

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 tous les 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 de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée. Zavesca ne doit être utilisé que pour le traitement des patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas (cf rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La thérapie sera suivie par des médecins spécialisés dans la prise en charge de la maladie de Gaucher.

Adultes

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

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

Zavesca peut être pris avec ou sans nourriture.

Enfants, adolescents et personnes âgées

Il n'y a pas d'expérience avec Zavesca chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent l'utilisation de Zavesca est déconseillée chez les enfants ou les adolescents. Il n'y a pas d'expérience avec 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/1,73m², l'administration de Zavesca doit être initiée à la dose de 100 mg deux fois par jour. Chez les patients avec clairance de la créatinine ajustée comprise entre 30 et 50 ml/min/1,73m², l'administration de Zavesca doit être initiée à la dose d'une gélule de 100 mg par jour. Son utilisation est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m² ; 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, il semblerait qu'il faille plus de temps pour obtenir un résultat avec Zavesca qu'avec la TRE, et 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 1 (cf rubrique 5.1). L'efficacité et la tolérance de Zavesca n'ont pas été évaluées chez les patients souffrant d'une forme sévère de la maladie de Gaucher, défini par une concentration en hémoglobine inférieure à 9 g/dl ou une numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/l$ ou par la présence d'une atteinte évolutive des os.

Environ 30% des patients dans les essais cliniques ont rapporté des tremblements ou une aggravation de tremblements existants. 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.

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 de type I.

Des cas de neuropathie périphérique ont été rapportés chez des patients traités par Zavesca, accompagnée ou non d'une carence en vitamine B₁₂ ou d'une gammopathie monoclonale. Un bilan neurologique doit être pratiqué chez tous les patients à l'initiation du traitement puis de façon répétée. Les patients qui développent des symptômes tels un engourdissement ou des picotements seront soumis à une ré-évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et pourront être justiciables d'un arrêt du traitement.

Des cas isolés de troubles cognitifs ont été rapportés lors d'essais cliniques du Zavesca, dans la maladie de Gaucher de type 1. Un bilan initial puis périodique des fonctions cognitives est recommandé chez tous les patients traités par Zavesca.

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 probablement une inhibition des disaccharidases dans le tractus gastro-intestinal. La majorité des cas sont légers et sont censés disparaître spontanément au cours du traitement. Dans la pratique clinique, il a été observé que cette diarrhée répondait à une modification du régime alimentaire (réduction de la consommation de lactose et autres hydrates de carbone), à la prise de Zavesca à distance des 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 se serviront de méthodes de contraception fiables pendant leur traitement par Zavesca. Des études chez le rat ont montré un effet délétère du miglustat sur la spermatogenèse et les paramètres spermatiques, et que le miglustat diminuait la fertilité (cf rubrique 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 sera 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 ml/min/1,73 m²).

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 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 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du miglustat chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animale 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. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives appropriées.

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

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 très fréquents; les patients souffrant d'étourdissements ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques menés avec Zavesca chez 82 patients sont présentés dans le tableau ci-dessous, par organe/système et fréquence (très fréquent: > 1/10, fréquent > 1/100, < 1/10). La plupart des effets étaient d'une intensité légère à modérée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquents	Perte de poids
Fréquents	Perte d'appétit, prise de poids
Troubles du système nerveux	
Très fréquents	Tremblements, étourdissements, céphalées, crampes dans les jambes
Fréquents	Paresthésie, neuropathie périphérique, dysfonctionnement cognitif
Troubles oculaires	
Très fréquents	Troubles visuels
Troubles gastrointestinaux	

Très fréquents	Diarrhée, flatulence, douleur abdominale, nausées, constipation, vomissements
Fréquents	Dyspepsie, distension

Une perte pondérale a été observée chez environ 60% des patients. La perte maximale s'observait après 12 mois, la perte pondérale moyenne étant de 6-7% du poids corporel, suivie d'une prise de poids indiquant une tendance vers les valeurs initiales.

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 des patients VIH positifs au cours des essais cliniques. Parmi les effets indésirables observés, on a noté une neutropénie, des étourdissements et une paresthésie. Une leucopénie et la neutropénie ont aussi 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 à ce médicament. Cela signifie que à cause de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire ce RCP sera remis à jour.

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 glucosyl-céramide synthétase, enzyme responsable de la première étape de la synthèse de la plupart des glucolipides. Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que le miglustat pouvait diminuer la synthèse de la glucosyl-céramide. Cette action inhibitrice 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 le poids 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 vingt-deux 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 Cérézyme, association de Cérézyme et Zavesca, et substitution de Cérézyme par Zavesca. Cette étude a été réalisée pendant une période de six mois. Chez les patients dont le traitement a été substitué par Zavesca, de légères diminutions du volume du foie et de la rate ont été notées. Toutefois, les diminutions de la numération plaquettaire et les augmentations de l'activité de la chitotriosidase

relevées chez certains patients indiquent que la monothérapie par Zavesca peut ne pas suffire pour maintenir le même contrôle de l'activité de la maladie chez tous les patients.

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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du miglustat ont été évalués chez un petit nombre de patients souffrant de la maladie de Gaucher de type 1.

La cinétique du miglustat semble linéaire par rapport à la dose et indépendante par rapport au temps.

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 est de 83 l. Le miglustat ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Les données d'une étude avec un précurseur du miglustat indiquent que la voie principale d'excrétion est rénale. La clairance orale apparente (CL/F) est de 230 ± 39 ml/min. La demi-vie moyenne est de 6-7 heures.

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 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, chez les enfants ou les adolescents (< 18 ans) ni chez les personnes âgées (> 70 ans).

5.3 Données de sécurité précliniques

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 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 (cellules de Leydig) et d'adénomes chez les rats mâles à toutes les doses. L'exposition systémique à la plus faible dose était comparable à celle observée chez l'Homme (selon la SSC 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. Le mécanisme de ces observations chez le rat n'est pas encore connu. Les tumeurs des cellules interstitielles testiculaires observées avec des composés non – génotoxiques sont généralement considérées 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 16, 32 et 65/38 fois la dose recommandée chez l'Homme. 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 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 Liste des excipients

Contenu des gélules : glycolate d'amidon de sodium, povidone (K30), stéarate de magnésium.

Enveloppe des gélules : gélatine, eau, dioxyde de titane (E171).

Encre d'impression : comprenant de l'oxyde ferrique noir (E172) et de la gomme laque.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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.

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

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londres W4 4AL
Royaume-Uni

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

EU/1/02/238/001

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

20 novembre 2002

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**
- C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Basler Strasse 63-65
79100 Freiburg
Allemagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

• AUTRES CONDITIONS

Sans objet.

C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit mener à son terme le programme d'études suivant, selon le calendrier indiqué, dont les résultats serviront de base pour la réévaluation annuelle du rapport bénéfice/risque.

Aspects cliniques:

1. Actelion s'est engagé à poursuivre le plan complet de surveillance post-marketing (PMSP) dans l'Union Européenne, dont l'objet est d'éduquer le prescripteur sur l'utilisation appropriée de Zavesca et de l'inviter activement à fournir des informations relatives à la tolérance sur le plus grand nombre possible de patients traités avec Zavesca, dans le but de compléter les rapports de sécurité périodiques actualisés (PSUR)

Le PMSP, soumis et accepté au préalable par le CHMP continuera à être mis en place avant chaque lancement de Zavesca dans chacun des Etats Membres.

Le résumé des données de sécurité collectées sera fourni conjointement aux réévaluations annuelles/PSURs remis selon les délais habituels conformément à la décision de la Commission relative à Zavesca.

2. Actelion devra garantir qu'un protocole de saisie pour tous les patients recevant actuellement Zavesca dans les essais en cours dans la maladie de Gaucher de type 1 se poursuit. La poursuite de l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité sera incluse ainsi que les nouvelles évaluations périodiques neurologiques et neuropsychologiques. Cet essai est référencé sous le numéro OGT 918-016.

Les mises à jour relatives à l'avancement de l'essai seront fournies parallèlement aux réévaluations annuelles/PSURs.

3. Actelion doit conduire un essai en ouvert pour évaluer les données de tolérance et d'efficacité chez des patients qui seront transférés d'un traitement par thérapie de remplacement enzymatique (TRE) à un traitement par Zavesca. Cet essai est référencé sous le numéro OGT 918-011.

Des mises à jour relatives à l'avancement de l'essai et au recrutement seront fournies parallèlement aux réévaluations annuelles/PSURs.

Le rapport final de cette étude sera fourni au CHMP dès finalisation.

4. Actelion conduira une étude observationnelle de l'évolution naturelle de la maladie de Gaucher de type 1 chez 100 patients en prenant en compte le Conseil Scientifique apporté en novembre 2003. Cette étude sera conduite en conjonction avec le Groupe de Travail Européen sur la maladie de Gaucher (EWGGD). Cette étude aura comme objectif d'améliorer la connaissance relative aux aspects neurologiques de la maladie de Gaucher de type 1. Des données longitudinales seront ensuite collectées sur la cohorte de patients pendant 2 ans. Cette étude est référencée sous le numéro OGT 918-018.

Des mises à jour relatives à l'avancement de l'essai et au recrutement seront fournies parallèlement aux réévaluations annuelles/PSURs.

Le rapport final de cette étude sera fourni au CHMP dès finalisation.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

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

84 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : mois/année

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

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londres W4 4AL
Royaume-Uni

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

EU/1/02/238/001

13. NUMERO DU LOT

Lot (numéro)

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Veillez lire la notice ci-jointe avant toute utilisation du médicament.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zavesca

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zavesca 100 mg gélules
Miglustat

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

Actelion Registration Ltd

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : mois/ année

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Zavesca 100 mg, gélules

Miglustat

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux, ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice

1. Qu'est-ce que Zavesca et dans quel 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. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE ZAVESCA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Zavesca appartient à un groupe de médicaments qui agit sur le métabolisme. Si vous souffrez d'une maladie de Gaucher de type I, une substance chimique appelé glucosyl-céramide n'est pas enlevé de votre corps. Au contraire, 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. Zavesca agit en diminuant la formation de glucosyl-céramide.

Zavesca est indiqué chez les patients souffrant de la maladie de Gaucher de type 1, d'intensité légère à modérée.

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.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE ZAVESCA

Ne prenez jamais Zavesca :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au miglustat ou à l'un des autres composants contenus dans Zavesca.

Faites attention :

- si vous souffrez d'une maladie des reins,
- si vous souffrez d'une maladie du foie,
- si vous êtes enceinte ou pensez l'être (voir détails ci-dessous),
- si vous allaitez (voir détails ci-dessous).

Si un de ces cas vous concerne, veuillez prévenir votre médecin avant de prendre Zavesca.

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
- un test portant sur vos capacités de mémorisation et de concentration
- la mesure de votre taux en vitamine B₁₂.

Ces tests sont nécessaires car certains patients sous Zavesca souffrent parfois de picotements ou d'engourdissement des mains et des pieds, ou présentent des troubles de la mémoire et de la réflexion. Les tests aideront le médecin à décider si ces effets sont dus à un état existant ou à des effets indésirables du Zavesca (cf 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, 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 traitement 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.

Zavesca est déconseillé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Prise d'autres médicaments

Cerezyme administré conjointement avec Zavesca peut diminuer l'exposition de votre corps à Zavesca. Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

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

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas utiliser 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.

N'allaitez pas votre bébé pendant votre traitement par Zavesca.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout 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.

Informations importantes concernant certains composants de Zavesca

Il n'y a pas d'information pertinente concernant les composants de Zavesca. Veuillez consulter le paragraphe ci-dessus « Ne prenez jamais Zavesca ... » relatif aux allergies.

3. COMMENT PRENDRE ZAVESCA

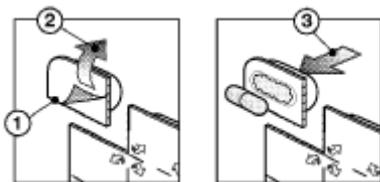
Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude sur une des instructions, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Zavesca doit s'avalier en entier avec de l'eau.

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). Si vous avez des problèmes de reins, il se peut que vous receviez une dose plus faible pour commencer. Votre médecin peut réduire votre dose à une

gélule (100 mg) une ou deux fois par jour si vous souffrez de diarrhée quand vous prenez Zavesca (cf rubrique 4). Votre médecin vous indiquera la durée de votre traitement.

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 alu

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

Zavesca a été utilisé dans des essais cliniques à des doses dix fois supérieures à la dose recommandée dans la rubrique 3. Une diminution du nombre des globules blancs a été observée avec ces doses. Tous les autres effets indésirables étaient analogues à ceux décrits dans la rubrique 4. Si vous avez avalé plus de gélules que ce qui vous a été recommandé, consultez immédiatement votre médecin.

Si vous avez oublié de prendre Zavesca

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Prenez la gélule suivante à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre Zavesca

Si le traitement par Zavesca est arrêté, interroger votre médecin au sujet des autres traitements.

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 INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Zavesca est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Les effets les plus fréquents sont la diarrhée, la flatulence (gaz), la douleur abdominale (à l'estomac), les nausées, les étourdissements et les maux de tête. 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. En cas d'inquiétude ou de gêne, consultez votre médecin qui peut décider de réduire la dose ou recommander d'autres médicaments pour soulager les effets indésirables.

Il se peut que vous perdiez du poids au début de votre traitement par Zavesca. Cet effet s'arrête normalement au cours du traitement par Zavesca.

Vous pouvez avoir de légers tremblements, essentiellement des mains, pendant votre traitement par Zavesca. Avertissez aussitôt votre médecin. Les tremblements disparaissent souvent sans arrêter le traitement par Zavesca. Votre médecin devra diminuer la dose de Zavesca ou arrêter Zavesca pour mettre fin aux tremblements.

Certains patients sous Zavesca ont ressenti des picotements ou un engourdissement des mains et des pieds, et quelques-uns ont rapporté des troubles de mémoire ou de concentration. Si vous souffrez de l'un de ces effets, avertissez immédiatement votre médecin. Ces effets peuvent être dus à des effets indésirables de Zavesca ou à un problème déjà présent. Votre médecin fera des tests avant et pendant votre traitement par Zavesca pour analyser ce problème (cf rubrique 2).

Parmi les autres effets indésirables éventuels du traitement, on note une constipation, des vomissements, des douleurs ou un ballonnement de l'abdomen, une perte de l'appétit, une augmentation pondérale, des crampes dans les jambes et des troubles de la vue.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5 COMMENT CONSERVER ZAVESCA

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Ne pas utiliser Zavesca après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec des ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Zavesca

- **La substance active** est le miglustat (100 mg).
- **Les autres composants** sont le glycolate d'amidon de sodium, le povidone (K30) et le stéarate de magnésium dans la gélule; l'enveloppe de la gélule contient de la gélatine, de l'eau et du dioxyde de titane ; l'encre d'impression contient de la gomme laque et de l'oxyde ferrique noir.

A quoi ressemble 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 quatre plaquettes thermoformées, chaque plaquette thermoformée contient 21 gélules soit un total de 84 gélules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londres W4 4AL
Royaume-Uni

Fabricant responsable de la libération des lots :

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Basler Strasse 63-65
79100 Freiburg
Allemagne

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2 709 2160

Luxembourg/Luxemburg

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2 709 2160

България

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Тел.: +43-(0)1 505 4527

Magyarország

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43-(0)1 505 4527

Česká republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420-(0)2 3413 8150

Malta

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44-(0)845 075 0555

Danmark

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tlf: +46-(0)8 544 982 50

Nederland

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Tel: +31-(0)348 435950

Deutschland

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Tel: +49-(0)761 45 64 0

Norge

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tlf: +46-(0)8 544 982 50

Eesti

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43-(0)1 505 4527

Österreich

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43-(0)1 505 4527

Ελλάδα

Polska

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30-(0)210 675 25 00

España

Actelion Pharmaceuticals España S.L.
Tel: +34-(0)93 253 10 64

France

Actelion Pharmaceuticals France SAS
Tél: +33-(0)1 58 62 32 32

Ireland

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +353-(0)1890 771 648

Ísland

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tel: +46-(0)8 544 982 50

Italia

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Tel: +39-(0)0542 64 87 40

Κύπρος

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30-(0)210 675 25 00

Latvija

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43-(0)1 505 4527

Lietuva

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43-(0)1 505 4527

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43-(0)1 505 4527

Portugal

Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.
Tel: +351-(0)21 358 6120

România

Geneva Romfarm Internacional
Tel: + 40 (021) 231 3561

Slovenija

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43-(0)1 505 4527

Slovenská republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420-(0)2 3413 8150

Suomi/Finland

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Puh/Tel: +46-(0)8 544 982 50

Sverige

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tel: +46-(0)8 544 982 50

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44-(0)845 075 0555

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie qu'à cause de la rareté de la maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.eu.int/>. Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.