

ZAVESCA® 100 mg, gélules. 2. FORME ET PRESENTATION : ZAVESCA 100 mg, gélules (couleur blanche, sur lesquelles est imprimée la référence « OGT 918 » en noir sur la coiffe et le nombre « 100 » imprimé en noir sur le corps de la gélule) : boîte de 84 sous plaquettes thermoformées ACLAR/ALU. **3. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** *Par gélule :* miglustat 100 mg, excipients : Glycolate d'amidon de sodium, Povidone (K30), Stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : Gélatine, Eau, Dioxyde de titane (E171). Encre d'impression : Oxyde ferrique noir (E172), Gomme laque. **4. DONNEES CLINIQUES : 4.1. Indications thérapeutiques :** ZAVESCA est indiqué pour le traitement par voie orale des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée. ZAVESCA ne doit être utilisé que pour les traitements des patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas (cf rubriques 4.4 et 5.1). ZAVESCA est indiqué pour le traitement des manifestations neurologiques progressives des patients adultes et des enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C (cf rubriques 4.4 et 5.1) **4.2. Posologie et mode d'administration :** La thérapie doit être suivie par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Gaucher ou de la maladie de Niemann-Pick type C, selon le cas. ZAVESCA peut être pris avec ou sans nourriture. Posologie dans la maladie de Gaucher de type 1. La dose initiale recommandée pour le traitement des patients adultes souffrant de la maladie de Gaucher de type I est de une gélule de 100 mg trois fois par jour (CTJ HT=261€). Il est parfois nécessaire de réduire provisoirement la dose à une gélule de 100 mg une ou deux fois par jour chez certains patients chez qui survient une diarrhée. Il n'y a pas d'expérience avec ZAVESCA chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type I âgés de moins de 18 ans. Par conséquent l'utilisation de ZAVESCA est déconseillée chez les enfants ou les adolescents atteints de la maladie de Gaucher de type I. Il n'y a pas d'expérience avec ZAVESCA chez les patients de plus de 70 ans. Posologie dans la maladie de Niemann-Pick type C. La posologie recommandée pour le traitement des patients adultes atteints de maladie de Niemann-Pick type C est de 200 mg 3 fois par jour (CTJ HT = 522€). Population pédiatrique. La posologie recommandée pour le traitement des patients adolescents souffrant de maladie de Niemann-Pick type C est de 200 mg trois fois par jour. La posologie chez les patients âgés de moins de 12 ans doit être adaptée en fonction de la surface corporelle comme illustrée ci-dessous :

<u>Surface corporelle (m²)</u>	<u>Posologie recommandée</u>
>1,25	200 mg trois fois par jour
>0,88 - 1,25	200 mg deux fois par jour
>0,73 - 0,88	100 mg trois fois par jour
>0,47 – 0,73	100 mg deux fois par jour
≤0,47	100 mg une fois par jour

Il est parfois nécessaire de réduire provisoirement la posologie chez certains patients chez qui survient une diarrhée. Le bénéfice d'un traitement par ZAVESCA pour le patient doit être évalué sur une base régulière (cf rubrique 4.4). L'expérience de l'utilisation de ZAVESCA chez les enfants de moins de 4 ans atteints de maladie de Niemann-Pick type C est limitée.

Insuffisance rénale : Les données pharmacocinétiques montrent une augmentation de l'exposition systémique au miglustat chez les insuffisants rénaux. Chez les patients dont la clairance de la créatinine ajustée est comprise entre 50 et 70 ml/min/1,73m², l'administration de ZAVESCA doit être initiée à la dose de 100 mg deux fois par jour chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et à la dose de 200 mg deux fois par jour (ajustée à la surface corporelle chez les patients âgés de moins de 12 ans) chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick type C. Chez les patients avec clairance de la créatinine ajustée comprise entre 30 et 50ml/min/1,73m², l'administration de ZAVESCA doit être initiée à la dose d'une gélule de 100 mg par jour chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et à la dose de 100 mg deux fois par jour (adaptée en fonction de la surface corporelle chez les

patients âgés de moins de 12 ans) chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C. Son utilisation est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $<30\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$; cf rubriques 4.4 et 5.2). Insuffisance hépatique : ZAVESCA n'a pas été évalué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. **4.3. Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : bien qu'aucune comparaison directe avec la thérapie de remplacement enzymatique (TRE) n'ait été réalisée chez les patients naïfs atteints de la maladie de Gaucher de type 1, il n'y a aucune preuve que ZAVESCA apporte un bénéfice en terme d'efficacité ou de tolérance par rapport à la TRE. La TRE est le traitement de référence des patients qui doivent être traités pour une maladie de Gaucher de type I (cf rubrique 5.1). L'efficacité et la tolérance de ZAVESCA n'ont pas été spécifiquement évaluées chez les patients souffrant d'une forme sévère de la maladie de Gaucher. Environ 37% des patients dans les essais cliniques dans la maladie de Gaucher de type 1 et 58 % des patients dans un essai clinique dans la maladie de Niemann-Pick de type C ont rapporté des tremblements sous traitement. Dans la maladie de Gaucher de type 1, ces tremblements ont été décrits comme un tremblement physiologique exagéré des mains. Les tremblements commençaient généralement au cours du premier mois du traitement et, dans de nombreux cas, disparaissaient au cours du traitement en un à trois mois. La diminution de la dose peut généralement améliorer les tremblements en quelques jours, mais il est parfois nécessaire d'arrêter le traitement. Des troubles gastro-intestinaux, principalement des diarrhées, ont été observés chez plus de 80% des patients au début du traitement ou de manière intermittente au cours du traitement (cf rubrique 4.8). Le mécanisme est le plus probablement une inhibition des disaccharidases intestinales telles que la sucrase isomaltase dans le tractus gastro-intestinal conduisant à réduire l'absorption des disaccharides alimentaires. Dans la pratique clinique, il a été observé que les manifestations gastro-intestinales induites par le miglustat répondaient à une modification du régime alimentaire individualisé (par exemple réduction de la consommation de saccharose, lactose et autres hydrates de carbone), à la prise de ZAVESCA entre les repas, et/ou à un médicament anti-diarrhéique tel que le lopéramide. Chez certains patients, une réduction temporaire de la posologie peut être nécessaire. Les patients souffrant de diarrhée chronique ou d'autres troubles gastro-intestinaux persistants qui ne répondent pas à ces mesures doivent être examinés selon la pratique médicale. ZAVESCA n'a pas été évalué chez les patients avec des antécédents de pathologie gastro-intestinale significative, y compris les pathologies inflammatoires intestinales. Les patients de sexe masculin doivent utiliser des méthodes de contraception fiables pendant leur traitement par ZAVESCA. Des études chez le rat ont montré un effet délétère du miglustat sur la spermatogénèse et les paramètres spermatiques, ainsi qu'une diminution de la fertilité (cf rubriques 4.6 et 5.3). Jusqu'à ce que de plus amples informations soient disponibles, les patients de sexe masculin désirant concevoir doivent arrêter ZAVESCA et continuer à prendre des mesures contraceptives fiables pendant les trois mois suivants. En raison de l'expérience limitée chez ces patients, ZAVESCA doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Il y a une relation étroite entre la fonction rénale et la clairance du miglustat et l'exposition au miglustat est considérablement accrue chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (cf rubrique 5.2). A ce jour, l'expérience clinique chez ces patients est trop limitée pour permettre des recommandations posologiques spécifiques. L'utilisation de ZAVESCA est déconseillée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $<30\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$). Maladie de Gaucher de type 1. Il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations en vitamines B₁₂ en raison de la grande prévalence des déficits en vitamines B₁₂ chez les patients atteints de maladie de Gaucher type I. Des cas de neuropathies périphériques ont été rapportés chez des patients traités par ZAVESCA, accompagnées ou non d'une carence en vitamine B₁₂ ou d'une gammopathie monoclonale. Chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 les neuropathies périphériques semblent être plus fréquentes que dans la population générale. Un bilan neurologique doit être pratiqué chez tous les patients à l'initiation du traitement puis de façon répétée. Chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de

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

Maladie de Niemann-Pick type C. Le bénéfice d'un traitement par ZAVESCA dans les manifestations neurologiques des patients atteints de maladie de Niemann-Pick type C doit être évalué sur une base régulière, par exemple tous les 6 mois ; la poursuite du traitement doit être ré-évaluée après au moins 1 an de traitement par ZAVESCA. Des réductions légères de la numération des plaquettes non associées à des saignements ont été observées chez certains patients atteints de maladie de Niemann-Pick type C traités par ZAVESCA. Parmi les patients inclus dans l'essai clinique, 40 à 50 % avaient une numération des plaquettes inférieure à la limite basse de la normale à l'entrée dans l'essai. La surveillance de la numération plaquettaire est recommandée chez ces patients. Population pédiatrique. Une diminution de la croissance a été rapportée chez certains enfants atteints de la maladie de Niemann-Pick type C en début de traitement par le miglustat durant laquelle la diminution de prise de poids initiale pouvait être accompagnée ou suivie d'une diminution de gain de taille. La croissance doit être surveillée chez les enfants et les adolescents pendant le traitement par ZAVESCA ; le rapport bénéfice / risque doit être réévalué sur une base individuelle pour la poursuite du traitement.

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

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement :

Femmes en âge de procréer / contraception chez l'homme et la femme. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives appropriées. Les patients de sexe masculin doivent maintenir une méthode de contraception fiable pendant toute la durée du traitement par ZAVESCA (cf rubriques 4.4 et 5.3)

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

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

Fécondité. Des études chez le rat ont montré que le miglustat modifiait les caractéristiques du sperme (motilité et morphologie) réduisant ainsi la fertilité (cf rubriques 4.4 et 5.3). Jusqu'à ce que de plus amples informations soient disponibles, il est recommandé aux patients de sexe masculin souhaitant concevoir un enfant d'arrêter leur traitement par Zavesca et de maintenir une méthode de contraception fiable pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Les effets de ZAVESCA sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, des étourdissements ont été rapportés comme étant un des effets indésirables fréquents ; les patients souffrant d'étourdissements ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables .Les événements indésirables les plus fréquents induits par le traitement, rapportés dans les essais cliniques avec Zavesca étaient la diarrhée, la flatulence, les douleurs abdominales, la perte de poids et les tremblements (cf rubrique 4.4). L'événement indésirable grave le plus fréquent rapporté dans les essais cliniques avec Zavesca était la neuropathie périphérique (cf rubrique 4.4). Dans 11 essais cliniques, 247 patients ont été traités pour différentes indications par ZAVESCA à des posologies de 50 à 200 mg 3 fois par jour pendant une durée moyenne de 2,1 ans. Parmi ces patients, 132 présentaient la maladie de Gaucher de type 1 et 40 avaient une maladie de Niemann-Pick type C. Les événements indésirables étaient, en général, de sévérité légère à modérée et survenaient avec une fréquence similaire quelles que soient l'indication et la

posologie étudiées. Les effets indésirables, définis comme des événements indésirables « traitement- émergent » rapportés comme reliés au traitement par l'investigateur et survenant chez plus de 1% des patients sont présentés dans le tableau ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et fréquence (très fréquent : $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

<p>Affections hématologiques et du système lymphatique Fréquents : thrombocytopénie.</p>
<p>Affections du métabolisme et de la nutrition Très fréquents : Perte de poids, perte d'appétit.</p>
<p>Affections psychiatriques Fréquents : Dépression, insomnie, baisse de la libido.</p>
<p>Affections du système nerveux Très fréquents : Tremblements. Fréquents : Neuropathie périphérique, ataxie, amnésie, paresthésie, hypoesthésie, céphalée, étourdissements.</p>
<p>Affections gastro-intestinales Très fréquents : Diarrhée, flatulence, douleur abdominale . Fréquents : Nausées, vomissements, distension/ trouble abdominal (e), constipation, dyspepsie .</p>
<p>Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquent : spasmes musculaires, faiblesse musculaire.</p>
<p>Troubles généraux et aux sites d'administration Fréquents : fatigue, asthénie, frissons et malaise.</p>
<p>Investigations : Fréquents : Etude de la conduction nerveuse anormale.</p>

Une perte pondérale a été rapportée chez 55% des patients. La prévalence maximale a été observée entre 6 et 12 mois ZAVESCA a été étudié dans des indications pour lesquelles certains événements rapportés comme effets indésirables tels que des symptômes/ signes neurologiques et neuropsychologiques, des troubles cognitifs et des thrombocytopénies pourraient également être dus aux conditions sous-jacentes.

Effets indésirables à partir des notifications spontanées. Depuis la commercialisation les effets indésirables rapportés ne sont pas différents de ceux rapportés dans les essais cliniques. **4.9.**

Surdosage : Aucun symptôme aigu de surdosage n'a été identifié. ZAVESCA a été administré à des doses allant jusqu'à 3000 mg/jour pendant six mois chez les patients VIH positifs au cours des essais cliniques. Parmi les effets indésirables observés, ont été notés une neutropénie, des étourdissements et une paresthésie. Une leucopénie et une neutropénie ont également été observées dans un groupe similaire de patients recevant une dose de 800 mg/jour ou plus. **5.**

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : 5.1. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le tube digestif et le métabolisme.

Code ATC : A16AX06. Une Autorisation de Mise sur le Marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur le médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire le RCP sera remis à jour. Maladie de Gaucher de type 1. La maladie de Gaucher est un désordre métabolique héréditaire lié à l'absence de dégradation

des glucosyl-céramides, avec stockage lysosomal de cette substance et une pathologie étendue. Le miglustat est un inhibiteur de la glucosyl-céramide synthétase, enzyme responsable de la première étape de la synthèse de la plupart des glucolipides. *In vitro*, la glucosyl-céramide synthétase est inhibée par le miglustat avec une IC₅₀ de 20-37 μM. De plus, l'activité inhibitrice sur une glucosylceramidase non lysosomiale a été démontrée expérimentalement *in vitro*. L'action inhibitrice sur la glucosyl-céramide synthétase justifie l'utilisation d'une thérapie de réduction du substrat pour le traitement de la maladie de Gaucher. L'étude pivot avec ZAVESCA a été conduite chez des patients ne pouvant ou ne voulant pas recevoir de TRE. Parmi les raisons responsables de la non administration de la TRE, on note l'influence des perfusions intraveineuses et les difficultés de l'accès aux veines. Vingt-huit patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée, ont été inclus dans cette étude non comparative de 12 mois, et 22 patients ont achevé l'étude. Après 12 mois, la diminution moyenne du volume du foie était de 12,1% et la diminution moyenne du volume de la rate de 19%. Une augmentation moyenne de la concentration en hémoglobine de 0,26 g/dl et une augmentation moyenne de la numération plaquettaire de 8,29x10⁹/l ont été observées. Dix-huit patients ont ensuite continué à recevoir ZAVESCA conformément à un protocole thérapeutique optionnel d'extension. Le bénéfice clinique a été évalué chez 13 patients après 24 et 36 mois. Après 3 ans d'un traitement continu par ZAVESCA, les diminutions moyennes du volume du foie et de la rate étaient respectivement de 17,5% et de 29,6%. On a relevé une augmentation moyenne de la numération plaquettaire de 22,2 x 10⁹/l et une augmentation moyenne de la concentration en hémoglobine de 0,95 g/dl. Une deuxième étude ouverte contrôlée a inclus 36 patients auxquels un traitement par TRE avait été administré pendant au moins 2 ans ; ils ont été randomisés en trois groupes de traitement : poursuite par Cérézyme, association de Cérézyme et ZAVESCA, et substitution de Cérézyme par ZAVESCA. Cette étude randomisée et contrôlée a été réalisée pendant une période de 6 mois, suivie d'une extension d'une période de 18 mois au cours de laquelle tous les patients recevaient du ZAVESCA en monothérapie. Au cours des 6 premiers mois, chez les patients dont le traitement a été substitué par ZAVESCA, le volume du foie et de la rate et le taux d'hémoglobine sont restés inchangés. Chez certains patients, les diminutions de la numération plaquettaire et les augmentations de l'activité de la chitotriosidase ont indiqué que la monothérapie avec ZAVESCA pouvait ne pas maintenir le même contrôle de l'activité de la maladie chez tous les patients. Vingt-neuf patients ont poursuivi le traitement dans la période d'extension. En comparaison des valeurs à 6 mois, le contrôle de la maladie était inchangé après 18 et 24 mois de traitement en monothérapie par ZAVESCA (20 et 6 patients, respectivement). Aucun patient n'a montré une détérioration rapide de la maladie de Gaucher de type 1 après la substitution par ZAVESCA en monothérapie. Une dose quotidienne totale de 300 mg de ZAVESCA répartie en trois doses a été utilisée dans les deux études ci-dessus. Une étude complémentaire de monothérapie par ZAVESCA a été réalisée chez 18 patients avec une dose quotidienne totale de 150 mg et les résultats indiquent une efficacité réduite par rapport à une dose journalière totale de 300 mg. Une étude en ouvert, non comparative, d'une durée de 2 ans, a inclus 42 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui avaient reçu une TRE pendant au moins 3 ans et qui répondaient aux critères de stabilisation de la maladie depuis au moins 2 ans. Les patients ont été mis sous monothérapie de miglustat à la posologie de 100 mg 3 fois par jour. Le volume du foie (critère principal d'efficacité) est resté inchangé entre le moment de l'initiation du traitement et la fin du traitement. Le traitement par Zavesca a été arrêté prématurément chez 6 patients en raison d'un risque potentiel d'aggravation de la maladie, comme défini dans le protocole de l'étude. Treize patients ont arrêté leur traitement en raison d'un événement indésirable. De légères diminutions moyennes du taux d'hémoglobine [-0,95 g/dL (IC 95%: -1,38, -0,53)] et de la numération plaquettaire [-44,1 x 10⁹/L (IC 95%: -57,6, -30,7)] ont été observées entre l'initiation du traitement et la fin de l'étude. Vingt et un patients ont terminé les 24 mois de traitement par miglustat. Parmi ces patients, 18 patients répondaient, à l'initiation du traitement, aux objectifs thérapeutiques pour ce qui concerne le

volume du foie et de la rate, le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire, et tous ces objectifs thérapeutiques ont été maintenus à 24 mois chez 16 patients.

Les manifestations osseuses de la maladie de Gaucher de type 1 ont été évaluées au cours de 3 essais cliniques en ouvert chez des patients traités par 100 mg de miglustat 3 fois par jour pendant une période allant jusqu'à 2 ans (n=72). Dans une analyse poolée de données non contrôlées, la valeur du Z-score évaluant la densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire et au niveau du col du fémur a augmenté de 0,1 unité par rapport à la valeur initiale chez 27 (57%) et 28 (65%) des patients ayant eu des mesures longitudinales de la densité osseuse. Pendant la période de traitement, aucun cas de crise osseuse, de nécrose avasculaire ou de fracture n'a été observé. Maladie de Niemann-Pick type C. La maladie de Niemann-Pick de type C est une maladie neuro-dégénérative, très rare, presque toujours progressive et pouvant être létale, caractérisée par une circulation lipidique intracellulaire altérée. Les manifestations neurologiques sont considérées comme secondaires à une accumulation anormale de glycosphingolipides dans les cellules neuronales et gliales. Les données pour supporter la sécurité d'emploi et l'efficacité de ZAVESCA dans la maladie de Niemann – Pick de type C proviennent d'un essai clinique, prospectif, en ouvert et d'une étude rétrospective. L'essai clinique a inclus 29 patients adultes et jeunes patients pendant une période contrôlée de 12 mois suivie d'une extension de traitement d'une durée totale moyenne de 3,9 ans et jusqu'à 5,6 ans. De plus, 12 enfants ont été inclus dans une sous – étude, non contrôlée pendant une durée totale moyenne de 3,1 ans et jusqu'à 4,4 ans. Parmi les 41 patients inclus dans l'essai 14 patients ont été traités par ZAVESCA pendant plus de 3 ans. L'étude rétrospective a inclus une série de 66 cas de patients traités par ZAVESCA hors essais cliniques pendant une durée moyenne de 1,5 an. Les données de 2 séries ont inclus des enfants, des adolescents et des adultes âgés de 1 an à 43 ans. La posologie usuelle de ZAVESCA chez les patients adultes était de 200 mg 3 fois par jour, et cette posologie était ajustée à la surface corporelle chez les enfants. Pour conclure, les données montrent que le traitement par ZAVESCA peut réduire la progression des symptômes neurologiques cliniquement pertinents chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick type C. Le bénéfice d'un traitement par ZAVESCA pour les manifestations neurologiques chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick type C doit être évalué sur une base régulière, par exemple tous les 6 mois ; la poursuite de la thérapie doit être réévaluée après au moins un an de traitement par ZAVESCA (cf rubrique 4.4). **5.2.**

Propriétés pharmacocinétiques : les paramètres pharmacocinétiques du miglustat ont été évalués chez les volontaires sains, un petit nombre de patients souffrant de la maladie de Gaucher de type 1, de maladie de Fabry, de patients atteints d'une affection par le VIH, et chez des adultes, adolescents, et enfants atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C ou de la maladie de Gaucher de type 3. La cinétique du miglustat semble linéaire par rapport à la dose et non temps-dépendante. Chez les volontaires sains, le miglustat est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 heures après l'administration de la dose. La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée. L'administration concomitante de nourriture réduit le taux d'absorption (la C_{max} a diminué de 36% et le t_{max} retardé de 2 heures) mais n'a aucun effet statistiquement significatif sur le niveau d'absorption du miglustat (l'ASC a diminué de 14%). Le volume apparent de distribution du miglustat est de 83 l. Le miglustat ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Le miglustat est principalement éliminé par excrétion rénale, avec une élimination dans les urines de médicament sous forme inchangée de 70 à 80% de la dose administrée. La clairance orale apparente (CL/F) est de 230 ± 39 ml/min. La demi-vie moyenne est de 6-7 heures. Après administration d'une dose unique de 100 mg de miglustat marqué au C^{14} chez des volontaires sains, 83 % de la radioactivité était retrouvée dans les urines et 12% dans les fèces. Plusieurs métabolites ont été identifiés dans l'urine et les fèces. Le métabolite retrouvé en plus grande quantité dans l'urine était le miglustat glucuronide avec une quantité de 5% de la dose administrée. La demi-vie terminale de la radioactivité plasmatique était de 150 heures suggérant la présence d'un ou plusieurs métabolites avec une très longue demi-vie. Ce métabolite n'a pas encore été identifié, mais peut s'accumuler et atteindre des concentrations excédant celles du miglustat à l'état d'équilibre. Le profil de

pharmacocinétique du miglustat est similaire chez les patients adultes atteints de maladie de Gaucher de type 1 et les patients adultes atteints de maladie de Niemann-Pick de type C, comparé aux volontaires sains. Population pédiatrique. Des données de pharmacocinétiques ont été obtenues chez des enfants atteints de maladie de Gaucher de type 3 âgés de 3 à 15 ans, et chez des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick type C âgés de 5 à 16 ans. Une posologie chez l'enfant de 200 mg 3 fois par jour ajustée à la surface corporelle a montré des valeurs de C_{max} et de SSC_r qui étaient approximativement deux fois celles obtenues après l'administration de 100 mg 3 fois par jour chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1, ce qui est en accord avec la pharmacocinétique dose-linéaire du miglustat. Au point d'équilibre, la concentration du miglustat dans le liquide cébrospinal de 6 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 3 était de 31,4% à 67,2% de celle dans le plasma. Des données limitées chez des patients souffrant de la maladie de Fabry et d'insuffisance rénale ont indiqué que la CL/F diminuait de manière inversement proportionnelle au degré d'insuffisance rénale. Malgré les très petits nombres de sujets souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée, les données suggèrent une diminution approximative de la CL/F de respectivement 40% et 60%, chez les insuffisants rénaux légers et modérés (cf. rubrique 4.2).

Les données chez l'insuffisant rénal sévère sont limitées à deux patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 18 et 29 ml/min et ne peuvent être extrapolées pour des valeurs inférieures. Ces données semblent indiquer une diminution de la CL/F d'au moins 70% chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. Parmi toutes les données disponibles, aucun rapport significatif ni aucune tendance n'ont été observés entre les paramètres pharmacocinétiques du miglustat et les variables démographiques (âge, BMI, sexe ou race). Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, ni chez les personnes âgées (>70 ans).

5.3. Données de sécurité préclinique : Les principaux effets communs à toutes les espèces étaient une perte de poids et une diarrhée et, à des doses plus élevées, une atteinte de la muqueuse gastro-intestinale (érosions et ulcération). En outre, les effets observés chez des animaux à des doses entraînant un niveau d'exposition similaire ou légèrement supérieur à celui de l'exposition en clinique étaient : des changements au niveau des organes lymphoïdes chez toutes les espèces testées, des variations des transaminases, une vacuolisation de la thyroïde et du pancréas, des cataractes, des atteintes rénales et myocardiques chez le rat. Ces effets ont été considérés comme étant secondaires à la débilitation. L'administration de miglustat par gavage oral à des rats Sprague Dawley mâles et femelles pendant 2 ans à des doses de 30, 60 et 180 mg/kg/j a entraîné une augmentation de l'incidence d'hyperplasie des cellules interstitielles testiculaires (cellule de Leydig) et d'adénomes chez les rats mâles à toutes les doses. L'exposition systémique à la plus faible dose était inférieure ou comparable à celle observée chez l'Homme (selon l'AUC_{0-∞}) à la posologie recommandée. Il n'a pas été établi de niveau sans effet observé (NOEL) et l'effet n'était pas dose-dépendant. Il n'y a eu aucune autre augmentation d'incidence des tumeurs liée au médicament dans aucun autre organe chez les rats mâles et femelles. Les études mécanistiques ont montré un mécanisme spécifique chez le rat qui est considéré comme étant de faible pertinence chez l'Homme. L'administration de miglustat par gavage oral à des souris CD1 mâles et femelles à des doses de 210, 420 et 840/500 mg/kg/j (réduction de dose après 6 mois) pendant 2 ans a entraîné une augmentation de l'incidence des lésions inflammatoires et hyperplasiques dans le gros intestin des animaux des 2 sexes. Sur la base de la dose en mg/kg/j et en corrigeant pour tenir compte des différences d'excrétion fécale, les doses correspondaient à 8, 16 et 33/19 fois la dose la plus haute recommandée chez l'Homme (200 mg 3 fois par jour). Des carcinomes du gros intestin sont apparus occasionnellement à toutes les doses avec une augmentation statistiquement significative dans le groupe recevant la dose la plus élevée. La pertinence de ces observations chez l'Homme ne peut pas être exclue. Il n'y a eu aucune augmentation d'incidence des tumeurs liée au médicament dans aucun autre organe. Le miglustat n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les batteries de tests standards sur la génotoxicité. Des études de toxicité en doses répétées chez le rat ont montré des effets sur l'épithélium séminifère des

testicules. D'autres études ont révélé des modifications des caractéristiques du sperme (motilité et morphologie) qui concordent avec la réduction observée de la fertilité. Ces effets se sont manifestés dès un niveau d'exposition analogue à celui des patients mais ont été réversibles. Le miglustat a affecté la survie de l'embryon et du fœtus chez les rats et les lapins ; des dystocies ont été rapportées ; on a noté une augmentation des pertes post-implantation, et une incidence accrue d'anomalies vasculaires chez les lapins. Ces effets peuvent être, en partie, liés à une toxicité maternelle. Dans une étude d'un an chez la rate, des changements au niveau de la lactation ont été observés. Le mécanisme responsable de cet effet est inconnu

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES : 6.1. Durée de conservation : 3 ans. 6.2. Précautions particulières de conservation : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. AMM EU/1/02/238/001, CIP 34009 564 11696; Mis sur le marché en 2004. Agréé aux Collectivités. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100% et sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. **Prix de cession/ tarif de responsabilité HT= 7308 €.**Titulaire de l'AMM : Actelion Registration Ltd, BSI Building 13 th Floor, 389 Chiswick High Road, Londres W4 4AL, Royaume-Uni. Actelion Pharmaceuticals France, 21, boulevard de la Madeleine, 75001 Paris, téléphone : 01.58.62.32.32.

Information médicale/Pharmaceutique et Pharmacovigilance : N° Azur : 0 810 441 810. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne des Médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. **Date d'approbation/révision** décembre 2011. Date de renouvellement AMM : 20 novembre 2007. V12

*Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document, est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants, de la loi « informatique et liberté » du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire. Vous pouvez nous faire part de votre appréciation sur la qualité de la visite médicale à l'adresse email suivante : **qualite-vm@actelion.com**.*