

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zavesca 100 mg, gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 100 mg de miglustat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

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

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

Posologie

#### *Posologie dans la maladie de Gaucher de type I*

*Adultes*

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

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

*Population pédiatrique*

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

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

*Adultes*

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

#### *Population pédiatrique*

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

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

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

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

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

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

#### *Populations à risque*

##### *Sujets âgés*

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

#### Insuffisance rénale

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

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

#### Insuffisance hépatique

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

#### Mode d'administration

Zavesca peut être pris avec ou sans nourriture.

### 4.3 Contre-indications

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

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

#### Tremblement

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

#### Troubles gastro-intestinaux

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

#### Effets sur la spermatogénèse

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

#### Populations à risque

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

#### Maladie de Gaucher de type 1

Bien qu'aucune comparaison directe avec la thérapie de remplacement enzymatique (TRE) n'ait été réalisée chez les patients naïfs atteints de la maladie de Gaucher de type 1, il n'y a aucune preuve que Zavesca apporte un bénéfice en termes d'efficacité ou de sécurité par rapport à la TRE. La TRE est le

traitement de référence des patients qui doivent être traités pour une maladie de Gaucher de type 1 (voir rubrique 5.1). L'efficacité et la sécurité de Zavesca n'ont pas été spécifiquement évaluées chez les patients souffrant d'une forme sévère de la maladie de Gaucher.

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

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

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

### Maladie de Niemann-Pick type C

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

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

### Population pédiatrique

Une diminution de la croissance a été rapportée chez certains enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C en début de traitement par le miglustat. La diminution de prise de poids initiale peut-être accompagnée ou suivie d'une diminution de gain de taille. La croissance doit être surveillée chez les enfants et les adolescents pendant le traitement par Zavesca ; le rapport bénéfice/risque doit être ré-évalué sur une base individuelle pour la poursuite du traitement.

### Sodium

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

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

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

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

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du miglustat chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité maternelle et

embryo-foetale, dont une diminution de la survie embryo-foetale (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le miglustat traverse le placenta et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

#### Allaitement

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

#### Fertilité

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

#### Contraception masculine et féminine

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

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

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

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

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

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

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents	Thrombocytopénie
-----------	------------------

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents	Perte de poids, appétit diminué
----------------	---------------------------------

#### Affections psychiatriques

Fréquents	Dépression, insomnie, diminution de la libido
-----------	---

### Affections du système nerveux

Très fréquents	Tremblements
Fréquents	Neuropathie périphérique, ataxie, amnésie, paresthésie, hypoesthésie, céphalée, sensation vertigineuse

### Affections gastro-intestinales

Très fréquents	Diarrhée, flatulence, douleur abdominale
Fréquents	Nausées, vomissements, distension/trouble abdominal(e), constipation, dyspepsie

### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent	Spasmes musculaires, faiblesse musculaire
----------	---

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents	Fatigue, asthénie, frissons et malaise
-----------	--

### Investigations

Fréquents	Etudes de la conduction nerveuse anormales
-----------	--

### Description de certains effets indésirables

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

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

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

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

### Prise en charge

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

### Maladie de Gaucher de type 1

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

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

Une deuxième étude ouverte contrôlée a inclus 36 patients auxquels un traitement par TRE avait été administré pendant au moins 2 ans ; ils ont été randomisés en trois groupes de traitement : poursuite par l'imiglucérase, association de l'imiglucérase et Zavesca, et substitution de l'imiglucérase par Zavesca. Cette étude randomisée a été réalisée pendant une période de comparaison de 6 mois, suivie d'une extension d'une période de 18 mois au cours de laquelle tous les patients recevaient du Zavesca en monothérapie. Au cours des 6 premiers mois, chez les patients dont le traitement a été substitué par Zavesca, le volume du foie et de la rate et le taux d'hémoglobine sont restés inchangés. Chez certains patients, les diminutions de la numération plaquettaire et les augmentations de l'activité de la chitotriosidase ont indiqué que la monothérapie avec Zavesca pouvait ne pas maintenir le même contrôle de l'activité de la maladie chez tous les patients. Vingt neuf patients ont poursuivi le traitement dans la période d'extension. En comparaison des valeurs à 6 mois, le contrôle de la maladie était inchangé après 18 et 24 mois de traitement en monothérapie par Zavesca (20 et 6 patients, respectivement). Aucun patient n'a montré une détérioration rapide de la maladie de Gaucher de type 1 après la substitution par Zavesca en monothérapie.

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

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

d'hémoglobine et la numération plaquettaire, et tous ces objectifs thérapeutiques ont été maintenus à 24 mois chez 16 patients.

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

### Maladie de Niemann-Pick type C

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

Les données pour supporter la sécurité d'emploi et l'efficacité de Zavesca dans la maladie de Niemann-Pick de type C proviennent d'un essai clinique, prospectif, en ouvert et d'une étude rétrospective. L'essai clinique a inclus 29 patients adultes et jeunes patients pendant une période contrôlée de 12 mois suivie d'une extension de traitement d'une durée totale moyenne de 3,9 ans et jusqu'à 5,6 ans. De plus, 12 enfants ont été inclus dans une sous-étude, non contrôlée pendant une durée totale moyenne de 3,1 ans et jusqu'à 4,4 ans. Parmi les 41 patients inclus dans l'essai 14 patients ont été traités par Zavesca pendant plus de 3 ans. L'étude rétrospective a inclus une série de 66 cas de patients traités par Zavesca hors essais cliniques pendant une durée moyenne de 1,5 an. Les données des 2 séries ont inclus des enfants, des adolescents et des adultes âgés de 1 an à 43 ans. La posologie usuelle de Zavesca chez les patients adultes étaient de 200 mg 3 fois par jour, et cette posologie était ajustée à la surface corporelle chez les enfants.

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

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

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

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

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

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

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

### Population pédiatrique

Des données de pharmacocinétiques ont été obtenues chez des enfants atteints de maladie de Gaucher de type 3 âgés de 3 à 15 ans, et chez des patients atteints de maladie de Nieman-Pick type C âgés de 5 à 16 ans. Une posologie chez l'enfant de 200 mg 3 fois par jour ajustée à la surface corporelle a montré des valeurs de C<sub>max</sub> et d'ASC qui étaient approximativement deux fois celles obtenues après l'administration de 100 mg 3 fois par jour chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1, ce qui est en accord avec la pharmacocinétique dose-linéaire du miglustat. Au point d'équilibre, la concentration du miglustat dans le liquide 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 (voir rubrique 4.2). Les données chez l'insuffisant rénal sévère sont limitées à deux patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 18 et 29 mL/min et ne peuvent être extrapolées pour des valeurs inférieures. Ces données semblent indiquer une diminution de la CL/F d'au moins 70% chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

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

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

L'administration de miglustat par gavage oral à des rats Sprague Dawley mâles et femelles pendant 2 ans à des doses de 30, 60 et 180 mg/kg/j a entraîné une augmentation de l'incidence d'hyperplasie des cellules interstitielles testiculaires (cellules de Leydig) et d'adénomes chez les rats mâles à toutes les doses. L'exposition systémique à la plus faible dose était inférieure ou comparable à celle observée chez l'Homme (selon l'AUC 0-∞) à la posologie recommandée. Il n'a pas été établi de niveau sans effet observé (NOEL) et l'effet n'était pas dose-dépendant. Il n'y a eu aucune autre augmentation

d'incidence des tumeurs liée au médicament dans aucun autre organe chez les rats mâles et femelles. Les études mécanistiques ont montré un mécanisme spécifique chez le rat qui est considéré comme étant de faible pertinence chez l'Homme.

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

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

Des études de toxicité en doses répétées chez les rats ont montré une dégénérescence et une atrophie des tubes séminifères. D'autres études ont révélé des modifications des caractéristiques du sperme (concentration du sperme, motilité et morphologie) qui concordent avec la réduction observée de la fertilité. Ces effets se sont manifestés à des niveaux de dose ajustés à la surface corporelle similaires à ceux des patients mais se sont révélés réversibles. Le miglustat a entraîné une diminution de la survie de l'embryon et du fœtus chez les rats et les lapins. Une parturition prolongée a été rapportée, les pertes post-implantatoires ont été augmentées et une incidence accrue d'anomalies vasculaires chez les lapins a été observée. Ces effets peuvent être, en partie, liés à une toxicité maternelle.

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu des gélules

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

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine,  
Dioxyde de titane (E171).

#### Encre d'impression

Oxyde ferrique noir (E172),  
Gomme laque.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

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

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

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

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

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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

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

EU/1/02/238/001

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 novembre 2002

Date du dernier renouvellement : 08 décembre 2012

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

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2)

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR  
EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Zavesca 100 mg gélules

miglustat

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 100 mg de miglustat

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules

84 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/02/238/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Zavesca

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES  
PLAQUETTES THERMOFORMEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Zavesca 100 mg gélules

miglustat

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Janssen-Cilag Int

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

**Notice : Information de l'utilisateur**  
**Zavesca 100 mg, gélules**  
miglustat

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes, il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Zavesca et dans quels cas est-il utilisé.
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zavesca.
3. Comment prendre Zavesca.
4. Quels sont les effets indésirables éventuels.
5. Comment conserver Zavesca.
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

**1. Qu'est-ce que Zavesca et dans quels cas est-il utilisé ?**

Zavesca contient la substance active miglustat qui appartient à un groupe de médicaments agissant sur le métabolisme. Il est utilisé pour traiter deux maladies :

- **Zavesca est utilisé pour traiter la maladie de Gaucher de type I légère à modérée chez les adultes.**

Dans la maladie de Gaucher de type I, une substance appelée glucosyl-céramide n'est pas éliminée de votre corps. Ce produit va commencer à s'accumuler dans certaines cellules du système immunitaire du corps. Ceci peut entraîner une augmentation du volume du foie et de la rate, des changements au niveau du sang, et une maladie des os.

Le traitement habituel de la maladie de Gaucher de type 1 est la thérapie de remplacement enzymatique. Zavesca n'est utilisé que lorsque l'on estime que la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas à un patient.

- **Zavesca est également utilisé pour traiter les symptômes neurologiques progressifs de la maladie de Niemann-Pick type C chez les adultes et les enfants.**

Si vous avez une maladie de Niemann-Pick type C, des graisses telles que les glycosphingolipides s'accumulent dans les cellules de votre cerveau. Ceci peut provoquer des troubles neurologiques tels qu'un ralentissement des mouvements des yeux, des troubles de l'équilibre, de la déglutition, de la mémoire, et des crises d'épilepsie.

Zavesca agit en inhibant l'enzyme appelé « glucosyl-céramide synthétase » qui est responsable de la première étape de la synthèse de la majorité des glycosphingolipides.

**2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zavesca ?**

**Ne prenez jamais Zavesca**

- si vous êtes allergique au miglustat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Zavesca

- si vous souffrez d'une maladie des reins,
- si vous souffrez d'une maladie du foie,

Votre médecin pratiquera les tests suivants avant le traitement et pendant le traitement par Zavesca:

- un examen pour vérifier les nerfs de vos bras et de vos jambes
- Le dosage de votre taux en vitamine B<sub>12</sub>.
- La surveillance de votre croissance si vous êtes un enfant ou un adolescent atteint de maladie de Niemann-Pick type C.
- La surveillance de la numération de vos plaquettes sanguines.

Ces tests doivent être réalisés car certains patients sous Zavesca souffrent parfois de picotements ou d'engourdissement des mains et des pieds, ou d'une diminution de leur poids corporel. Les tests aideront le médecin à déterminer si ces effets sont dus à votre maladie ou à d'autres conditions existantes ou à des effets indésirables du Zavesca (voir rubrique 4 pour de plus amples détails).

Si vous avez la diarrhée, votre médecin peut vous demander de modifier votre régime alimentaire pour diminuer votre consommation de lactose et d'hydrates de carbone tels que le saccharose (sucre de canne), ou de ne pas prendre Zavesca avec de la nourriture, ou de réduire temporairement la posologie de votre médicament. Dans certains cas le médecin peut prescrire un médicament anti-diarrhéique tel que le lopéramide. Si votre diarrhée ne répond pas à ces mesures ou si vous souffrez de l'abdomen consultez votre médecin. Dans un tel cas, votre médecin peut décider de faire des examens complémentaires.

Les patients de sexe masculin doivent utiliser des méthodes fiables de contraception pendant leur traitement par Zavesca et pendant les 3 mois suivant la fin du traitement.

### **Enfants et adolescents**

Ne pas donner ce médicament aux enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) atteints de la maladie de Gaucher de type 1 car on ne sait pas s'il est actif dans cette maladie pour ce type de patients.

### **Autres médicaments et Zavesca**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Indiquez à votre médecin si vous recevez des médicaments contenant de l'imiglucérase, qui sont quelquefois utilisés en même temps que Zavesca. Ils peuvent diminuer la quantité de Zavesca dans votre corps.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Vous ne devez pas prendre Zavesca si vous êtes enceinte ou désirez le devenir. Votre médecin vous donnera de plus amples informations. Vous devez utiliser des méthodes efficaces de contraception pendant votre traitement par Zavesca. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez Zavesca.

Les patients de sexe masculin doivent utiliser des méthodes fiables de contraception pendant tout leur traitement par Zavesca, et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Zavesca peut vous causer une sensation de vertige. Ne conduisez aucun véhicule et n'utilisez aucun outil ou machine si vous ressentez cette sensation.

### **Zavesca contient du sodium**

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

## **3. Comment prendre ZAVESCA**

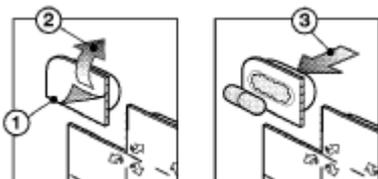
Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

- **Pour la maladie de Gaucher de type 1 :**  
Chez l'adulte, la dose habituelle est une gélule (100 mg) trois fois par jour (matin, après-midi et soir), soit une dose quotidienne maximale de trois gélules (300 mg).
- **Pour la maladie de Niemann-Pick type C :**  
Chez l'adulte et l'adolescent (âgés de plus de 12 ans), la dose habituelle est deux gélules (200 mg) 3 fois par jour (matin, après-midi et soir), soit une dose quotidienne maximale de six gélules (600 mg).

Pour les enfants **âgés de moins de 12 ans**, votre médecin adaptera la posologie pour la maladie de Niemann-pick type C.

Si vous avez un problème avec vos reins vous êtes susceptible de recevoir une dose plus faible à l'initiation du traitement. Votre médecin pourra réduire votre posologie, par exemple, à une gélule (100 mg) une ou deux fois par jour, si vous souffrez de diarrhées quand vous prenez du Zavesca (voir rubrique 4). Votre médecin vous précisera combien de temps votre traitement durera.

### **Pour retirer la gélule :**



1. Séparer le long des perforations
2. Décoller le papier à hauteur des flèches
3. Pousser la gélule à travers le papier aluminium

Zavesca peut être pris au cours d'un repas ou non. Vous devez avaler la gélule de Zavesca entière avec un verre d'eau.

### **Si vous avez pris plus de Zavesca que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de gélules que vous ne deviez prendre, consultez votre médecin immédiatement. Zavesca a été utilisé dans des essais cliniques jusqu'à 3 000 mg : ceci entraîne une diminution du nombre des globules blancs et d'autres effets indésirables similaires à ceux décrits dans la rubrique 4.

### **Si vous avez oublié de prendre Zavesca**

Prenez la prochaine gélule au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

## **Si vous arrêtez de prendre Zavesca**

N'arrêter pas de prendre Zavesca sans en avoir parlé avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'information à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables les plus graves :

**Quelques patients ont ressenti des picotements ou un engourdissement des mains et des pieds (observés fréquemment).** Ces effets peuvent être des signes de neuropathies périphériques, dues à des effets secondaires de Zavesca ou ils peuvent être dus à une affection déjà présente. Votre médecin vous fera faire des tests avant et pendant votre traitement par Zavesca pour l'évaluer (voir rubrique 2).

**Si vous ressentez un de ces effets, veuillez consulter votre médecin dès que possible.**

**Si vous ressentez un léger tremblement, généralement des mains, consultez dès que possible votre médecin.** Les tremblements disparaissent souvent sans avoir besoin d'arrêter le traitement. Quelquefois, votre médecin aura besoin de diminuer la dose de Zavesca ou d'arrêter Zavesca pour mettre fin aux tremblements.

**Effets très fréquents** - pouvant toucher plus de 1 personne sur 10

Les effets les plus fréquents sont la diarrhée, les flatulences (gaz), la douleur abdominale (à l'estomac), la perte de poids et la diminution d'appétit.

**Si vous perdez du poids** au début de votre traitement par Zavesca ne vous inquiétez pas. Habituellement, les personnes arrêtent de perdre du poids lorsque le traitement continue.

**Effets fréquents** - pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10

Les effets indésirables fréquents du traitement incluent maux de tête, sensations vertigineuses, paresthésie (sensation de picotement ou engourdissement), coordination anormale, hypoesthésie (diminution de la sensibilité), dyspepsie (brûlures d'estomac), nausées, constipation et vomissements, ballonnement ou troubles de l'abdomen (estomac), et thrombocytopénie (diminution du taux de plaquettes dans le sang). Les symptômes neurologiques et la thrombocytopénie peuvent être dus à la maladie sous-jacente.

Les autres effets indésirables potentiels sont les spasmes musculaires ou faiblesse, la fatigue, les frissons et malaise, la dépression, les difficultés à dormir, la perte de mémoire et une baisse de la libido.

La plupart des patients présentent un ou plusieurs de ces effets secondaires, généralement au commencement du traitement ou par intermittence pendant le traitement. La plupart des effets sont d'intensité légère et disparaissent assez rapidement. Si un de ces effets entraîne des problèmes, consultez votre médecin. Il ou elle, pourra décider de réduire la dose de Zavesca ou recommander d'autres médicaments pour soulager les effets indésirables.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Zavesca

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui est indiquée sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Zavesca

La substance active est le miglustat (100 mg).

#### Les autres composants sont :

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

Gélatine,  
Dioxyde de titane (E171).

Oxyde ferrique noir (E 172),  
Gomme laque.

### Comment se présente Zavesca et contenu de l'emballage extérieur

Zavesca est une gélule blanche de 100 mg portant la référence « OGT 918 » imprimée en noir sur la coiffe et le nombre « 100 » imprimé en noir sur le corps de la gélule.  
Boîte de 4 plaquettes thermoformées, chaque plaquette thermoformée contient 21 gélules soit un total de 84 gélules.

#### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

#### Fabricant:

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**België/Belgique/Belgien**  
Janssen-Cilag NV

**Lietuva**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### **България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

### **Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

### **Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

### **España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

### **France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

### **Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

### **Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

### **Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

### **Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

### **Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

### **Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

### **România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

### **Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

### **Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.