules séminifères (microscopiques) reliés au traitement et à la dose.</p> <p>Baisse de la numération plaquettaire; inhibition du gain pondéral et de la consommation de nourriture; élévation de la concentration sérique d'AST, testicules mous et/ou petits.</p> <p>Diminution de la concentration de protéines totales et d'albumine; cataractes corticales périphériques.</p> <p>Cataractes corticales périphériques transitoires.</p> <p>Légère inhibition du gain pondéral.</p> <p>Nécrose, inflammation et hémorragie gastro-intestinales.</p> |
| Singe | ≥ 750 mg/kg/jour | Nécrose, inflammation et hémorragie gastro-intestinales. |

1. L'administration du médicament a été arrêtée au cours de la 10^e semaine en raison d'un taux de mortalité élevé; les résultats de ce groupe ne sont donc pas présentés.

Cancérogénicité

Du miglustat a été administré à des rats et à des rates Sprague-Dawley pendant 100 semaines à raison de 30, de 60 et de 180 mg/kg/jour et toutes ces doses ont entraîné une augmentation de l'incidence d'hyperplasie des cellules interstitielles des testicules (cellules de Leydig) et d'adénomes des cellules interstitielles chez le rat mâle. La dose sans effet observé (DSEO) n'a pas été établie et l'effet n'était pas lié à la dose. Des études mécanistes ont révélé que la diminution de la production de prolactine pouvait jouer un rôle dans l'apparition d'une hyperplasie des cellules de Leydig et d'adénomes chez le rat. Il s'agit d'un mécanisme propre aux rats et considéré comme étant peu pertinent chez l'être humain. Aucune augmentation notable de la fréquence des tumeurs n'a été observée ailleurs dans l'organisme de la rate ou du rat. Les adénomes des cellules interstitielles qui apparaissent chez le rat à la suite de l'administration de molécules non génotoxiques sont généralement considérés comme peu pertinents chez l'humain.

L'administration de miglustat par gavage à des doses de 210, 420 et 840/500 mg/kg/jour (diminution de la dose après six mois) à 300 souris CD1 pendant 2 ans a entraîné une augmentation de l'incidence des lésions inflammatoires, hyperplasiques et, occasionnellement, néoplasiques dans le gros intestin tant chez les mâles et que chez les femelles. Des lésions néoplasiques ont été observées chez 0/50, 0/49, 1/50, 2/50 et 3/50 mâles et chez 0/50, 0/49, 0/49, 1/50 et 2/49 femelles recevant des doses de 0, 0, 210, 420 et 840/500 mg/kg/jour, respectivement. Les tests de tendance étaient significatifs chez les mâles et chez les femelles (mâles : $p = 0,005$, femelles : $p = 0,017$), mais les comparaisons par groupes montraient une augmentation significative de l'incidence des lésions chez les mâles à la dose la plus forte seulement, soit de 840/500 mg/kg/jour ($p = 0,007$). Puisque les effets sur les intestins ont été observés après l'administration de miglustat par voie orale et non par voie intraveineuse, l'exposition locale (en mg/kg/jour) est considérée comme étant plus pertinente que l'exposition systémique. Dans cette étude, les doses administrées correspondaient à des doses 49, 98 et 196/116 fois plus fortes que la dose de 100 mg, 3 fois par jour, recommandée chez l'humain. Des carcinomes se développaient occasionnellement dans le gros intestin à toutes les doses, une augmentation significative sur le plan statistique étant observée dans le groupe recevant la dose la plus élevée. La pertinence de ces résultats chez l'humain ne peut être exclue. Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs causées par le médicament n'a été observée dans un autre organe.

Génotoxicité

Le miglustat n'a révélé aucun pouvoir mutagène ni clastogène au cours d'une batterie d'épreuves *in vivo* et *in vitro*, dont les tests de mutation bactérienne réverse (test de Ames), d'aberration chromosomique (sur des lymphocytes humains), de mutation génétique sur des cellules de mammifères (cellules d'ovaire de hamster chinois) et le test du micronoyau chez la souris.

Tableau 22 : Études de génotoxicité – In Vitro

| Test | Aperçu du test | Témoins positifs | Doses ($\mu\text{g}/\text{boîte}$) |
|------------------|--|---------------------------------|--------------------------------------|
| Test de mutation | Deux tests de mutation indépendants (méthode | <i>Salmonella typhimurium</i> , | 8, 40, 200, 1 000, 5 000 |

| Test | Aperçu du test | Témoins positifs | Doses (µg/boîte) |
|---|--|--|-------------------------|
| bactérienne réverse | d'incorporation directe et méthode de préincubation) ont été effectués en présence et en l'absence d'un système d'activation métabolique mélange S9 (recueilli de rats traités par un mélange de bêta-naphthoflavone et de phénobarbital sodique). | souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100 <i>Escherichia coli</i> , souche WP2 uvrA | |
| Test cytogénétique sur cellules de mammifères : lymphocyte humain | Dans deux essais, des lymphocytes humains provenant de 2 donneurs ont été traités par le miglustat ou par des substances témoins positives en présence et en l'absence du mélange S9. Dans le premier essai, la durée d'incubation était de 3 heures et le prélèvement a été fait 1,5 cycle cellulaire environ après le début de cette incubation. Dans le second essai, le traitement durait 3 heures en présence de mélange S9 et 1,5 cycle cellulaire en l'absence de mélange S9. Deux périodes de prélèvement ont été utilisées : à 1,5 cycle cellulaire et après 24 heures. | Mitomycine C, cyclophosphamide | 500, 2 500, 5 000 µg/mL |
| Résultats/conclusion : | | | |
| Test de mutation bactérienne réverse | | On a observé des augmentations significatives sur le plan statistique du nombre de mutants inverses avec la méthode d'incubation directe utilisant la souche WP2 uvrA, à une densité de 8 µg/boîte, en présence du mélange S9 et avec la méthode de préincubation utilisant la souche TA100, à une densité de 40 µg/boîte, en l'absence de mélange S9. Aucune relation dose-effet n'était associée à l'une ou l'autre de ces augmentations et ces dernières n'étaient pas jugées significatives sur le plan biologique. Aucune autre augmentation significative sur le plan statistique du nombre de mutants inverses n'a été notée quelles que soient la souche et la dose, en présence ou en l'absence de mélange S9. Le miglustat n'a pas eu d'effet mutagène en présence ou en l'absence du mélange S9 dans les conditions de réalisation de ce test. | |
| Test cytogénétique sur cellules de mammifères | | Le miglustat n'a pas eu d'effet clastogène dans les conditions de réalisation de ce test. | |

Tableau 23 : Étude de génotoxicité – In Vivo

| Espèce | Aperçu du test | Dose (mg/kg/jour); méthode d'administration, schéma posologique |
|---|--|--|
| Souris | On a évalué si le miglustat avait le potentiel de déclencher la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse de souris. On a sacrifié les animaux 24 heures après l'administration de la seconde dose et on a préparé des frottis de moelle osseuse pour réaliser le test des micronoyaux. | 1 250, 2 500, 5 000; orale (gavage); 2 fois par jour, 24 heures d'intervalle. Animaux sacrifiés 24 heures après l'administration de la seconde dose. |
| Résultats/conclusion : | | |
| Aucune hausse significative du taux de formation de micronoyaux n'a été observée quelle que soit la dose administrée, comparativement à l'effet de l'excipient témoin. Ces résultats appuient la conclusion selon laquelle le miglustat ne déclenche pas la formation de micronoyaux dans les cellules de moelle osseuse de souris dans les conditions de réalisation de ce test. | | |

Des résultats semblables à ceux du test de mutation bactérienne inverse ont été obtenus dans une étude de mutagenèse réalisée au moyen de l'essai de mutation du locus HGRPT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase) sur des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Toxicologie de la reproduction et du développement

Chez des lapines gravides, l'administration par gavage oral de doses de 15, 30 ou 45 mg/kg/jour de miglustat du 6^e au 18^e jour de gestation (organogenèse) s'est traduite par des décès maternels et une diminution du gain pondéral avec la dose de 15 mg/kg/jour (un degré d'exposition systémique moindre que le degré d'exposition systémique thérapeutique chez l'être humain, basé sur des comparaisons de la surface corporelle).

Tableau 24 : Études de toxicité sur la reproduction

| Espèce | Méthode d'administration | Dose (mg/kg/jour); durée |
|--------|--------------------------|---|
| Rat | Gavage | 20, 60, 180; mâles – de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'à 5 semaines après celui-ci; femelles – de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'au 7 ^e jour après la mise bas |
| Rat | Gavage | 20, 60, 180; mâles – 14 ou 70 jours avant l'accouplement et pendant celui-ci |
| Rat | Gavage | 60; mâles – 42 jours avant l'accouplement, pendant l'accouplement jusqu'à l'autopsie 1 semaine après celui-ci |
| Rat | Gavage | 20, 60, 180; femelles – du 15 ^e jour avant l'accouplement jusqu'au 17 ^e jour de grossesse |
| Rat | Gavage | 20, 60, 180; femelles – du 6 ^e jour de la gestation jusqu'à la lactation (jour 20 post-partum) |

| Espèce | Méthode d'administration | Dose (mg/kg/jour); durée |
|--|---------------------------------|---|
| Lapin | Gavage | 15, 30, 45, femelles - durant les jours 6 à 18 de la gestation (organogénèse) |
| Observations dignes d'attention : | | |
| Mâles | 180, 60, 20 mg/kg/jour : | Diminution de la motilité des spermatozoïdes et de leur concentration; baisse de la vitesse de trajectoire réelle des spermatozoïdes; changements morphologiques des spermatozoïdes (réduction du nombre de spermatozoïdes normaux, augmentation du nombre de spermatozoïdes sans tête et à crochet plus court); réduction de poids de la queue de l'épididyme. |
| | 180, 60 mg/kg/jour : | Hausse du nombre de spermatozoïdes à crochet plus court; augmentation des anomalies diverses des spermatozoïdes. |
| | 180 mg/kg/jour : | Effet possible sur la fertilité après 4 et 13 semaines de traitement. |
| | 60, 20 mg/kg/jour : | Baisse de la concentration de spermatozoïdes et de la vitesse de déplacement en ligne droite. |
| | 60 mg/kg/jour : | Diminution de la fertilité (résultant en une augmentation du nombre d'œufs non fertilisés et subissant une fragmentation; dégénération/atrophie des testicules et des tubes séminifères). |
| | 20 mg/kg/jour : | Diminution de la spermatogénèse avec altération de la morphologie et de la motilité du sperme et diminution de la fertilité. La diminution de la spermatogénèse était réversible après un arrêt du médicament de 6 semaines. |
| Rates | 180, 60, 20 mg/kg/jour : | Réduction du nombre de corps jaunes et de nidations; augmentation des pertes avant la nidation (après 12 ou 13 semaines de traitement); diminutions des naissances en vie; diminution des poids corporels des petits. |
| | 180, 60 mg/kg/jour : | Augmentation de la durée de la gestation; mises à bas retardées; hausse des morts embryofœtales précoces; augmentation des pertes après la nidation; hausse du poids placentaire. |
| | 180 mg/kg/jour : | Réduction du gain pondéral à compter du 12 ^e jour de la gestation; diminution du poids du fœtus et de la taille des portées; augmentation du poids placentaire. |
| | 60 mg/kg/jour : | Baisse du nombre de petits. Il s'est produit une augmentation liée au traitement du poids corporel moyen des petits des deux sexes au cours de la période d'allaitement. On a jugé qu'elle était attribuable à la petite taille des portées et à l'augmentation de la durée de la |

| Espèce | Méthode d'administration | Dose (mg/kg/jour); durée |
|---------|--------------------------|--|
| Lapines | 15 mg/kg/jour : | <p>gestation notées dans les groupes traités.</p> <p>L'effet du traitement sur le nombre moyen de corps jaunes, de nidations et de pertes avant la nidation ainsi que sur la morphologie des spermatozoïdes ne suivait pas une courbe liée à la dose, et ce, à tous les niveaux de doses; cette courbe était plutôt en forme de cloche.</p> <p>À l'accouplement six semaines après la fin du traitement, les paramètres relatifs à la grossesse étaient revenus dans les limites normales. Treize semaines après la fin du traitement, on n'observait plus d'effet sur la morphologie des spermatozoïdes.</p> <p>Mort maternel; diminution du gain pondéral.</p> |

Toxicologie particulière

Tableau 25 : Tests de tolérabilité locale

| Espèce | Aperçu du test | Dose; méthode d'administration; schéma posologique |
|-------------------------------|--|--|
| Souris | Le test de tuméfaction de l'oreille de la souris a été effectué pour évaluer le potentiel de sensibilisation du miglustat. Les souris ont reçu une injection intradermique d'une émulsion renfermant une proportion égale d'adjuvant complet de Freund et d'eau, sur chaque côté de la ligne médiane abdominale, le 1 ^{er} jour de l'étude. | 10 %, 30 % (m/v); cutanée (solution); dose de 10 % appliquée sur l'abdomen le 1 ^{er} , 2 ^e , 3 ^e et 4 ^e jour et dose de 30 % appliquée sur les oreilles le 11 ^e jour. |
| Lapin | On a évalué le potentiel d'irritation cutanée primaire avec l'OGT 918 chez des lapins. Chacun des trois lapins a été simultanément exposé à des duplicats de quatre traitements différents (8 sites cutanés/lapin) sur la peau du dos et des flancs. | 250 mg/site cutané (miglustat); cutanée (solution); dose appliquée pendant environ 24 heures au moyen d'un système de libération transdermique par timbre Hill Top. |
| Résultats/conclusion : | | |
| Souris | On n'a obtenu aucune réponse équivoque ou positive. Le miglustat n'a pas entraîné de sensibilisation à la concentration analysée dans cette étude. | |
| Lapin | Le miglustat n'a causé qu'une légère irritation. | |

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr**ZAVESCA**[®]
migLUstat en gélule

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

Pour quoi utilise-t-on **ZAVESCA**?

ZAVESCA sert :

- à traiter la maladie de Gaucher de type 1 d'intensité légère à modérée chez les adultes qui ne peuvent pas utiliser l'imiglucérase (Cerezyme) ou une autre thérapie de remplacement enzymatique;
- à ralentir l'évolution de certains des symptômes neurologiques observés chez les adultes et les enfants âgés de 4 ans et plus atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C (qui ont un effet sur le cerveau et le système nerveux).

Comment **ZAVESCA** agit-il?

ZAVESCA empêche le fonctionnement de l'enzyme appelée glucosylcéramide synthase. Cela provoque une diminution de la production de substances grasses appelées glucosylcéramides, un type de glycosphingolipides, dans les cellules.

La maladie de Gaucher de type 1 se caractérise par une accumulation de glucosylcéramides dans certaines cellules du système immunitaire, appelées macrophages, ce qui entraîne une augmentation du volume du foie et de la rate, ainsi que des changements sanguins et une maladie des os.

Chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C, des glycosphingolipides (substances grasses) s'accumulent dans les cellules du cerveau, ce qui peut causer des problèmes de mouvement oculaire, de vision, d'équilibre, de déglutition, d'élocution et de mémoire, ainsi que des convulsions (crises d'épilepsie).

Quels sont les ingrédients de **ZAVESCA**?

Ingrédient médicamenteux : miglustat

Ingrédients non médicamenteux : oxyde ferrique noir (E172), gélatine, stéarate de magnésium, povidone (K30), glycolate d'amidon sodique, gomme laque, dioxyde de titane (E171)

ZAVESCA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Gélule : 100 mg

N'utilisez pas ZAVESCA si :

- vous êtes allergique au miglustat ou à tout ingrédient non médicinal de ZAVESCA ou à tout composant du contenant (voir **Quels sont les ingrédients de ZAVESCA?**);
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, car ZAVESCA peut être nocif pour le bébé à naître.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZAVESCA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez actuellement des problèmes de reins ou si vous en avez déjà eus;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez des problèmes d'estomac ou d'intestin, comme une maladie inflammatoire de l'intestin;
- si vous avez ou avez eu une cataracte (opacité du cristallin de l'œil).

Autres mises en garde :

ZAVESCA doit être prescrit uniquement par un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Gaucher ou de la maladie de Niemann-Pick de type C.

Grossesse, allaitement et fertilité

Patientes :

- Vous ne devez pas prendre ZAVESCA si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. ZAVESCA peut être nocif pour le bébé à naître. Votre professionnel de la santé s'assurera que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer votre traitement par ZAVESCA.
- S'il est possible que vous deveniez enceinte, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant votre traitement par ZAVESCA.
- Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par ZAVESCA. On ne sait pas si ZAVESCA passe dans le lait maternel.

Patients :

- Vous ne devez pas concevoir un enfant pendant votre traitement par ZAVESCA et au cours des 3 mois qui suivent la prise de la dernière dose.
- Vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant votre traitement par ZAVESCA et au cours des 3 mois qui suivent la prise de la dernière dose. Votre partenaire féminine doit également utiliser une méthode efficace de contraception pendant votre traitement par ZAVESCA et au cours des 3 mois qui suivent la prise de votre dernière dose.
- ZAVESCA peut modifier votre sperme et réduire votre fertilité.

Examens sanguins et surveillance : ZAVESCA peut causer des résultats anormaux de vos examens sanguins. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer ces examens et en interprétera les résultats. Il surveillera également l'état de santé de votre rate et de votre foie. Vous devrez avoir un examen neurologique pour vérifier l'état de santé de votre cerveau et de vos nerfs avant de commencer à prendre ZAVESCA. Votre professionnel de la santé répétera ce processus régulièrement pendant le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : ZAVESCA peut causer des étourdissements. Accordez-vous du temps pour voir comment vous réagissez à ZAVESCA avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec ZAVESCA :

- À ce jour, aucune interaction pertinente n'a été observée avec ZAVESCA.

Comment prendre ZAVESCA :

- Prenez toujours ZAVESCA en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. En cas d'incertitude, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé décidera de la durée de votre traitement par ZAVESCA.
- Votre professionnel de la santé vous donnera peut-être une dose plus faible si vous avez des problèmes de reins.
- Les gélules ZAVESCA doivent être avalées entières avec de l'eau.
- ZAVESCA peut être pris avec ou sans aliments. Le risque de diarrhée peut diminuer si ZAVESCA est pris entre les repas.

Dose habituelle :

Maladie de Gaucher de type 1 :

- **Adultes âgés de 18 ans et plus :** 100 mg trois fois par jour pris à intervalles réguliers.

Maladie de Niemann-Pick de type C :

- **Adultes et adolescents âgés de 12 à 17 ans :** 200 mg trois fois par jour.
- **Enfants âgés de 4 à 12 ans :** Votre professionnel de la santé décidera de la dose appropriée à votre enfant.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZAVESCA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de ZAVESCA, ne prenez pas deux doses à la fois pour rattraper la dose oubliée. Prenez votre prochaine dose au moment habituel.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZAVESCA?

Lorsque vous prenez ZAVESCA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables peuvent inclure :

- perte de poids
- perte d'appétit
- bouche sèche
- gaz (flatulences)
- douleur à l'estomac
- indigestion
- nausée
- constipation
- maux de tête
- étourdissements, vertige
- fatigue
- faiblesse généralisée
- symptômes qui ressemblent à ceux de la grippe
- changements de la vue
- crampes ou spasmes musculaires
- problèmes de mémoire

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|--------------------------|--|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| TRÈS FRÉQUENT | | | |
| Diarrhée | | ✓ | |
| FRÉQUENT | | | |
| Problèmes neurologiques : picotements, engourdissement ou douleur, perte de réflexes, nouveaux tremblements ou aggravation des tremblements existants dans les mains | | ✓ | |
| Thrombopénie (taux faibles de plaquettes dans le sang) : augmentation des saignements ou des ecchymoses, éruption cutanée avec taches rougeâtres pourpres, saignements du nez ou des gencives, sang dans l'urine ou les selles | | ✓ | |
| Convulsions : crises d'épilepsie avec ou sans perte de conscience | | | ✓ |

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

Entreposage :

- Conservez le médicament à la température ambiante entre 15 et 30 °C.
- Protégez-le de l'humidité.
- Gardez les gélules dans l'emballage original.
- Ne prenez pas les gélules après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur ZAVESCA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant : www.janssen.com/canada, ou peut être obtenu en composant le 1-800-567-3331 ou le 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc., Toronto (Ontario) M3C 1L9.

Dernière révision : 17 janvier 2022

Marques de commerce utilisées sous licence.

Toutes les autres marques de commerce de tierces parties appartiennent à leurs propriétaires respectifs.