

Information concernant la sécurité d'emploi du Zavesca® (miglustat) relative à de nouvelles données provenant d'études chez l'animal.

Paris, le 30 mars 2007

Chère Madame, Cher Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec les Autorités de Santé européennes et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), Actelion souhaite vous informer des modifications intervenues dans le Résumé des Caractéristiques de Zavesca® (RCP) à la suite de l'évaluation de 2 études menées chez l'animal.

Zavesca® (miglustat) est indiqué dans le traitement 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.

1- Une étude de cancérogénèse menée pendant 2 ans **chez la souris** avec le miglustat administré par voie orale a montré une **augmentation de l'incidence des lésions inflammatoires ulcéreuses (colites) et des adénocarcinomes du côlon** dans cette espèce (cf annexe 1).

A ce jour, il n'existe aucune publication permettant de démontrer une association possible entre une diarrhée osmotique (effet indésirable très fréquemment rapporté chez les patients traités par Zavesca®) et une augmentation du risque d'inflammation ou de formation tumorale colique. Par ailleurs, les données cliniques n'indiquent aucune augmentation d'un risque de maladie colique inflammatoire ou de tumeurs colo-rectales chez les patients traités par Zavesca® aux doses recommandées.

Aussi, sur la base des informations pré-cliniques et cliniques disponibles, les observations faites dans l'étude de cancérogénèse chez la souris ne sont pas considérées comme pouvant modifier le rapport bénéfice / risque de Zavesca® aux doses recommandées, chez les patients traités.

Cependant, la pertinence de ces observations chez l'Homme ne peut pas être formellement exclue à l'heure actuelle. Dans ce contexte, des recommandations concernant la prise en charge des patients traités par Zavesca et présentant des troubles gastro-intestinaux persistants et/ou des diarrhées chroniques ne cédant pas aux mesures habituelles ont été rajoutées dans la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) comme suit :

«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 pris en charge 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.»

Actelion Pharmaceuticals France

21, Bd de la Madeleine | 75001 PARIS | France | tél. +33 (0)1 58 62 32 32 | fax +33 (0) 1 58 62 32 22 | www.actelion.com
S.A.S. au capital social de 200.000 euros | R.C.S. Paris : B 432 410 686

2. Une étude de cancérogénèse menée pendant 2 ans **chez le rat** avec le miglustat administré par voie orale a montré une **augmentation de l'incidence des hyperplasies cellulaires interstitielles testiculaires** (cellules de Leydig) et **des adénomes testiculaires** chez le rat mâle (cf annexe 1).

Le mécanisme de ces observations chez le rat n'est pas encore connu. Cependant, les données expérimentales et épidémiologiques suggèrent que les adénomes à cellules de Leydig induits chez les rats par des produits non génotoxiques - comme le miglustat - sont de faible pertinence chez l'Homme.

L'évaluation des notifications reçues depuis la commercialisation, ainsi que celle des données issues des études cliniques, n'a révélé aucun cas d'hyperplasie des cellules interstitielles testiculaires (cellules de Leydig) ou d'adénome testiculaire chez l'Homme.

Les rubriques 4.4 (Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi) et 5.3 (Données de sécurité précliniques) du RCP ainsi que la notice à destination du patient ont été modifiées afin de refléter l'ensemble de ces observations. Vous trouverez en annexe à ce courrier d'information le RCP modifié.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être notifié au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site de l'AFSSAPS : www.afssaps.sante.fr et dans le cahier complémentaire du Vidal)

Pour tout complément d'informations, veuillez contacter le service de Pharmacovigilance des Laboratoires Actelion, Pharmaceuticals France (Dr Anne-Marie Stucky : *par téléphone : 01 58 62 36 69, par fax : 01 58 62 32 28, par mail : drugsafetyfr@actelion.com*)

Nous vous rappelons également que les données de tous les patients traités par Zavesca® en Europe doivent être saisies dans le programme de surveillance post-AMM IS3 (Intensive Safety Surveillance Scheme). Nous vous remercions de bien vouloir compléter le cahier d'observation concernant la prise en charge de la diarrhée et des autres troubles gastro-intestinaux chez les patients traités par Zavesca®, en particulier en ce qui concerne leur nature et le résultat des explorations.

Je reste à votre disposition pour répondre à toute question complémentaire et vous prie d'agréer, Chère Madame, Cher Monsieur, Cher Confrère, mes salutations distinguées.

Dr Anne-Marie Stucky
Responsable Pharmacovigilance et Information Médicale France - Actelion Pharmaceuticals France

PJ : Annexe 1 et RCP modifié

Actelion Pharmaceuticals France

18, rue Royale | 75008 PARIS | France | tél. +33 (0)1 58 62 32 32 | fax +33 (0) 1 58 62 32 22 | www.actelion.com
S.A.S. au capital social de 200.000 euros | R.C.S. Paris : B 432 410 686

Annexe 1

Etude de cancérogénèse chez la souris :

Une étude a été menée pendant 2 ans avec le miglustat administré par gavage oral à des doses de 210, 420 et 840/500 mg/kg/jour (réduction de dose après 6 mois), soit sur la base des doses exprimées en mg/kg/jour l'équivalent de 16, 32 et 65/38 fois la dose recommandée chez l'Homme.

Cette étude conduite chez des souris mâles et femelles a montré une augmentation de l'incidence des lésions inflammatoires ulcéreuses (colites), de la prolifération des cellules régénératrices, de l'hyperplasie focale et des adénomes / adénocarcinomes du côlon dans les 2 sexes.

Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des tumeurs liées au médicament chez la souris mâle ou femelle dans les autres organes.

Ces résultats n'ont pas été observés chez les rats traités pendant 2 ans avec le miglustat par voie orale.

A la lumière de l'ensemble des données pré-cliniques (en particulier de l'absence d'observations semblables après l'administration I.V. de miglustat à différentes espèces animales), il paraît plus probable que ces observations faites sur le côlon des souris soient le résultat d'une inflammation locale prononcée et durable, dans une espèce sensible, et à hautes doses.

Etude de cancérogénèse chez le rat :

Une étude a été menée pendant 2 ans avec le miglustat administré par gavage oral aux doses de 30, 60 et 180 mg/kg/jour à des rats mâles et femelles. Cette étude a montré une augmentation de l'incidence des hyperplasies cellulaires interstitielles testiculaires (cellules de Leydig) et des 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 aux doses recommandées (sur la base de la SSC 0-∞).

Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des tumeurs dans les autres organes.

Actelion Pharmaceuticals France

18, rue Royale | 75008 PARIS | France | tél. +33 (0)1 58 62 32 32 | fax +33 (0) 1 58 62 32 22 | www.actelion.com
S.A.S. au capital social de 200.000 euros | R.C.S. Paris : B 432 410 686