

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrZAVESCA®

migLUstat

Gélule de 100 mg

Norme reconnue

Inhibiteur de la glucosylcéramide synthase

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

**Date de révision : 10 septembre 2019**

[www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)

N° de contrôle de la présentation : 229445

© 2019 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

## Table des matières

<b>PREMIÈRE PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	3
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	16
SURDOSAGE.....	18
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUES .....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	20
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES .....	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	20
<b>DEUXIÈME PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	22
INFORMATION PHARMACOLOGIQUE DÉTAILLÉE .....	32
MICROBIOLOGIE.....	35
TOXICOLOGIE .....	35
RÉFÉRENCES .....	43
<b>TROISIÈME PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>44</b>

PrZAVESCA®

migLUstat

## PREMIÈRE PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/dosage	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélule, 100 mg	Voir la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ZAVESCA® (miglustat) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée à qui la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas (par exemple, en raison d'une allergie, d'une hypersensibilité ou d'un accès veineux difficile).

ZAVESCA® est indiqué pour ralentir l'évolution de certaines des manifestations neurologiques observées chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C.

**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.

**Personnes âgées :** On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration de ZAVESCA® aux patients âgés de plus de 70 ans.

### CONTRE-INDICATIONS

ZAVESCA® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au miglustat ou à l'un des excipients du médicament.

ZAVESCA® est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir. Les femmes en âge de procréer prenant ZAVESCA® doivent être avisées du risque potentiel du médicament pour le fœtus. **Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et TOXICOLOGIE.**

### 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.

Les renseignements pour le consommateur doivent être passés en revue avec le patient.

### **Généralités**

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

**Passage de la 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 la thérapie de remplacement enzymatique.

**Maladie de Niemann-Pick de type C :** Il faut évaluer régulièrement les bienfaits du traitement à ZAVESCA® en ce qui a trait aux manifestations neurologiques chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C pour déterminer s'il est avantageux de poursuivre le traitement.

### **Appareil digestif**

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 sucrose, 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 loperamide. 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 s'aggravent. Les patients atteints d'une diarrhée chronique ou d'un autre trouble digestif qui ne répond pas à ces mesures devraient 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 importantes, y compris les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

### **Fonction hématologique**

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. Dans les essais cliniques, une faible diminution moyenne du taux d'hémoglobine (- 0,95 g/dL [IC à 95 % : de - 1,38 à - 0,53]) et de la numération plaquettaire ( $- 44,1 \times 10^9/L$  [IC à 95 % : de - 57,6 à - 30,7]) a été observée chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui sont passés de la thérapie de remplacement enzymatique à ZAVESCA®.

Une légère diminution de la numération plaquettaire non associée à une hémorragie a été observée chez certains patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C traités à ZAVESCA®. Dans l'étude clinique, 40 à 50 % des patients présentaient au départ une numération plaquettaire se situant sous la limite inférieure de la normale. Il est recommandé de surveiller la numération plaquettaire chez ces patients.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

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

**Femmes : Voir la section CONTRE-INDICATIONS.** ZAVESCA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. Les femmes en âge de procréer qui prennent ZAVESCA<sup>®</sup> doivent utiliser une méthode contraceptive fiable.

**Hommes :** Les hommes prenant ZAVESCA<sup>®</sup> doivent utiliser une méthode contraceptive fiable et être avisés que le médicament pourrait avoir un effet sur le sperme. Les partenaires de sexe féminin des hommes traités à ZAVESCA<sup>®</sup> doivent également utiliser 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.

Jusqu'à ce que de plus amples renseignements soient disponibles, il est conseillé aux hommes désirant voir leur partenaire concevoir un enfant de cesser ZAVESCA<sup>®</sup> et d'utiliser une méthode contraceptive fiable pendant les trois mois suivant l'arrêt du traitement.

### **Fonction rénale**

ZAVESCA<sup>®</sup> 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 grave. 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. L'administration du miglustat est déconseillée dans les cas d'insuffisance rénale grave. 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.

### **Système nerveux**

Des cas de neuropathie périphérique et de tremblements ont été signalés chez des patients traités à ZAVESCA<sup>®</sup> présentant ou non une affection concomitante, comme une carence en vitamine B<sub>12</sub> 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.

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.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

ZAVESCA<sup>®</sup> n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

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.

ZAVESCA® augmente la fréquence d'adénomes des cellules interstitielles chez le rat. Chez la souris, l'administration de ZAVESCA® a entraîné une augmentation de l'incidence des lésions néoplasiques, hyperplasiques et inflammatoires dans le gros intestin, tant chez le mâle que chez la femelle. Pour de plus amples renseignements, voir la section **TOXICOLOGIE**.

### **Dépendance/tolérance**

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

### **Populations particulières**

**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 qu'il était associé à des effets toxiques sur la reproduction, notamment à une dystocie. 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 âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception. **Voir les sections CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE.**

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

**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 la section 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 à 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 à ZAVESCA®; il faut réévaluer l'équilibre entre les bienfaits et les risques chez chaque patient avant de poursuivre le traitement.

**Personnes âgées :** 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 ne fait état d'aucune différence à ce chapitre entre les deux groupes. En général, il faut choisir avec soin la dose à administrer aux patients âgés; on instaure habituellement le traitement à la plus faible dose de l'éventail posologique, car ces patients présentent plus souvent une diminution de la fonction cardiaque, rénale et hépatique ainsi que des affections concomitantes; ils prennent plus fréquemment d'autres médicaments en même temps.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

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 régulièrement le taux de vitamine B<sub>12</sub> en raison de la fréquence élevée de la carence en vitamine B<sub>12</sub> chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Enfin, il est conseillé de surveiller la numération plaquettaire et la fonction rénale des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C qui sont traités à ZAVESCA®

(voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, fonction hématologique et fonction rénale**).

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 la section **TOXICOLOGIE**).

### **Amoindrissement des facultés**

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 effet indésirable très fréquent; les patients qui en présentent ne doivent ni conduire un véhicule ni utiliser de machines.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Vue d'ensemble des effets indésirables du médicament**

#### **Maladie de Gaucher de type 1**

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 (très courants) étaient la diarrhée (110 patients, 83 %), la perte de poids (64 patients, 49 %), les flatulences (68 patients, 52 %), les douleurs abdominales (30 patients, 23 %), les douleurs abdominales hautes (19 patients, 14 %), les tremblements (38 patients, 29 %), les céphalées (18 patients, 14 %), la fatigue (13 patients, 10 %) et les nausées (13 patients, 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**

Parmi les 132 patients traités à 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 %, flatulence; 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 (9 patients; 11 %) qu'avec la dose de 50 mg administrée trois fois par jour (5 patients; 6 %) ou le traitement d'association (2 patients; 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 pondérale 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 et de 50 mg de ZAVESCA® prises trois fois par jour. Le pourcentage de patients dont la dose de ZAVESCA® a été réduite en raison d'un effet indésirable était similaire dans le groupe recevant la dose de 100 mg trois fois par jour et dans le groupe prenant la dose de 50 mg trois fois par jour, soit 6 % et 4 %, respectivement.

## **Maladie de Niemann-Pick de type C**

Parmi les 40 patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C, 97,5 % (39 patients) ont présenté au moins un effet indésirable au cours de la période de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents étaient une diarrhée (chez 82,5 % des patients, soit 33 patients), une perte de poids (chez 60,0 % des patients, soit 24 patients), des tremblements (chez 57,5 % des patients, soit 23 patients) et des flatulences (chez 55 % des patients, soit 22 patients).

Neuf patients, dont deux enfants, se sont 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 étaient liés au traitement à 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 à ZAVESCA®).

Dans des essais actuellement 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 à ZAVESCA®.

## **Effets indésirables du médicament pendant les essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables notés durant ceux-ci pourraient ne pas refléter les taux observés dans la pratique clinique et ils ne devraient pas être comparés à ceux relevés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables du médicament survenus durant les essais cliniques sont utiles pour répertorier ceux qui sont associés au médicament et pour déterminer approximativement leurs taux.*

## **Maladie de Gaucher de type 1**

Les renseignements présentés dans la présente section concernent les patients traités à ZAVESCA® pendant les périodes principale (0-12 mois) et de prolongation (12-54 mois) des études 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 du MedDRA)**

<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b>	ZAVESCA® (n = 132)	
<b>Principaux systèmes ou appareils organiques : termes privilégiés</b>	n	(%)
<b>Troubles du système sanguin et du système lymphatique</b>		
Thrombopénie	6	(5)
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Vertige	2	(2)
<b>Troubles de la vue</b>		
Vision floue	2	(2)
<b>Troubles de l'appareil digestif</b>		
Diarrhée	110	(83)
Flatulence	68	(52)
Douleur abdominale	30	(23)
Douleur abdominale haute	19	(14)
Nausées	13	(10)
Météorisme abdominal	10	(8)
Gêne abdominale	8	(6)
Constipation	7	(5)
Vomissements	3	(2)
Dyspepsie	5	(4)
Douleur gastro-intestinale	4	(3)
Xérostomie	2	(2)
Gastrite	2	(2)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Fatigue	13	(10)
Asthénie	7	(5)
Frissons	2	(2)
Malaise	2	(2)
Douleur thoracique	2	(2)
Énervement	2	(2)
<b>Examens et analyses</b>		
Perte de poids	64	(49)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	11	(8)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>		
Spasmes musculaires	12	(9)
Faiblesse musculaire	3	(2)
Arthralgie	2	(2)
Douleur osseuse	2	(2)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Tremblement	38	(29)
Céphalée	18	(14)
Étourdissements	11	(8)
Paresthésie	11	(8)
Hypoesthésie	7	(5)
Neuropathie périphérique	4	(3)

<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b>	ZAVESCA® (n = 132)	
	n	(%)
<b>Principaux systèmes ou appareils organiques : termes privilégiés</b>		
Amnésie	3	(2)
Anomalies de la coordination	2	(2)
Troubles de l'attention	2	(2)
Altération de la mémoire	2	(2)
Migraine	2	(2)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
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 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. Chez les adultes, la dose habituelle de ZAVESCA® était de 200 mg 3 f.p.j. et, chez les enfants, cette dose était ajustée en fonction de la surface corporelle.

Les effets indésirables observés chez plus de 1 patient traité par le miglustat sont énumérés au Tableau 2 et au Tableau 3 ci-dessous (classification par système ou appareil organique et selon les termes privilégiés par l'OMS).

**Tableau 2– Effets indésirables observés chez plus de 1 patient (adulte ou jeune) atteint de la maladie de Niemann-Pick de type C traité par le miglustat (classification par système ou appareil organique et selon les termes privilégiés par l'OMS)**

	Miglustat (n = 20)*		Aucun traitement (n = 9)*	
	n	(%)	n	(%)
<b>Appareil digestif</b>				
Diarrhée	17	(85)	4	(44)
Flatulence	14	(70)	0	(0)
Douleur abdominale	9	(45)	0	(0)
Nausée	7	(35)	1	(11)
Vomissements	6	(30)	0	(0)
Météorisme abdominal	4	(20)	0	(0)
Gêne abdominale	3	(15)	0	(0)
<b>Système nerveux central et périphérique</b>				
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 d'intention	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)

	Miglustat (n = 20)*		Aucun traitement (n = 9)*	
	n	(%)	n	(%)
<b>Examens exploratoires</b>				
Perte de poids	13	(65)	0	(0)
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite	7	(35)	3	(33)
<b>Troubles psychiques</b>				
Dépression	4	(20)	0	(0)
Insomnie	6	(30)	0	(0)
Agitation	3	(15)	0	(0)
Trouble du sommeil	2	(10)	0	(0)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>				
Fatigue	7	(35)	1	(11)
Froideur des extrémités	2	(10)	0	(0)
Chute	2	(10)	2	(22)
Syndrome pseudo-grippal	2	(10)	0	(0)
<b>Blessure, empoisonnement et complications liées aux interventions</b>				
Lacération	3	(15)	1	(11)
Contusion	3	(15)	0	(0)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	5	(25)	0	(0)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur</b>				
Douleur dans les membres	2	(10)	2	(22)
Arthralgie	3	(15)	0	(0)
Crampes musculaires	2	(10)	0	(0)

\* 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 (enfant) atteint de la maladie de Niemann-Pick de type C traité par le miglustat (classification par système ou appareil organique et selon les termes privilégiés par l'OMS)**

	Miglustat (n = 12)*	
	n	(%)
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	8	(67)
Vomissements	4	(33)
Flatulence	4	(33)
Douleur abdominale	2	(17)
<b>Système nerveux central et périphérique</b>		
Démarche anormale	4	(33)
Hyperréflexie	3	(25)
Dysphagie	3	(25)
Ataxie	3	(25)
Aggravation du tremblement	2	(17)
Tremblement	2	(17)
Paralysie pseudo-bulbaire	2	(17)
Démarche spastique	2	(17)

	Miglustat (n = 12)*	
	n	(%)
Dystonie	2	(17)
Céphalée	2	(17)
Saccades oculaires	2	(17)
<b>Examens exploratoires</b>		
Perte de poids	3	(25)
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	4	(33)
Sinusite	3	(25)
Infection des voies respiratoires	2	(17)
Gastro-entérite virale	2	(17)
Infection des oreilles	2	(17)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Fatigue	5	(42)
Léthargie	2	(17)
Chute	2	(17)
Déshydratation	2	(17)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	4	(33)
Épistaxis	2	(17)
<b>Blessure, empoisonnement et complications liées aux interventions</b>		
Lacération	2	(17)

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

### **Troubles digestifs**

**Diarrhée :** Environ 85 % des patients traités à ZAVESCA® ont fait état de diarrhée. **Voir la section 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. L'effet était surtout marqué après 12 mois de traitement, avec une perte de poids moyenne de 6 à 7 % du poids corporel.

### **Troubles neurologiques**

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, ce tremblement était décrit comme un tremblement physiologique exagéré des mains. Le tremblement se manifestait habituellement dans le mois suivant le début du traitement et, dans de nombreux cas, il disparaissait pendant le traitement. 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 à ZAVESCA® présentant ou non une affection concomitante, comme une carence en vitamine B<sub>12</sub> 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. 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.

Dans une étude observationnelle menée auprès de 103 patients qui n'étaient pas exposés à ZAVESCA®, 11 patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (11 %) présentaient une polyneuropathie périphérique au départ, ce qui indique une prévalence plus élevée que dans la population générale. Ces données correspondent à la prévalence de 10 % de la neuropathie périphérique déjà signalée chez une cohorte de patients atteints de la maladie de Gaucher recevant ou non un traitement enzymatique substitutif. **Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, système nerveux.**

#### **Effets indésirables peu fréquents pendant les essais cliniques (≤ 1 %)**

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

**Troubles du système sanguin et du système lymphatique** : leucopénie.

**Troubles cardiaques** : extrasystoles supraventriculaires.

**Troubles congénitaux, familiaux et génétiques** : maladie de Gaucher.

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe** : acouphène.

**Troubles de la vue** : blépharospasme.

**Troubles de l'appareil digestif** : anomalie des selles, gêne épigastrique, éructation, polypes gastriques, polype intestinal, syndrome du côlon irritable, paresthésie buccale.

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

**Infections et infestations** : rhinopharyngite, infection des voies urinaires.

**Examens et analyses** : augmentation du taux d'aspartate-aminotransférase, diminution du taux de folate dans le sang, augmentation du taux de marqueurs cellulaires, anomalie de l'électroprotéinogramme, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, diminution du volume cellulaire moyen, présence d'immunoglobulines monoclonales, anomalie de la morphologie des plaquettes, diminution du taux de vitamine B<sub>1</sub>, augmentation du poids.

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

**Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif** : lombalgie, myalgie, douleur dans un membre.

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

**Troubles psychiatriques** : dépression, trouble émotif, baisse de la libido, éjaculation précoce, trouble du sommeil.

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** : dysfonctionnement érectile, hypoménorrhée, règles irrégulières.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : alopecie, ecchymose, hyperhidrose, hypoesthésie faciale, tendance accrue aux ecchymoses, prurit.

**Troubles vasculaires** : bouffées vasomotrices.

### **Résultats anormaux des analyses hématologiques et biochimiques**

Dans les essais cliniques sur la maladie de Gaucher de type 1, on a relevé quelques variations notables des paramètres hématologiques et de coagulation au cours du traitement. Les paramètres ayant varié de plus de 10 % entre le début de l'étude et les 6<sup>e</sup>, 12<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> mois se limitaient à une augmentation de la numération des polynucléaires éosinophiles au 6<sup>e</sup> (+19,8 %), au 12<sup>e</sup> (+21,7 %) et au 18<sup>e</sup> mois (+23,1 %), à une augmentation de celle des basophiles au 6<sup>e</sup> mois (+36,2 %) et à une baisse au 18<sup>e</sup> mois (-31,7 %), ainsi qu'à une élévation du temps de thromboplastine partielle au 6<sup>e</sup> mois (+36,2 %). Le taux d'hémoglobine, l'hématocrite ainsi que la numération des globules 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<sup>e</sup> mois pour les paramètres suivants : numération des globules rouges au 30<sup>e</sup> mois (+10,5 %); numération plaquettaire au 24<sup>e</sup> (+25,7 %), au 30<sup>e</sup> (+29,1 %) et au 36<sup>e</sup> mois (+33,1 %); et hématocrite au 24<sup>e</sup> (+10,8 %), au 30<sup>e</sup> (+13,0 %) et au 36<sup>e</sup> mois (+12,4 %). Les seuls autres paramètres ayant varié de plus de 10 % entre le début de l'étude et les 24<sup>e</sup>, 30<sup>e</sup> et 36<sup>e</sup> mois étaient les lymphocytes au 24<sup>e</sup> (+14,2 %) et au 30<sup>e</sup> mois (+21,1 %); les monocytes au 24<sup>e</sup> (+10,8 %) et au 30<sup>e</sup> mois (+15,7 %); les basophiles au 24<sup>e</sup> (-27,6 %), au 30<sup>e</sup> (-51,9 %) et au 36<sup>e</sup> mois (-39,8 %).

Dans l'essai clinique OGT 918-011, au cours duquel 21 patients ont reçu un traitement de 24 mois à ZAVESCA<sup>®</sup>, une faible diminution moyenne du taux d'hémoglobine (- 0,95 g/dL [IC à 95 % : de - 1,38 à - 0,53]) et de la numération plaquettaire ( $- 44,1 \times 10^9/L$  [IC à 95 % : de - 57,6 à - 30,7]) a été observée entre le début et la fin de l'étude.

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 4 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 4 – Fréquence des anomalies biochimiques marquées jusqu'à 28 jours après le traitement reçu à la fin de l'étude chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 traités par le miglustat.**

Paramètre	Plage des valeurs de référence normales	Plage des valeurs de référence pour les anomalies marquées (variation pertinente par rapport au début de l'étude)*	Patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 traités par le miglustat 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

<sup>a</sup> Dans l'étude OGT 918-011, l'évaluation des données biochimiques comprenait seulement les taux de vitamine B<sub>1</sub> et B<sub>12</sub>, d'où le faible n'.

ALT = alanine-aminotransférase; AST = aspartate-aminotransférase.

\* Plage des valeurs de référence du commanditaire pour les anomalies marquées et variation pertinente, en pourcentage, par rapport au début de l'étude

Chez les patients atteints de la 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.

### **Effets indésirables du médicament après la commercialisation**

Le taux de signalement des effets indésirables les plus fréquents était 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.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Vue d'ensemble**

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 importantes avec les médicaments qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs de ce système se produisent. On n'a observé aucune interaction médicamenteuse importante avec le miglustat qui justifierait des recommandations particulières sur son administration.

### **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<sub>max</sub> et de 14 % de l'ASC du miglustat. Des données limitées indiquent que le miglustat a peu d'effet, voire aucun, sur la pharmacocinétique de CEREZYME. **Voir la section DEUXIÈME PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, INFORMATION PHARMACOLOGIQUE**

## **DÉTAILLÉE.**

### **Lopéramide :**

Selon une analyse pharmacocinétique effectuée chez une population de patients, 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 du miglustat et de CEREZYME et/ou du lopéramide.

### **Interactions médicament-aliment**

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

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions entre ZAVESCA<sup>®</sup> et les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

### **Effet du médicament sur les tests de laboratoire**

Les effets de ZAVESCA<sup>®</sup> sur les tests de laboratoire n'ont pas été établis.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations particulières**

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 grave n'est pas recommandée.

### **Posologie recommandée et ajustement de la dose**

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

##### **Adultes**

La posologie de ZAVESCA<sup>®</sup> recommandée pour le traitement des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 est de une gélule de 100 mg, prise trois fois par jour à intervalles réguliers. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau.

##### **Enfants (moins de 18 ans)**

L'expérience de l'utilisation de ZAVESCA<sup>®</sup> est limitée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

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

##### **Adultes et jeunes (12 à 17 ans)**

La dose 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 (moins de 12 ans)**

Les patients âgés de moins de 4 ans n'ont pas été inclus dans l'étude prospective sur ZAVESCA<sup>®</sup> menée chez des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C. Chez les patients âgés de moins de 12 ans, la dose doit être ajustée en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>), comme l'indique le tableau ci-dessous :



Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	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

Une diarrhée peut nécessiter une diminution temporaire de la dose chez certains patients.

Les bienfaits du traitement à ZAVESCA<sup>®</sup> chez le patient doivent être évalués régulièrement.

ZAVESCA<sup>®</sup> peut être pris avec ou sans nourriture. Le risque de diarrhée peut diminuer si le médicament est pris entre les repas. **Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**

### **Personnes âgées**

Comme on n'a qu'une expérience limitée de l'utilisation de ZAVESCA<sup>®</sup> chez les patients âgés de plus de 65 ans, le médicament n'est pas recommandé chez cette population.

### **Insuffisance rénale**

Les données pharmacocinétiques indiquent que l'exposition générale au miglustat augmente chez les patients atteints d'insuffisance rénale. 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 m<sup>2</sup>), la dose de départ suggérée de ZAVESCA<sup>®</sup> est de 100 mg, deux fois par jour, chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et de 200 mg, deux fois par jour (ajustée en fonction de la surface corporelle chez les patients âgés de moins de 12 ans), chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C. 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 m<sup>2</sup>), la dose de départ suggérée de ZAVESCA<sup>®</sup> est 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 (ajustée en fonction de la surface corporelle chez les patients âgés de moins de 12 ans), chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C. L'utilisation de ZAVESCA<sup>®</sup> chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine ajustée à < 0,5 mL/s ou à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) n'est pas recommandée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, une surveillance continue et un ajustement posologique approprié sont recommandés.

### **Insuffisance hépatique**

ZAVESCA<sup>®</sup> n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave. 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 donnée ne laisse supposer que la dose de ZAVESCA<sup>®</sup> doive être modifiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### **Oubli d'une dose**

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

## SURDOSAGE

Au cours du programme clinique de ZAVESCA<sup>®</sup>, aucun patient n'a présenté de signes ou de symptômes de surdosage du médicament à l'étude. ZAVESCA<sup>®</sup> 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 effets 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 soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.**

## ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUES

### Mode d'action/pharmacodynamique

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 à ZAVESCA<sup>®</sup> vise 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.

### Pharmacocinétique

Tableau 5. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de ZAVESCA<sup>®</sup> administré à des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 ou de la maladie de Niemann-Pick de type C

	C <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub>	ASC <sub>0-6h</sub>	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 f.p.j.)	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 Nieman-Pick de type C  Après 1 mois (200 mg, 3 f.p.j.)	2 698 ng/mL	3,0 h (t <sub>max</sub> )	16 412 (ASC <sub>0-8h</sub> )	-	-

	C <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub>	ASC <sub>0-6h</sub>	Clairance	Volume de distribution
<b>Enfants (âgés de moins de 12 ans) atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C</b>					
Après 1 mois (200 mg, 3 f.p.j.)	2 075 ng/mL	4,0 h (t <sub>max</sub> )	11 975 (ASC <sub>0-8h</sub> )	-	-
Après 1 mois (200 mg, 2 f.p.j.)	3 289 ng/mL	3,54 h (t <sub>max</sub> )	18 792 (ASC <sub>0-8h</sub> )	-	-
Après 1 mois (200 mg, 1 f.p.j.)	2 223 ng/mL	4,0 h (t <sub>max</sub> )	15 866 (ASC <sub>0-8h</sub> )	-	-

**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<sub>max</sub>) environ. La prise concomitante de ZAVESCA® et de nourriture se traduit par une diminution du taux d'absorption du miglustat (C<sub>max</sub> réduite de 36 % et t<sub>max</sub> retardé de deux heures), mais n'a aucun effet significatif sur le plan statistique sur son degré d'absorption (ASC réduite de 14 %). 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). 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 f.p.j., ajustée en fonction de la surface corporelle, les valeurs de C<sub>max</sub> et d'ASC<sub>τ</sub> étaient environ le double de celles atteintes après l'administration d'une dose de 100 mg, 3 f.p.j., 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 marquées liant les paramètres pharmacocinétiques du miglustat et les variables démographiques (âge, sexe et indice de masse corporelle).

**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, ce qui indique que le médicament se distribue dans les tissus extravasculaires. Le miglustat ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

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

**Excrétion :** Le miglustat est principalement excrété par voie rénale. L'insuffisance rénale a un effet important sur la pharmacocinétique du miglustat, puisqu'elle accroît l'exposition générale au médicament chez certains patients.

## **Populations particulières et états pathologiques**

**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 marquées liant les paramètres pharmacocinétiques du miglustat et le sexe.

**Origine raciale :** On n'a pas évalué l'existence d'une différence de nature ethnique chez les patients atteints de la maladie de Gaucher 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 grave. Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

**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. Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Pour ce qui est de l'insuffisance rénale grave, 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 grave. Le traitement par le miglustat est donc déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

ZAVESCA® doit être gardé à la température ambiante entre 15 et 30 °C. Protéger contre l'humidité.

## **INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES**

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

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

ZAVESCA® (gélule de 100 mg de miglustat) pour administration par voie orale contient les ingrédients suivants : du stéarate de magnésium, de la povidone (K30) et du glycolate d'amidon sodique. La tunique de la gélule est composée de gélatine, de dioxyde de titane (E171), d'eau, d'oxyde ferrique noir (E172), d'hydroxyde de potassium, de propylèneglycol et de 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).

## DEUXIÈME PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

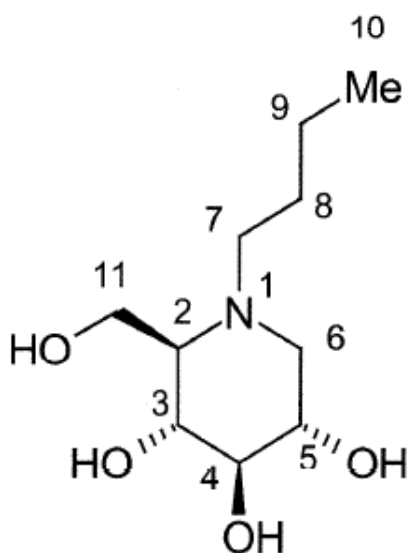
#### Substance médicamenteuse

**Dénomination chimique :** migLUstat

**Dénomination commune :** 1,5-(butylimino)-1,5-didéoxy-D-glucitol

**Formule moléculaire :** C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

**Formule développée :**



**Poids moléculaire :** 219,28

**Forme physique :** Solide cristallin de couleur blanche à blanc cassé

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

### ESSAIS CLINIQUES

#### Maladie de Gaucher de type 1

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. 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 de 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 évolutive.

## Données démographiques et méthodologie

Tableau 6. Résumé des données démographiques des essais cliniques (patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1)

N° de l'étude (N° de réf.)	Type	Posologie et durée	Nbre de patients	Âge	Sexe
OGT 918-001 (1)	Ouverte, non comparative	Dose initiale : 100 mg 3 f.p.j. par voie orale. Augmentation de la dose permise jusqu'à 300 mg selon la concentration plasmatique, la tolérance et la réponse relativement au volume organique.  Durée : 12 mois	28	22-69 ans  Moyenne d'âge : 44,0 ans	14 H 14 F
OGT 918-001X (2) (phase de prolongation)	Ouverte, non comparative	Même posologie que ci-dessus.  Durée : 24 mois (36 mois au total)	18	22-62 ans  Moyenne d'âge : 43,2 ans	7 H 11 F
OGT 918-003 (3)	Ouverte, non comparative	Dose initiale : 50 mg 3 f.p.j. par voie orale. Diminution de la posologie permise jusqu'à 50 mg 2 f.p.j. selon la concentration plasmatique ou la tolérance.  Durée : 6 mois	18	22-61 ans  Moyenne d'âge : 42,4 ans	5 H 13 F
OGT 918-003X (3) (phase de prolongation)	Ouverte, non comparative	Même posologie que ci-dessus. Réduction ou augmentation de la dose permise (jusqu'à 300 mg 3 f.p.j.) selon la concentration ou la tolérance.  Durée : 6 mois (12 mois au total)	16	22-61 ans  Moyenne d'âge : 43,9 ans	4 H 12 F
OGT 918-004 (4)	Ouverte, comparative	Dose initiale du traitement d'association ou de la monothérapie à ZAVESCA® : 100 mg 3 f.p.j. par voie orale. Réduction de la dose permise en cas d'effets secondaires intolérables. CEREZYME : dose habituelle.  Durée : 6 mois	36	17-69 ans  Moyenne d'âge : 37,2 ans	16 H 20 F
OGT 918-004X (4) (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 f.p.j. s'il s'agit du premier traitement par le médicament, c.-à-d. en remplacement de CEREZYME. Réduction de la		17-69  Moyenne d'âge :	14 H 15 F

N° de l'étude (N° de réf.)	Type	Posologie et durée	N <sup>bre</sup> de patients	Âge	Sexe
		dose permise en cas d'effets secondaires intolérables.  Durée : 12 mois (18 mois au total) 18 mois (24 mois au total)	29 28	36,3 ans	
OGT 918-005	Ouverte, non comparative	100 mg 3 f.p.j. par voie orale.  Durée : 24 mois	12	32-62  Moyenne d'âge : 46,3 ans	9 H 3 F

## Résultats des essais

### Études ouvertes et non contrôlées de la monothérapie

Dans l'étude OGT 918-001, on a administré ZAVESCA<sup>®</sup>, 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 le Tableau 7). Ces résultats révélaient 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 le Tableau 8), par rapport aux valeurs initiales.

Dans l'étude OGT 918-003, on a administré ZAVESCA<sup>®</sup>, 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 le Tableau 7). 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 le Tableau 8).

### 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 le Tableau 7), 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 le Tableau 8).

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 le Tableau 7). Le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire n'avaient pas varié de façon significative (voir le Tableau 8).

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 7 ci-dessous.

**Tableau 7. Variation du volume du foie et de la rate dans les deux études ouvertes non contrôlées de la monothérapie à ZAVESCA® comportant une phase de prolongation**

Étude	Volume du foie	Volume de la rate
	% moyen (n) (IC de 95 % bilatéral)	% moyen (n) (IC de 95 % bilatéral)
OGT 918-001 (ZAVESCA®, à raison de 100 mg 3 f.p.j.)		
12 <sup>e</sup> mois, variation en %, par rapport à la valeur initiale	-12,1 % (21) (-16,4; 7,9)	-19,0 % (18) (-23,7; -14,3)
Phase de prolongation de l'étude OGT 918-001		
24 <sup>e</sup> mois, variation en %, par rapport à la valeur initiale	-14,5 % (12) (-19,3; 9,7)	-26,4 % (10) (-30,4; -22,4)
OGT 918-003 (ZAVESCA®, à raison de 50 mg 3 f.p.j.)		
6 <sup>e</sup> mois, variation en %, par rapport à la valeur initiale	-5,9 % (17) (-9,9; -1,9)	-4,5 % (11) (-8,2; -0,7)
Phase de prolongation de l'étude OGT 918-003		
12 <sup>e</sup> mois, variation en %, par rapport à la valeur initiale	-6,2 % (13) (-12,0; -0,5)	-10,1 % (9) (-20,1; -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 8 ci-dessous.

**Tableau 8. Variation du taux d'hémoglobine et de la numération plaquettaire dans les deux études ouvertes non contrôlées de la monothérapie à ZAVESCA® comportant une phase de prolongation**

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

On a observé une élévation plus prononcée du taux d'hémoglobine au 18<sup>e</sup> et au 24<sup>e</sup> 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 à 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<sup>®</sup>, à raison de 100 mg trois fois par jour, administré seul;
- CEREZYME (dose habituelle prise par le patient);
- ZAVESCA<sup>®</sup>, 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<sup>e</sup> 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 à 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<sup>e</sup> mois, il existait une différence significative entre le groupe traité par la monothérapie à ZAVESCA<sup>®</sup> 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 le Tableau 9).

**Tableau 9. Variation 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)**

	Monothérapie à CEREZYME		Monothérapie à ZAVESCA®		Traitement d'association	
<b>Volume du foie (n)</b>	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)
<b>Volume de la rate (n)</b>	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)
<b>Concentration d'hémoglobine (n)</b>	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)
<b>Numération plaquettaire (n)</b>	12		10		11	
Variation absolue par rapport à la valeur initiale (x 10 <sup>9</sup> /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 à 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 à ZAVESCA®, et au 6<sup>e</sup> mois dans le cas des patients qui, au départ, avaient été répartis aléatoirement de façon à recevoir la monothérapie à CEREZYME ou le traitement d'association et qui sont passés à la monothérapie par le miglustat après 6 mois. Le volume moyen du foie et de la rate n'a pas augmenté après le passage de la monothérapie à CEREZYME à la monothérapie à ZAVESCA®, et aucune différence significative sur le plan

statistique n'a été observée par rapport au début de l'étude (voir le Tableau 10). 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<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup>, 12<sup>e</sup> et 21<sup>e</sup> mois du traitement à ZAVESCA® (voir le Tableau 11). 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 la monothérapie à CEREZYME à la monothérapie à ZAVESCA® (voir le Tableau 11). 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 10. Variations à long terme du volume des organes chez des patients traités à ZAVESCA® sur une période allant jusqu'à 24 mois après l'arrêt du traitement à CEREZYME**

	Volume du foie (Litres)		Volume de la rate (Litres)	
	n	Moyenne (ÉT)	n	Moyenne (ÉT)
<b>Étude OGT 918-004</b>				
<b>Début de l'étude</b>	29	1,78 (0,46)	20	0,66 (0,38)
<b>6 mois</b>	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)
<b>12 mois*</b>	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)
<b>18 mois§</b>	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)
<b>24 mois*</b>	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)

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

§ Patients qui, au départ, avaient été répartis aléatoirement de façon à recevoir la monothérapie à CEREZYME ou le traitement d'association.

**Tableau 11. Variations à long terme de la numération globulaire chez des patients traités à ZAVESCA® sur une période allant jusqu'à 24 mois après l'arrêt du traitement à CEREZYME**

	Concentration d'hémoglobine (g/dL)		Numération plaquettaire (x 10 <sup>9</sup> /L)	
	n	Moyenne (ÉT)	n	Moyenne (ÉT)
<b>Étude OGT 918-004</b>				
<b>Début de l'étude</b>	31	12,75 (1,46)	31	171,7 (86,5)
<b>6 mois</b>	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)
<b>12 mois</b>	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)
<b>18 mois</b>	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)
<b>24 mois*</b>	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)

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

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 à CEREZYME. Au cours de la monothérapie à ZAVESCA<sup>®</sup>, 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 à CEREZYME obtiennent des résultats favorables avec le traitement à ZAVESCA<sup>®</sup> était plus faible. Peu importe le degré de stabilité de la maladie que les patients présentaient au moment de l'arrêt du traitement à 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 à ZAVESCA<sup>®</sup>.

Les manifestations osseuses associées à la maladie de Gaucher de type 1 ont été évaluées dans trois études cliniques ouvertes menées auprès de patients traités à ZAVESCA<sup>®</sup> 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<sup>e</sup> mois suivant l'instauration du traitement (voir le Tableau 12). 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 12. 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**

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

### Maladie de Niemann-Pick de type C

Les données sur l'efficacité de ZAVESCA<sup>®</sup> chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C présentées 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 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<sup>®</sup> pendant l'essai, 14 ont été traités pendant plus de 3 ans. Chez les adultes, la dose habituelle de ZAVESCA<sup>®</sup> était

de 200 mg 3 f.p.j. et, chez les enfants, cette dose était ajustée en fonction de la surface corporelle.  
**Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.**

**Tableau 13 – Résumé des données démographiques des essais cliniques (patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C)**

N° de l'étude	Type	Posologie et durée	N <sup>bre</sup> de patients	Âge	Sexe
OGT 918-007	Ouverte, comparative, contrôlée	ZAVESCA <sup>®</sup> à raison de 200 mg 3 f.p.j. par voie orale  Durée : 12 mois	ZAVESCA <sup>®</sup> : 20  Aucun traitement : 9	12-42 ans  Moyenne d'âge : 24,6 ± 9,1 ans	14 H 15 F
OGT 918-007 (Étude prolongée facultative)	Ouverte, non contrôlée	ZAVESCA <sup>®</sup> à raison de 200 mg 3 f.p.j. par voie orale  Durée : 12 mois (jusqu'à 24 mois au total)	ZAVESCA <sup>®</sup> : 25	12-42 ans  Moyenne d'âge : 25,0 ± 9,2 ans	14 H 11 F
OGT 918-007 (Période de prolongation du traitement continue et facultative)	Ouverte, non contrôlée	ZAVESCA <sup>®</sup> à raison de 200 mg 3 f.p.j. par voie orale  Durée : du 24 <sup>e</sup> mois à la fin de l'étude (jusqu'à 42 mois)	ZAVESCA <sup>®</sup> : 16	12-42 ans  Moyenne d'âge : 22,6 ± 9,4 ans	9 H 7 F
OGT 918-007 Sous-étude menée auprès d'enfants	Ouverte, non contrôlée	ZAVESCA <sup>®</sup> à une dose équivalent à 200 mg 3 f.p.j. par voie orale, mesurée en fonction de la surface corporelle  Durée : 12 mois	ZAVESCA <sup>®</sup> : 12	4-11 ans  Moyenne d'âge : 7,2 ± 2,5 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 <sup>®</sup> à une dose équivalent à 200 mg 3 f.p.j. par voie orale, mesurée en fonction de la surface corporelle  Durée : 12 mois (jusqu'à 24 mois au total)	ZAVESCA <sup>®</sup> : 10	4-11 ans  Moyenne d'âge : 7,2 ± 2,4 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 <sup>®</sup> à une dose équivalent à 200 mg 3 f.p.j. par voie orale, mesurée en fonction de la surface corporelle  Durée : du 24 <sup>e</sup> mois à la fin de l'étude (jusqu'à 36 mois)	ZAVESCA <sup>®</sup> : 10	4-11 ans  Moyenne d'âge : 7,2 ± 2,4 ans	4 G 6 F

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- $\alpha$ . Chez les patients traités à ZAVESCA<sup>®</sup>, une amélioration moyenne (diminution de l'HSEM- $\alpha$ ) 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 à ZAVESCA<sup>®</sup> ont également présenté une amélioration par rapport au début de l'étude.

**Tableau 14 Variation de l'HSEM- $\alpha$  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 de 95 %) Adultes et jeunes		Différence thérapeutique estimée (IC de 95 %)	Variation moyenne par rapport au début de l'étude (IC de 95 %) Enfants
		Aucun traitement (n = 8)	ZAVESCA® (n = 18)		
<b>HSEM-<math>\alpha</math></b> (Analyse de covariance en fonction des valeurs de départ, de l'âge et du traitement)	Dernière valeur <sup>a</sup>	-0,050 (-0,608; 0,509)	-0,376 (-0,746; -0,005)	-0,326 (-1,000; 0,348) <i>p</i> = 0,327	-0,465 (-0,752; -0,178)
<b>HSEM-<math>\alpha</math></b> (Analyse de covariance en fonction des valeurs de départ, du centre et du traitement)	Dernière valeur <sup>a</sup>	0,055 (-0,443; 0,553)	-0,463 (-0,796; -0,129)	-0,518 (-1,125; 0,089) <i>p</i> = 0,091	

<sup>a</sup> La dernière valeur est la dernière valeur obtenue après le début de l'étude, jusqu'au 12<sup>e</sup> 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 à ZAVESCA® et le groupe ne recevant aucun traitement en ce qui concerne l'HSEM- $\alpha$  était de -0,718 (IC de 95 % de -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 à ZAVESCA® que dans celui ne recevant aucun traitement (risque relatif de toute détérioration jusqu'au 12<sup>e</sup> mois : 0,4 [IC de 95 % de 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 à ZAVESCA®.

L'incapacité motrice a été évaluée à l'aide de l'index ambulatoire de Hauser (*Hauser Standard Ambulation Index* ou SAI). Un meilleur maintien de la fonction ambulatoire (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 à 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 de 95 % de -0,287 à 0,461], aucun traitement : 0,802 [IC de 95 % de 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 de 95 % de -1,438 à 0,007; *p* = 0,052]). Après deux ans de traitement à 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 de 95 % de -0,060 à 2,498], aucun traitement : -0,352 [IC de 95 % de -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 de 95 % de -0,692 à 3,834;  $p = 0,165$ ]).

Les données sur le traitement à ZAVESCA® chez les enfants 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 à 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.

## INFORMATION PHARMACOLOGIQUE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamique

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.

### Études *in vitro* sur des biomatériaux animaux et humains :

#### Pharmacocinétique

##### Distribution

Le degré de liaison *in vitro* aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques du miglustat marqué au carbone 14 (<sup>14</sup>C) 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 <sup>14</sup>C était modéré (36,0 %, 39,2 % et 38,8 % chez le rat, le singe et dans le sang humain, respectivement). 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 érythrocytes. Les rapports moyens de la distribution sang/plasma du miglustat marqué au 14C chez le rat, le singe et l'être humain étaient de 0,943, 0,941 et 0,877, respectivement.

### Métabolisation

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 les primates. 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 importante par le système enzymatique du cytochrome P450 chez l'être humain, le rat ou les primates.

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

### Études *in vivo* chez l'être humain :

#### Pharmacocinétique

##### Absorption

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 dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 15. Paramètres pharmacocinétiques moyens du miglustat**

Moment des prélèvements sanguins	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	ASC <sub>0-6h</sub> (ng·h/mL)	ASC <sub>0-4</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub>	R <sub>lin</sub>	R <sub>0</sub>
1 <sup>er</sup> 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<sub>max</sub> sont des médianes et la fourchette des valeurs est indiquée entre parenthèses.

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

R<sub>lin</sub> = rapport de linéarité (comparaison entre l'ASC<sub>0-4</sub> et l'ASC<sub>0-τ</sub>)

R<sub>0</sub> = degré d'accumulation observé du miglustat dans le plasma au bout d'un mois (comparaison entre l'ASC<sub>0-τ</sub> après un mois et l'ASC<sub>0-τ</sub> 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 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 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, métabolisation et excrétion**

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 %).

### **Interactions médicamenteuses**

CEREZYME n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du miglustat. L'administration concomitante de cet agent et de ZAVESCA® s'est traduite par une diminution de 22 % de la  $C_{max}$  et de 14 % de l'ASC du miglustat et n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de CEREZYME.

### **Analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique de population**

On a évalué la pharmacocinétique du miglustat dans une analyse de population croisée en se servant de données provenant de patients atteints de la maladie de Gaucher et de patients atteints de la maladie de Fabry.

### **Résultats démographiques**

Selon les résultats de cette analyse, la clairance du miglustat est faible (clairance apparente moyenne d'une dose administrée par voie orale [CL/F] de 11,8 à 13,8 L/h chez les patients atteints

de la maladie de Gaucher). La CL/F diminue considérablement en cas d'insuffisance rénale et elle est en corrélation avec le degré de clairance de la créatinine (Ccr). Dans les cas d'insuffisance rénale modérée et grave (Ccr < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la CL/F diminue de 60 à 70 %. Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Le volume de distribution (Vd) apparent du miglustat varie en moyenne entre 83 et 105 litres environ chez les patients atteints de la maladie de Gaucher, ce qui indique que le médicament se distribue dans les tissus extravasculaires. Toutefois, les études sur la distribution 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 ont laissé entrevoir une hausse modérée (d'environ 40 %) du volume de distribution lorsque l'insuffisance rénale progresse.

La pharmacocinétique du miglustat n'est pas modifiée dans les cas d'insuffisance hépatique légère. On ne dispose pas de données permettant d'évaluer les effets d'une insuffisance hépatique modérée ou grave sur la pharmacocinétique du miglustat.

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 (plage de 16,9 à 33,1 kg/m<sup>2</sup>) ou le sexe.

On a aussi analysé plusieurs paramètres de l'efficacité (réponse relativement au volume du foie et de la rate, à la numération plaquettaire et à la concentration d'hémoglobine à six mois) pour vérifier s'il y avait une corrélation avec la pharmacocinétique du miglustat. Seule la réponse splénique était étroitement reliée aux 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 chances d'obtenir une meilleure réponse splénique (diminution de son volume) que les patients chez qui cette concentration est plus faible. Après avoir analysé des données sur des 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 grave que les patients chez qui cette concentration était plus faible. Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

## **MICROBIOLOGIE**

Ne s'applique pas. ZAVESCA<sup>®</sup> ne présente aucun potentiel antimicrobien.

## **TOXICOLOGIE**

### **Études de toxicité chez l'animal**

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. On a observé, chez des chiens, des tremblements et une absence de réflexe cornéen à une dose de 105 mg/kg/jour (6 fois le degré d'exposition générale thérapeutique chez l'être humain à une dose de 200 mg, 3 f.p.j., basé sur des comparaisons de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>) dans une étude de toxicité d'une durée de quatre semaines pendant laquelle on a administré par gavage oral des doses de 35, 70, 105 et 140 mg/kg/jour.

On a également noté chez un chien une ataxie, une diminution ou une absence de réflexe rotulien, palpébral ou pupillaire à une dose égale ou supérieure à 495 mg/kg/jour (27 fois le degré d'exposition générale thérapeutique chez l'être humain à une dose de 200 mg, 3 f.p.j., basé sur des comparaisons de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>) dans une étude de toxicité d'une durée de deux semaines pendant laquelle on a administré par gavage oral des doses de 85, 165, 495 et 825 mg/kg/jour.

On a observé des cataractes chez des rats à une dose égale ou supérieure à 420 mg/kg/jour (2 fois le degré d'exposition générale thérapeutique chez l'être humain à une dose de 200 mg, 3 f.p.j., basé sur l'aire sous la courbe [ASC]) dans une étude de toxicité de 52 semaines pendant laquelle on a administré par gavage oral des doses de 180, 420, 840 et 1 680 mg/kg/jour.

Des chiens ont présenté une nécrose gastro-intestinale, une inflammation et des hémorragies à une dose égale ou supérieure à 85 mg/kg/jour (5 fois le degré d'exposition générale thérapeutique chez l'être humain à une dose de 200 mg, 3 f.p.j., basé sur des comparaisons de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>) dans une étude de toxicité d'une durée de deux semaines pendant laquelle on a administré en gélule des doses de 85, 165, 495 et 825 mg/kg/jour. Une toxicité gastro-intestinale similaire a été constatée chez des rats à une dose de 1 200 mg/kg/jour (4 fois le degré d'exposition générale thérapeutique chez l'être humain à une dose de 200 mg 3 f.p.j., basé sur l'ASC) dans une étude de toxicité de 26 semaines pendant laquelle on a administré par gavage oral des doses de 300, 600 et 1 200 mg/kg/jour. Une toxicité gastro-intestinale similaire a aussi été notée chez des singes à une dose égale ou supérieure à 750 mg/kg/jour (3 fois le degré d'exposition générale thérapeutique chez l'être humain à une dose de 200 mg, 3 f.p.j., basé sur l'ASC) dans une étude de toxicité de 52 semaines pendant laquelle on a administré par gavage oral des doses de 750 et 2 000 mg/kg/jour.

Des rats mâles qui ont reçu 20 mg/kg/jour de miglustat (un degré d'exposition générale moindre que le degré d'exposition générale thérapeutique chez l'être humain, basé sur des comparaisons de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>) par gavage oral 14 jours avant l'accouplement ont connu une diminution de la spermatogenèse accompagnée d'une altération de la morphologie et de la motilité des spermatozoïdes ainsi qu'une baisse de fertilité. Cette diminution de la spermatogenèse s'est résorbée après six semaines d'arrêt du médicament. L'administration d'une dose plus élevée, soit 60 mg/kg/jour, (similaire au degré d'exposition générale thérapeutique chez l'être humain à une dose de 200 mg, 3 f.p.j, basé sur des comparaisons de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>) s'est traduite par une atrophie ou une dégénérescence des testicules et des canalicules séminifères.

On a également fait état dans d'autres études de modifications des paramètres des spermatozoïdes (motilité et morphologie) correspondant à une baisse de fertilité. Ces effets se sont produits à des degrés d'exposition semblables à ceux auxquels sont soumis les patients, mais ils étaient réversibles.

Aucun effet sur le comportement ni aucun effet neurotoxicologique importants n'ont été observés

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.

Chez des rats femelles ayant reçu par gavage oral des doses de 20, 60 ou 180 mg/kg/jour de miglustat, du 15<sup>e</sup> jour avant l'accouplement au 17<sup>e</sup> jour de la gestation (organogenèse), on a observé une baisse des naissances vivantes, y compris la perte complète de portées et une diminution du poids des fœtus, avec les doses moyennes et élevées (un degré d'exposition générale moindre que le degré d'exposition générale thérapeutique chez l'être humain à une dose de 200 mg, 3 f.p.j., basé sur des comparaisons de la surface corporelle). Chez des rats femelles gravides ayant reçu par gavage oral des doses de 20, 60 ou 180 mg/kg/jour de miglustat, à partir du 6<sup>e</sup> jour de gestation et pendant la période d'allaitement (jusqu'au 20<sup>e</sup> jour après la mise bas), on a noté une dystocie et des mises bas difficiles avec les doses moyennes et élevées (un degré d'exposition générale moindre que le degré d'exposition générale chez l'être humain à une dose de 200 mg, 3 f.p.j., basé sur des comparaisons de la surface corporelle). On a en outre fait état d'une diminution des naissances vivantes et du poids corporel des petits lorsque la dose dépassait 20 mg/kg/jour (un degré d'exposition générale moindre que le degré d'exposition générale thérapeutique chez l'être humain, basé sur des comparaisons de la surface corporelle).

Chez des lapines gravides, l'administration par gavage oral de doses de 15, 30 ou 45 mg/kg/jour de miglustat du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> 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 générale moindre que le degré d'exposition générale thérapeutique chez l'être humain, basé sur des comparaisons de la surface corporelle).

### **Carcinogenèse et 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.

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 la fréquence d'hyperplasie des cellules interstitielles des testicules (cellules de Leydig) et d'adénomes des cellules interstitielles chez le rat. La concentration sans effet observé (CSEO) 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 générale. 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 f.p.j., 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.

Les résultats des études de toxicité de doses uniques, des études de toxicité de courte et de longue durée de doses multiples, des études de toxicité génésique, des études de génotoxicité et des études de tolérance locale sont présentés aux tableaux 16 à 22 ci-dessous.

**Tableau 16. 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*	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
<b>Observations dignes d'attention :</b>			
<b>Souris</b>	<b>5 000 mg/kg :</b> <b>5 000, 2 800 mg/kg :</b>	<b>Aucune mort.</b> poils d'apparence hérissés. selles molles observées le 2 <sup>e</sup> jour.	
<b>Rat</b>	<b>106 mg/kg :</b> <b>106, 53,6 mg/kg :</b>	<b>Aucune mort.</b> signes de tuméfaction des membres pendant les 4 premières heures de la perfusion. diminution significative du gain pondéral.	

\* Deux doses administrées à 24 heures d'intervalle pour chaque niveau de dose

**Tableau 17. Études de toxicité de courte durée de doses multiples**

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
Singe	Tubage gastrique	165, 495, 1 650; 4 semaines
<b>Observations dignes d'attention :</b>		
<b>Souris</b>	<b>Toutes les doses :</b> <b>2 400, 1 200 mg/kg/jour :</b>	perte pondérale; augmentation significative du poids de la rate. augmentation significative du poids du thymus et du foie.
<b>Rat</b>	<b>4 200 mg/kg/jour :</b>	(mort/sacrifice <i>in extremis</i> de tous les animaux à cause d'une diarrhée grave); tuméfaction des membres, augmentation des figures mitotiques dans l'épithélium

	<b>4 200, 840 mg/kg/jour :</b>	cæcal; déplétion des cellules calciformes dans tout l'intestin; atrophie villositaire dans le jéjunum et l'iléon; atrophie de la prostate, déplétion lymphocytaire dans la rate, le thymus et les ganglions lymphatiques.
	<b>840, 180 mg/kg/jour :</b>	selles aqueuses; coloration ventrale; tuméfaction abdominale, perte pondérale; diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture (grave 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.
	<b>840 mg/kg/jour :</b>	augmentation de la calciurie; baisse significative de la numération plaquettaire; hypospermie dans l'épididyme.
	<b>840 mg/kg/jour :</b>	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.
<b>Lapin</b>	<b>180, 60 mg/kg/jour :</b>	diminution de l'excrétion fécale, du poids corporel et de la consommation de nourriture.
	<b>180 mg/kg/jour :</b>	rougeur du thymus et des tissus sous-cutanés; kystes aqueux dans un rein; nodule pancréatique rouge.
	<b>60 mg/kg/jour :</b>	zones de dépression rouges dans l'estomac; reins parsemés de taches.
<b>Chien*</b>	<b>Tous les doses :</b>	hyperémie de l'intestin grêle et du gros intestin; méléna/selles sanguinolentes (accompagnés d'infiltrat inflammatoire aigu occasionnel).
	<b>140, 105, 70 mg/kg/jour :</b>	diminution de l'hématocrite, de la concentration d'hémoglobine et de la numération érythrocytaire.
	<b>140, 105 mg/kg/jour :</b>	diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture.
	<b>105, 70 mg/kg/jour :</b>	élévation de la concentration d'AST, diminution de l'hématocrite, de la concentration d'hémoglobine et de la numération érythrocytaire.
	<b>105 mg/kg/jour :</b>	une mort (selle aqueuse noire, pupilles dilatées, respiration bruyante, prostration avant la mort); écoulement oculaire, selles mucoïdes rouges; tremblements, mouvements difficiles d'un membre; vomissements; selles mucoïdes/aqueuses/molles.
<b>Singe</b>	<b>Toutes les doses :</b>	diminution reliée à la dose de l'appétit et du gain pondéral.
	<b>495, 1 650 mg/kg/jour :</b>	baisse significative de la concentration d'albumine; diminution du rapport albumine/globulines; élévation significative du taux des fractions de LDH (LDH <sub>1</sub> , LDH <sub>2</sub> , LDH <sub>3</sub> ) 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.
	<b>1 650 mg/kg/jour :</b>	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.
	<b>495 mg/kg/jour :</b>	3 morts (animaux trouvés morts le 7 <sup>e</sup> , 13 <sup>e</sup> et 18 <sup>e</sup> jour); selles molles; diarrhée; déshydratation; dépression.

\* 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 tolérance.

**Tableau 18. Études de toxicité de longue durée de doses multiples**

Espèce	Méthode d'administration	Dose (mg/kg/jour); durée
Souris	Gavage	100, 420, 840; 13 semaines
Rat	Gavage	180, 420, 840, 1 680*; 52 semaines
<b>Observations dignes d'attention :</b>		
<b>Souris</b>	<b>420 et 840 mg/kg/jour :</b>	augmentation significative de la lymphocytolyse dans le thymus.
<b>Rat</b>	<b>180, 420 et</b>	augmentation de la numération leucocytaire (causée par une hausse du nombre de

<b>840 mg/kg/jour :</b>	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 (microscopique) reliés au traitement et à la dose.
<b>420, 840 mg/kg/jour :</b>	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.
<b>840 mg/kg/jour :</b>	diminution de la concentration de protéines totales et d'albumine; cataractes corticales périphériques.
<b>420 mg/kg/jour :</b>	cataractes corticales périphériques transitoires.
<b>180 mg/kg/jour :</b>	légère inhibition du gain pondéral.

\* L'administration du médicament a été interrompue au cours de la 10<sup>e</sup> semaine en raison d'un taux de mortalité élevé; les résultats de ce groupe ne sont donc pas présentés.

**Tableau 19. Études de toxicité génésique**

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 <sup>e</sup> 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 <sup>e</sup> jour avant l'accouplement jusqu'au 17 <sup>e</sup> jour de grossesse
<b>Observations dignes d'attention :</b>		
<b>Mâles</b>	<b>180, 60, 20 mg/kg/jour :</b>	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.
	<b>180, 60 mg/kg/jour :</b>	hausse du nombre de spermatozoïdes à crochet plus court; augmentation des anomalies diverses des spermatozoïdes.
	<b>180 mg/kg/jour :</b>	effet possible sur la fertilité après 4 et 13 semaines de traitement.
	<b>60, 20 mg/kg/jour :</b>	baisse de la concentration de spermatozoïdes et de la vitesse de déplacement en ligne droite.
	<b>60 mg/kg/jour :</b>	diminution de la fertilité (résultant en une augmentation du nombre d'œufs non fertilisés et subissant une fragmentation).
<b>Femelles</b>	<b>180, 60, 20 mg/kg/jour :</b>	réduction du nombre de corps jaunes et de nidations; augmentation des pertes avant la nidation (après 12 ou 13 semaines de traitement).
	<b>180, 60 mg/kg/jour :</b>	augmentation de la durée de la gestation; hausse des morts embryofœtales précoces; augmentation des pertes après la nidation; hausse du poids placentaire.
	<b>180 mg/kg/jour :</b>	réduction du gain pondéral à compter du 12 <sup>e</sup> jour de la gestation; diminution du poids du fœtus et de la taille des portées; augmentation du poids placentaire.
	<b>60 mg/kg/jour :</b>	baisse du nombre de petits.
<p>Il s'est produit une augmentation reliée 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 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</p>		



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.

**Tableau 20. Étude de génotoxicité – In vitro**

Test	Aperçu du test	Témoins positifs	Doses (µg/boîte)
Test de mutation bactérienne réverse	Deux tests de mutation indépendants (méthode 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).	<i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100  <i>Escherichia coli</i> , souche WP2 uvrA	8, 40, 200, 1 000, 5 000
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
<b>Résultats/conclusion :</b>			
<b>Test de mutation bactérienne réverse</b>		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.	
<b>Test cytogénétique sur cellules de mammifères</b>		Le miglustat n'a pas eu d'effet clastogène dans les conditions de réalisation de ce test.	

**Tableau 21. Étude de génotoxicité – In vivo**

Espèce	Aperçu du test	Dose (mg/kg/jour); méthode d'administration, schéma posologique
<b>Souris</b>	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	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.

Espèce	Aperçu du test	Dose (mg/kg/jour); méthode d'administration, schéma posologique
	24 heures après l'administration de la seconde dose et on a préparé des frottis de moelle osseuse pour réaliser le test des micronoyaux.	
<b>Résultats/conclusion :</b>		
Aucune hausse 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).

**Tableau 22. Test de tolérance 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 <sup>er</sup> jour de l'étude.	10 %, 30 % (m/v); cutanée (solution); dose de 10 % appliquée sur l'abdomen le 1 <sup>er</sup> , 2 <sup>e</sup> , 3 <sup>e</sup> et 4 <sup>e</sup> jour et dose de 30 % appliquée sur les oreilles le 11 <sup>e</sup> jour.
Lapin	On a évalué le potentiel d'irritation cutanée primaire avec le 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.
<b>Résultats/ conclusion :</b>		
<b>Souris</b>	On n'a obtenu aucune réponse équivoque ou positive. Le miglustat n'a pas entraîné de sensibilisation à la concentration analysée dans cette étude.	
<b>Lapin</b>	Le miglustat n'a causé qu'une légère irritation.	

## RÉFÉRENCES

- | <u>N°</u> | <u>TITRE</u>  |
|-----------|---|
| 1         | Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts Van Weely S J, Hrebicek M <i>et al.</i> Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. <i>Lancet</i> 2000; 355: 1481-5.                                |
| 2         | Elstein D, Hollak C, Aerts JMFG, Van Weely S, Maas M, Cox TM <i>et al.</i> Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type 1 Gaucher disease. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2004;27:757-766                    |
| 3         | Heitner R, Elstein D, Aerts J, Wan Weely S and Zimran A. Low-Dose N-butyldeoxynojirimycin, (OGT 918) for type 1 Gaucher disease. <i>Blood Cells, Mol Dis</i> 2002;28:127-33   |
| 4         | Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G <i>et al.</i> Oral maintenance clinical trial with miglustat for type 1 Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. <i>Blood</i> 2007;110(7):2296-301. |
| 5         | Platt FM, Jeyakumar M, Andersson U, Priestman RA, Dwek RA et Butters TD. Inhibition of substrate synthesis as a strategy for glycolipid lysosomal storage disease therapy. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2001;24:275-90.   |
| 6         | Pastores GM, Barnett NL et Kolodny EH. An open-label, noncomparative study of miglustat in type 1 Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. <i>Clin Ther</i> 2005;27:1215-27.   |
| 7         | Pastores GM, Elstein D, Hrebicek M et Zimran A. Effect of miglustat on bone disease in adults with Type 1 Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies. <i>Clin Ther</i> 2007;29:1645-54.                                      |

### TROISIÈME PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrZAVESCA®  
migLUstat en gélule  
100 mg

Ce dépliant constitue la troisième et dernière partie d'un document appelé monographie de produit qui a été publié à la suite de l'approbation de la vente de ZAVESCA® au Canada. Il s'adresse spécialement au patient. Il s'agit d'un résumé et non des renseignements complets sur le médicament. Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien pour toute question sur ZAVESCA®.

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

##### Utilisation du médicament

ZAVESCA® sert :

- à traiter la maladie de Gaucher de type 1 d'intensité légère à modérée chez les adultes âgés de plus de 18 ans qui ne peuvent pas utiliser l'imiglucérase (CEREZYME) ni la thérapie de remplacement enzymatique;
- à ralentir l'évolution de certains des symptômes neurologiques observés chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C (qui ont un effet sur le cerveau et le système nerveux).

##### Son action

ZAVESCA® (miglustat) empêche le fonctionnement de l'enzyme appelée glucosylcéramide synthase, ce qui provoque une diminution de la production de substances grasses appelées glucosylcéramides, un type de glycosphingolipide, 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 osseuse.

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).

##### Les cas où il ne faut pas l'utiliser

N'utilisez pas ZAVESCA® :

- si vous êtes allergique au miglustat ou à l'un des ingrédients de ZAVESCA®;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir car ZAVESCA® peut être nocif pour le bébé à naître.

##### Son ingrédient médicamenteux

Le miglustat

##### Ses ingrédients non médicamenteux

Contenu de la gélule : stéarate de magnésium, polyvidone (K30), glycolate d'amidon sodique.

Tunique de la gélule : gélatine, dioxyde de titane, eau

Encre d'impression : oxyde ferrique noir, hydroxyde de potassium, propylène glycol et gomme laque.

##### Sa forme posologique

Gélule de 100 mg

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

ZAVESCA® doit être prescrit 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.

Avant de prendre ZAVESCA®, consultez votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous avez des troubles rénaux actuellement ou si vous en avez déjà eus;
- si vous êtes atteint(e) de troubles du foie;
- si vous avez une affection gastro-intestinale, comme une maladie inflammatoire de l'intestin;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Toute possibilité de grossesse doit être écartée avant que vous puissiez prendre ZAVESCA®;
- si vous allaitez.

Les femmes prenant ZAVESCA® doivent utiliser une méthode contraceptive sûre.

Les hommes ne doivent pas engendrer un enfant pendant la prise de ZAVESCA® ainsi que pendant les trois mois suivant la prise de la dernière dose de ce médicament.

Évitez de conduire une automobile ou de faire fonctionner une machine jusqu'à ce que vous connaissiez les effets que ZAVESCA® a sur vous. ZAVESCA® peut causer des étourdissements.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Avant de commencer à prendre ZAVESCA®, vous devez toujours informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez ou que vous avez l'intention de prendre, y compris les médicaments d'ordonnance et les médicaments en vente libre, les vitamines et les suppléments alimentaires.**

## MODE D'EMPLOI APPROPRIÉ DU MÉDICAMENT

Prenez toujours ZAVESCA® en suivant les directives de votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les gélules ZAVESCA® doivent être avalées entières avec de l'eau. Le risque de diarrhée peut diminuer si ZAVESCA® est pris entre les repas.

### Dose habituelle

#### **Maladie de Gaucher de type 1 :**

Adulte âgé de plus de 18 ans : 100 mg trois fois par jour pris à intervalles réguliers.

#### **Maladie de Niemann-Pick de type C :**

Adultes et jeunes : 200 mg trois fois par jour.

Enfants âgés de moins de 12 ans : La dose est calculée en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>).

Il est possible que votre médecin vous prescrive une dose de départ plus faible si vous êtes atteint(e) d'une maladie rénale. Si cette dernière est grave, il est peu probable que votre médecin vous prescrive ZAVESCA®. Votre médecin vous informera de la durée de votre traitement.

### Surdosage

Si vous avez pris une dose de ZAVESCA® plus élevée que vous n'auriez dû, communiquez immédiatement avec votre médecin, le centre antipoison ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche.

### Oubli d'une dose

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

## EFFETS INDÉSIRABLES – MESURES À PRENDRE

ZAVESCA® peut provoquer des effets indésirables.

**Effets indésirables très fréquents** – perte de poids, diarrhée, étourdissements, flatulences, tremblements, douleurs abdominales (dans l'estomac), nausées et maux de tête.

**Effets indésirables fréquents** – perte d'appétit, trouble de l'alimentation (anorexie), constipation, paresthésie (picotement, fourmillement ou engourdissement), faiblesse généralisée, symptômes pseudo-grippaux, malaise d'estomac (dyspepsie), ecchymoses (« bleus ») ou saignements accrus (thrombopénie), étourdissements, vertige, modification de la vision, crampes, sécheresse de la bouche, spasme musculaire et fatigue.

**Effets indésirables graves** – troubles neurologiques (névrite et neuropathie), tremblements, engourdissement ou picotement.

Communiquez avec votre médecin si une douleur, une perte des réflexes, des tremblements, un engourdissement ou des picotements se manifestent pendant le traitement à ZAVESCA® ou si les tremblements des mains déjà présents s'aggravent.

LES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES CONNUS ET LES MESURES À PRENDRE SONT DÉCRITES DANS LE TABLEAU CI-DESSOUS.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>	Diarrhée		✓	
	Perte de poids		✓	
	Nausée	✓		
	Douleur abdominale	✓		
	Mal de tête	✓		
	Étourdissement		✓	
	Flatulence		✓	
	Tremblement		✓	
<b>Fréquent</b>	Picotement, engourdissement ou douleur		✓	
	Crampes musculaires		✓	
	Anorexie		✓	
	Diminution de l'appétit		✓	
	Dyspepsie		✓	
	Constipation		✓	
	Vomissements		✓	
	Crampes		✓	
	Ecchymoses (« bleus ») ou saignements accrus (thrombopénie)		✓	

CETTE LISTE D'EFFETS INDÉSIRABLES N'EST PAS EXHAUSTIVE. SI VOUS RESSENTEZ UN EFFET INATTENDU PENDANT QUE VOUS PRENEZ ZAVESCA®, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

## ENTREPOSAGE DU MÉDICAMENT

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

## DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables)) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

## INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE

Ce document et la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé peuvent être obtenus à l'adresse suivante : [www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada) ou en communiquant avec Janssen Inc. au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

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

Dernière mise à jour : septembre 2019

Marques de commerce utilisées sous licence.  
Toutes les autres marques de commerce de tierces parties appartiennent à leurs propriétaires respectifs.