

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zavesca 100 mg capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 100 mg miglustat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

Witte capsules, met 'OGT 918' in zwart gedrukt op het kapje en '100' in zwart gedrukt op het omhulsel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zavesca is geïndiceerd voor orale behandeling van volwassenen met een milde tot matige vorm van de ziekte van Gaucher type 1. Zavesca mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van patiënten die ongeschikt zijn voor een enzymvervangende therapie (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Zavesca is geïndiceerd voor de behandeling van progressieve neurologische manifestaties bij volwassenen en kinderen met de ziekte van Niemann-Pick type C (zie rubriek 4.4. en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet plaatsvinden onder begeleiding van artsen die bekend zijn met de behandeling van de ziekte van Gaucher of de ziekte van Niemann-Pick type C.

Dosering

Dosering bij de ziekte van Gaucher type 1

Volwassenen

De aanbevolen begintosis voor de behandeling van volwassenen met de ziekte van Gaucher type 1 is 100 mg driemaal daags.

Tijdelijke verlaging van de dosis naar 100 mg een- of tweemaal daags kan bij sommige patiënten nodig zijn vanwege diarree.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van Zavesca bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 17 jaar met de ziekte van Gaucher type 1 is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Dosering bij de ziekte van Niemann-Pick type C

Volwassenen

De aanbevolen dosis voor de behandeling van volwassenen met de ziekte van Niemann-Pick type C is driemaal daags 200 mg.

Pediatriische patiënten

De aanbevolen dosis voor de behandeling van adolescenten (in de leeftijd van 12 jaar en ouder) met de ziekte van Niemann-Pick type C is driemaal daags 200 mg.

De dosering bij patiënten die jonger zijn dan 12 jaar dient op onderstaande wijze te worden aangepast op basis van het lichaamsoppervlak:

Lichaamsoppervlak (m ²)	Aanbevolen dosis
> 1,25	200 mg driemaal daags
> 0,88-1,25	200 mg tweemaal daags
> 0,73-0,88	100 mg driemaal daags
> 0,47-0,73	100 mg tweemaal daags
≤ 0,47	100 mg eenmaal daags

Tijdelijke verlaging van de dosis kan bij sommige patiënten nodig zijn vanwege diarree.

Er dient regelmatig te worden gecontroleerd of de patiënt baat heeft bij de behandeling met Zavesca (zie rubriek 4.4).

De ervaring met het gebruik van Zavesca bij patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C die jonger zijn dan 4 jaar is beperkt.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen ervaring met het gebruik van Zavesca bij patiënten ouder dan 70 jaar.

Nierfunctiestoornis

Farmacokinetische gegevens wijzen op een toegenomen systemische blootstelling aan miglustat bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een gewijzigde creatinineklaring van 50-70 ml/min/1,73 m² moet de toediening van Zavesca beginnen met een dosis van 100 mg tweemaal daags in het geval van patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 en met een dosis van 200 mg tweemaal daags (aangepast op basis van het lichaamsoppervlak bij patiënten jonger dan 12 jaar) in het geval van patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C.

Bij patiënten met een gewijzigde creatinineklaring van 30-50 ml/min/1,73 m² moet de toediening van Zavesca beginnen met een dosis van 100 mg per dag in het geval van patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 en met een dosis van 100 mg tweemaal daags (aangepast op basis van het lichaamsoppervlak bij patiënten jonger dan 12 jaar) in het geval van patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C. Gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m²) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Zavesca is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Zavesca kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tremor

Ongeveer 37% van de patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 en 58% van de patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C in klinische trials meldde tremoren tijdens de behandeling. In het geval van de ziekte van Gaucher type 1 werden deze tremoren omschreven als een versterkte fysiologische tremor van de handen. De tremoren begonnen gewoonlijk in de eerste maand en verdwenen in veel gevallen na 1 tot 3 maanden behandeling. Dosisverlaging kan gewoonlijk binnen een paar dagen een gunstig effect op de tremor hebben, maar soms kan het nodig zijn de behandeling te staken.

Gastro-intestinale stoornissen

Bij meer dan 80% van de patiënten werden effecten op het maagdarmsstelsel, met name diarree, waargenomen, aan het begin van de behandeling of periodiek tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8). Het mechanisme betreft zeer waarschijnlijk remming van intestinale disaccharidasen zoals sucrase-isomaltase in het maagdarmkanaal, waardoor de absorptie van disacchariden uit voedsel wordt verminderd. In de klinische praktijk is gebleken dat de door miglustat geïnduceerde effecten op het maagdarmsstelsel reageren op geïndividualiseerde dieetverandering (bijvoorbeeld vermindering van de inname van sucrose, lactose en andere koolhydraten), op het tussen de maaltijden innemen van Zavesca en/of op geneesmiddelen tegen diarree, zoals loperamide. Bij sommige patiënten kan een tijdelijke dosisverlaging noodzakelijk zijn. Patiënten met chronische diarree of andere aanhoudende klachten van het maagdarmsstelsel die niet reageren op deze maatregelen, moeten worden onderzocht overeenkomstig klinische praktijken. Zavesca is niet onderzocht bij patiënten die een ernstige aandoening van het maagdarmsstelsel hebben gehad, zoals inflammatoire darmziekte.

Effecten op de spermatogenese

Mannelijke patiënten moeten een betrouwbare anticonceptiemethode toepassen als zij Zavesca gebruiken. Onderzoek bij ratten heeft aangetoond dat miglustat een ongunstige invloed heeft op de spermatogenese en de spermparameters, en de vruchtbaarheid vermindert (zie rubrieken 4.6 en 5.3). Totdat nieuwe informatie beschikbaar is, moeten mannelijke patiënten met Zavesca stoppen en daarna nog 3 maanden betrouwbare anticonceptie toepassen voordat ze proberen een zwangerschap tot stand te brengen.

Speciale populaties

Vanwege de beperkte ervaring dient Zavesca met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Er bestaat een nauw verband tussen de nierfunctie en de klaring van miglustat, en de blootstelling aan miglustat is bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis sterk verhoogd (zie rubriek 5.2). Op dit moment is er nog onvoldoende klinische ervaring met deze patiënten om dosisaanbevelingen te kunnen doen. Gebruik van Zavesca bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m²) wordt niet aanbevolen.

Ziekte van Gaucher type 1

Hoewel er geen rechtstreekse vergelijkende onderzoeken zijn uitgevoerd met enzymvervangende therapie (Enzyme Replacement Therapy, ERT) bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die nog niet eerder zijn behandeld, zijn er geen bewijzen dat Zavesca wat werkzaamheid of veiligheid betreft voordelen heeft ten opzichte van ERT. ERT is de standaardtherapie voor patiënten die moeten worden behandeld voor type 1 van de ziekte van Gaucher (zie rubriek 5.1). Er is geen specifiek onderzoek verricht naar de werkzaamheid en veiligheid van Zavesca bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Gaucher.

Het verdient aanbeveling regelmatig de vitamine B₁₂-spiegel te controleren vanwege de hoge prevalentie van vitamine B₁₂-deficiëntie onder patiënten met de ziekte van Gaucher type 1.

Er zijn gevallen van perifere neuropathie gerapporteerd bij patiënten die met Zavesca werden behandeld en die al dan niet gelijktijdig een stoornis als vitamine B₁₂-deficiëntie of monoklonale gammopathie hadden. Perifere neuropathie lijkt vaker voor te komen bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 in vergelijking met de algemene populatie. Bij alle patiënten moet voor aanvang van de behandeling en periodiek daarna neurologisch onderzoek plaatsvinden.

Bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 wordt aangeraden het aantal bloedplaatjes regelmatig te controleren. Bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die van enzymvervangende therapie (ERT) zijn overgegaan op Zavesca werd een lichte afname van het aantal bloedplaatjes waargenomen zonder dat er een verband was met bloedingen.

Ziekte van Niemann-Pick type C

Er dient regelmatig (bijv. om de 6 maanden) te worden gecontroleerd of de behandeling met Zavesca een positief effect heeft op neurologische manifestaties bij patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C. Na een behandeling met Zavesca van ten minste één jaar dient opnieuw te worden beoordeeld of de therapie moet worden voortgezet.

Bij sommige patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C die met Zavesca werden behandeld werd een lichte afname van het aantal bloedplaatjes waargenomen zonder dat er een verband was met bloedingen. Bij 40%-50% van de patiënten die aan het klinisch onderzoek deelnamen werd in de uitgangssituatie vastgesteld dat het aantal bloedplaatjes onder de benedengrens van de referentiewaarden lag. Er wordt aangeraden het aantal bloedplaatjes regelmatig te controleren bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

Bij sommige kinderen met de ziekte van Niemann-Pick type C is melding gemaakt van een verminderde groei in een vroeg stadium van een behandeling met miglustat, waarbij de in eerste instantie verminderde gewichtstoename gepaard kan gaan met of gevolgd kan worden door een verminderde lengtegroei. De groei moet tijdens de behandeling met Zavesca goed worden gecontroleerd bij kinderen en adolescenten; voor elke afzonderlijke patiënt moet opnieuw worden beoordeeld of de voordelen van de therapie opwegen tegen de risico's en of de therapie moet worden voortgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De beperkte gegevens suggereren dat gelijktijdige toediening van Zavesca en enzymvervangende therapie met imiglucerase bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 kan leiden tot een verminderde blootstelling aan miglustat (een kleine studie met parallelgroepen liet zien dat de C_{max} met ongeveer 22% en de AUC met ongeveer 14% verminderde). Dit onderzoek wees er tevens op dat Zavesca geen of slechts een beperkt effect op de farmacokinetiek van imiglucerase heeft.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van miglustat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder dystokie (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Miglustat passeert de placenta en mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of miglustat in de moedermelk wordt uitgescheiden. Zavesca mag niet worden ingenomen in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Onderzoek bij ratten heeft aangetoond dat miglustat een ongunstige invloed heeft op de spermaparameters (motiliteit en morfologie), waardoor de vruchtbaarheid vermindert (zie rubrieken 4.4 en 5.3). Totdat nieuwe informatie beschikbaar is, wordt aanbevolen dat mannelijke patiënten met

Zavesca stoppen en daarna nog 3 maanden betrouwbare anticonceptie toepassen voordat ze proberen een zwangerschap tot stand te brengen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken. Mannelijke patiënten moeten een betrouwbare anticonceptiemethode toepassen tijdens het gebruik van Zavesca (zie rubrieken 4.4 en 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Zavesca heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is gerapporteerd als een vaak voorkomende bijwerking. Patiënten die last hebben van duizeligheid mogen geen voertuig besturen of machines gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die in klinische onderzoeken met Zavesca het vaakst optraden, waren diarree, flatulentie, abdominale pijn, gewichtsverlies en tremoren (zie rubriek 4.4). In klinische onderzoeken was perifere neuropathie de vaakst optredende ernstige bijwerking tijdens de behandeling met Zavesca (zie rubriek 4.4).

Bij 11 klinische onderzoeken voor verschillende indicaties zijn 247 patiënten behandeld met Zavesca in doseringen van 50–200 mg t.i.d. gedurende een gemiddelde periode van 2,1 jaar. Van deze patiënten leden er 132 aan de ziekte van Gaucher type 1 en 40 aan de ziekte van Niemann-Pick type C. De bijwerkingen waren over het algemeen mild tot matig van ernst en traden met vergelijkbare frequentie op bij verschillende indicaties en onderzochte doseringen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en spontane meldingen die bij meer dan 1% van de patiënten optreden, zijn in de onderstaande tabel weergegeven en geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; zeer zelden: $< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	
Vaak	Trombocytopenie
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	
Zeer vaak	Gewichtsverlies, verminderde eetlust
<u>Psychische stoornissen</u>	
Vaak	Depressie, slapeloosheid, afgenomen libido
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Zeer vaak	Tremoren
Vaak	Perifere neuropathie, ataxie, amnesie, paresthesie, hypo-esthesie, hoofdpijn, duizeligheid
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	
Zeer vaak	Diarree, flatulentie, abdominale pijn
Vaak	Misselijkheid, braken, abdominale distentie/abdominaal ongemak, constipatie, dyspepsie
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>	
Vaak	Spierspasmen, spierzwakte

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak Vermoeidheid, asthenie, rillingen en malaise

Onderzoeken

Vaak Afwijkende zenuwgeleidingstest

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gewichtsverlies is gemeld bij 55% van de patiënten. De grootste prevalentie werd waargenomen na 6 tot 12 maanden.

Zavesca is onderzocht voor indicaties waarbij bepaalde effecten als bijwerkingen van de behandeling zijn gemeld, zoals neurologische en neuropsychologische symptomen/verschijnselen, cognitieve disfunctie en trombocytopenie, die ook als gevolg van de onderliggende aandoeningen zouden kunnen zijn opgetreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie gegevens hieronder).

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

België/Belgique/Belgien

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn geen acute symptomen van overdosering vastgesteld. Zavesca is in klinische trials gedurende maximaal 6 maanden aan HIV-positieve patiënten toegediend in doses tot 3000 mg per dag. De waargenomen bijwerkingen waren onder meer granulocytopenie, duizeligheid en paresthesie. Leukopenie en neutropenie zijn ook waargenomen bij een vergelijkbare groep patiënten die een dagelijkse dosis van 800 mg per dag of meer kregen.

Behandeling

In geval van overdosering wordt algemene medische zorg aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor spijsverteringskanaal en metabolisme.

ATC-code: A16AX06

Ziekte van Gaucher type 1

De ziekte van Gaucher is een erfelijke stofwisselingsstoornis, die wordt veroorzaakt door een onvermogen om glucosylceramide af te breken. Dit leidt tot lysosomale stapeling van deze stof en een uitgebreide pathologie. Miglustat is remmer van glucosylceramidesynthase, het enzym dat verantwoordelijk is voor de eerste stap in de synthese van de meeste glycolipiden. *In vitro* remt miglustat glucosylceramidesynthase met een IC₅₀ van 20-37 µM. Daarnaast is *in vitro* op experimentele basis aangetoond dat miglustat een remmende werking heeft op niet-lysosomaal glycosylceramidase. De remmende werking op glucosylceramidesynthase vormt de basis voor substraatreductietherapie bij de ziekte van Gaucher.

Het centrale onderzoek met Zavesca is uitgevoerd bij patiënten die niet in staat of niet bereid waren ERT te ondergaan. De redenen dat zij geen ERT ontvingen, waren onder meer de belasting die intraveneuze infusies met zich meebrengen en problemen met de toegang tot de veneuze bloedvaten. Er werden 28 patiënten met een milde tot matige vorm van de ziekte van Gaucher type 1 toegelaten tot dit 12 maanden durend niet-vergelijkend onderzoek en 22 patiënten hebben het onderzoek voltooid. Na 12 maanden was het volume van de lever en de milt afgenomen met gemiddeld 12,1% respectievelijk 19,0%. Tevens werd een gemiddelde stijging van het hemoglobinegehalte met 0,26 g/dl en een gemiddelde toename van het aantal bloedplaatjes met $8,29 \times 10^9/l$ waargenomen. 18 Patiënten bleven daarna Zavesca gebruiken conform het protocol van een optionele verlenging van de behandeling. Het klinisch effect werd na 24 en 36 maanden beoordeeld bij 13 patiënten. Na 3 jaar onafgebroken behandeling met Zavesca was het volume van de lever en de milt gemiddeld afgenomen met respectievelijk 17,5% en 29,6%. Er was een gemiddelde stijging van het aantal bloedplaatjes van $22,2 \times 10^9/l$ en een gemiddelde stijging van het hemoglobinegehalte van 0,95 g/dl.

Bij een tweede, open, gecontroleerd onderzoek werden 36 patiënten die minimaal 2 jaar met ERT waren behandeld, gerandomiseerd in drie behandelgroepen: voortzetting met imiglucerase, imiglucerase in combinatie met Zavesca of switch naar Zavesca. Het onderzoek, met een gerandomiseerde, vergelijkende opzet, werd verricht gedurende 6 maanden, gevolgd door een 18 maanden durend vervolgonderzoek waarbij alle patiënten uitsluitend met Zavesca werden behandeld. Bij patiënten die op Zavesca waren overgestapt, traden gedurende de eerste 6 maanden geen veranderingen op in lever- en miltorgaanvolume en in de concentratie van hemoglobine. Bij enkele patiënten was er een daling van het aantal bloedplaatjes en een toename van de chitotriosidase-activiteit. Dit vormt een aanwijzing dat de ziekte niet bij alle patiënten in dezelfde mate onder controle zou kunnen worden gehouden met een behandeling met uitsluitend Zavesca. Er namen 29 patiënten deel aan het vervolgonderzoek. Vergeleken met de metingen na 6 maanden was er na een behandeling van 18 en 24 maanden met uitsluitend Zavesca geen verandering opgetreden in de mate waarin de ziekte onder controle kon worden gehouden (respectievelijk 20 en 6 patiënten). Bij geen enkele patiënt was er sprake van een snelle verergering van de ziekte van Gaucher type 1 na te zijn overgestapt op een behandeling met uitsluitend Zavesca.

Bij de bovengenoemde twee onderzoeken is een totale dagelijkse dosis Zavesca van 300 mg, verdeeld over drie doses, toegediend. Een aanvullend monotherapie-onderzoek is gedaan bij 18 patiënten, die elk een totale dosis van 150 mg per dag ontvingen. Uit de resultaten bleek dat de werkzaamheid bij deze dosis lager was dan bij een totale dagelijkse dosis van 300 mg.

Aan een open-label, niet-vergelijkend onderzoek van 2 jaar namen 42 patiënten deel met de ziekte van Gaucher type 1 die minimaal 3 jaar met ERT waren behandeld en die gedurende ten minste 2 jaar voldeden aan de criteria voor stabiele ziekte. De patiënten werden overgezet op monotherapie met driemaal daags 100 mg miglustat. Het volume van de lever (primaire werkzaamheidsvariabele) bleef tot het einde van de behandeling onveranderd ten opzichte van de uitgangswaarde. Bij zes patiënten werd de behandeling met miglustat voortijdig gestaakt vanwege mogelijke verergering van de aandoening, zoals gedefinieerd in het onderzoek. Dertien patiënten stakten de behandeling vanwege een bijwerking. Tussen het begin en het einde van het onderzoek werden lichte gemiddelde afnames van hemoglobine [-0,95 g/dl (95% CI: -1,38, -0,53)] en het aantal bloedplaatjes [$-44,1 \times 10^9/l$ (95% CI: -57,6, -30,7)] waargenomen. Eenentwintig patiënten voltooiden 24 maanden behandeling met

miglustat. Van deze patiënten waren er 18 aan het begin van het onderzoek binnen de vastgestelde therapeutische doelen voor het volume van de lever en de milt, de concentratie van hemoglobine, en het aantal bloedplaatjes, en 16 patiënten bleven na 24 maanden binnen al deze therapeutische doelen.

Bij 3 open-label klinische onderzoeken is aantasting van de botten als gevolg van de ziekte van Gaucher type 1 onderzocht bij patiënten die gedurende maximaal 2 jaar werden behandeld met driemaal daags miglustat 100 mg (n = 72). Uit een gecombineerde analyse van niet-gecontroleerde gegevens bleek dat de Z-scores voor botmineraaldichtheid in de lumbale wervelkolom en de femurhals ten opzichte van de uitgangswaarden waren toegenomen met meer dan 0,1 eenheden bij 27 (57%) en 28 (65%) patiënten bij wie longitudinale metingen van de botdichtheid waren uitgevoerd. Er waren geen gevallen van botcrisis, avasculaire necrose of breuken tijdens de behandelingsperiode.

Ziekte van Niemann-Pick type C

De ziekte van Niemann-Pick type C is een zeer zeldzame, in alle gevallen progressieve en uiteindelijk fatale neurodegeneratieve aandoening die wordt gekenmerkt door een stoornis in het intracellulaire transport van lipiden. De neurologische manifestaties worden als secundair beschouwd aan de abnormale stapeling van glycosfingolipiden in neuronale cellen en gliacellen.

Uit een prospectief, open-label klinische studie en een retrospectief onderzoek zijn gegevens verkregen die uitwijzen dat Zavesca veilig en werkzaam is als behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C. Er deden 29 volwassenen en jongeren aan het klinisch onderzoek mee gedurende een gecontroleerde periode van 12 maanden. Deze studie werd vervolgd met een gemiddelde periode van 3,9 jaar tot maximaal 5,6 jaar. Daarnaast deden 12 kinderen mee aan een ongecontroleerd substudie gedurende een gemiddelde periode van 3,1 jaar tot maximaal 4,4 jaar. Van de 41 patiënten die aan het onderzoek deelnamen werden er 14 gedurende meer dan 3 jaar met Zavesca behandeld. Het retrospectieve onderzoek omvatte casussen van 66 patiënten die buiten het kader van het klinisch onderzoek gedurende een gemiddelde periode van 1,5 jaar met Zavesca werden behandeld. Aan beide onderzoeken deden kinderen, adolescenten en volwassenen mee, in leeftijd variërend van 1 t/m 43 jaar. De gebruikelijke dosis Zavesca bij volwassen patiënten bedroeg 200 mg driemaal daags en werd aangepast op basis van het lichaamsoppervlak bij kinderen.

Over het geheel genomen tonen de gegevens aan dat Zavesca de progressie van klinisch relevante neurologische symptomen bij patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C kan verminderen.

Er dient regelmatig (bijv. om de 6 maanden) te worden gecontroleerd of de behandeling met Zavesca een positief effect heeft op neurologische manifestaties bij patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C. Na een behandeling met Zavesca van ten minste één jaar dient opnieuw te worden beoordeeld of de therapie moet worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetische parameters van miglustat zijn vastgesteld bij gezonde personen, een klein aantal patiënten met de ziekte van Gaucher type 1, patiënten met de ziekte van Fabry, met HIV-geïnfecteerde patiënten en bij volwassenen, adolescenten en kinderen met de ziekte van Niemann-Pick type C of de ziekte van Gaucher type 3.

De kinetiek van miglustat is dosislineair en tijdonafhankelijk. In gezonde personen wordt miglustat snel opgenomen. De maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 2 uur na toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is niet vastgesteld. Gelijktijdige toediening met voedsel vermindert de absorptiesnelheid (C_{max} was verminderd met 36% en t_{max} vertraagd met 2 uur), maar heeft geen statistisch significant effect op de mate van de absorptie van miglustat (AUC was verminderd met 14%).

Het schijnbare distributievolume van miglustat is 83 liter. Miglustat bindt niet aan plasma-eiwitten. Miglustat wordt voornamelijk uitgescheiden via de nieren, waarbij niet gemetaboliseerd geneesmiddel

in de urine 70-80% van de dosis bedraagt. De schijnbare orale klaring (CL/F) is 230 ± 39 ml/min. De gemiddelde halfwaardetijd is 6-7 uur.

Na toediening van een enkele dosis van 100 mg ^{14}C -miglustat aan gezonde vrijwilligers werd 83% van de radioactief gelabelde miglustat met de urine uitgescheiden en 12% met de feces. Er werden verschillende metabolieten aangetroffen in de urine en feces. De metaboliet miglustatglucuronide kwam het veelvuldigst voor en maakte 5% van de dosis uit. De terminale halfwaardetijd van de radioactiviteit in plasma bedroeg 150 uur, wat duidt op de aanwezigheid van een of meerdere metabolieten met een zeer lange halfwaardetijd. De metaboliet die hiervan de oorzaak is, is nog niet ontdekt, maar zou zich kunnen ophopen en concentraties kunnen bereiken die die van miglustat zouden kunnen overschrijden bij steady state.

De farmacokinetiek van miglustat bij volwassen patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 en patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C is vergelijkbaar met de farmacokinetiek van miglustat bij gezonde personen.

Pediatrische patiënten

Er werden farmacokinetische gegevens verkregen voor patiënten van 3 t/m 15 jaar met de ziekte van Gaucher type 3 en patiënten van 5 t/m 16 jaar met de ziekte van Niemann-Pick type C. Een dosis van 200 mg driemaal daags bij kinderen, aangepast op basis van het lichaamsoppervlak, resulteerde in C_{\max} - en AUC_{τ} -waarden die ongeveer twee keer zo hoog waren als de waarden na toediening van 100 mg driemaal daags bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1, wat consistent is met de farmacokinetiek van miglustat wat betreft dosis lineariteit. Bij steady state bedroeg de concentratie miglustat in de cerebrospinale vloeistof bij zes patiënten met de ziekte van Gaucher type 3 31,4-67,2% van de concentratie in plasma.

De beperkte gegevens over patiënten met de ziekte van Fabry en een gestoorde nierfunctie tonen aan dat de CL/F afneemt met verminderende nierfunctie. Hoewel het aantal personen met een milde tot matige nierfunctiestoornis zeer gering was, suggereren de gegevens een vermindering van de CL/F met ongeveer 40% respectievelijk 60% in geval van een milde en matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Met betrekking tot ernstige nierfunctiestoornissen zijn slechts gegevens beschikbaar van twee patiënten met een creatinineklaring in de bandbreedte van 18 - 29 ml/min. Deze gegevens kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar waarden beneden deze bandbreedte. De gegevens suggereren een afname van de CL/F van minstens 70% bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

In de gehele reeks beschikbare gegevens zijn geen opvallende relaties of trends waargenomen tussen de farmacokinetische parameters van miglustat en demografische variabelen (leeftijd, BMI, geslacht of ras).

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten met een verminderde leverfunctie of over ouderen (ouder dan 70 jaar).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De belangrijkste effecten die bij alle soorten proefdieren zijn aangetroffen, waren gewichtsverlies en diarree en, bij hogere doses, beschadiging van het maagslijmvlies (erosie en ulceratie). Daarnaast zijn bij dieren verschillende effecten geconstateerd bij doses die leiden tot blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met of enigszins hoger zijn dan de klinische blootstellingsniveaus: veranderingen in de lymfatische organen bij alle proefdieren, gewijzigde transaminase, vacuolenvorming in de schildklier en de alveesklier, cataracten, nefropathie en myocardiale stoornissen bij ratten. Deze bevindingen werden minder belangrijk geacht dan verzwakking.

Toediening van miglustat aan mannelijke en vrouwelijke Sprague-Dawley-ratten via orale sondevoeding gedurende 2 jaar bij dosisniveaus van 30, 60 en 180 mg/kg/dag leidde bij mannelijke ratten op alle dosisniveaus tot een toegenomen incidentie van testiculaire interstitiële (Leydig-) celhyperplasie en adenomen. De systemische blootstelling bij de laagste dosis was lager dan of

vergelijkbaar met de blootstelling die werd gezien bij mensen (op basis van $AUC_{0-\infty}$) bij de aanbevolen dosis voor mensen. Er werd geen *No Observed Effect Level* (NOEL) vastgesteld en het effect was niet dosisafhankelijk. Noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten werd er een medicijngerelateerde toename van het aantal tumoren in andere organen gezien. Uit onderzoeken naar het hieraan ten grondslag liggende mechanisme bleek dat er bij ratten sprake is van een speciaal mechanisme dat als nauwelijks relevant voor mensen wordt beschouwd.

Toediening van miglustat aan mannelijke en vrouwelijke CD1-muizen via orale sondevoeding bij dosisniveaus van 210, 420 en 840/500 mg/kg/dag (dosisvermindering na een half jaar) gedurende 2 jaar leidde bij beide geslachten tot een toegenomen incidentie van inflammatoire en hyperplastische aandoeningen in de dikke darm. Gebaseerd op mg/kg/dag en gecorrigeerd voor verschillen in fecale excretie kwamen de doses overeen met 8-, 16- en 33/19-maal de hoogste aanbevolen dosis voor mensen (200 mg driemaal daags). Carcinomen in de dikke darm kwamen bij alle doses incidenteel voor, met een statistisch significante toename in de groep die een hoge dosis kreeg toegediend. Het kan niet worden uitgesloten dat deze bevindingen ook voor mensen relevant zijn. Er was geen medicijngerelateerde toename van het aantal tumoren in andere organen.

In de standaardreeks genotoxiciteitstests toonde miglustat geen enkel potentieel voor mutagene of clastogene effecten.

Studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering in ratten toonden effecten op het epitheel van de zaadbuisjes van de testes aan. Ander onderzoek toonde veranderingen van de spermaparameters (motiliteit en morfologie) aan, consistent met een waargenomen vermindering van de vruchtbaarheid. Deze effecten deden zich voor bij blootstellingsniveaus die gelijk waren aan die bij patiënten, maar bleken omkeerbaar. Miglustat had invloed op de overleving van embryo's/foetussen van ratten en konijnen, er zijn gevallen van dystokie gerapporteerd, er waren verhoogde postimplantatie-verliezen en bij konijnen was er een verhoogde incidentie van vasculaire afwijkingen. Deze effecten zijn misschien deels gerelateerd aan de maternale toxiciteit.

Tijdens een onderzoek van 1 jaar werden veranderingen van de lactatie gezien bij vrouwelijke ratten. Het mechanisme van dit effect is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Natriumzetmeelglycolaat,
Povidon (K30),
Magnesiumstearaat.

Omhulsel van de capsule

Gelatine,
Titaandioxide (E171).

Drukinkt

Zwart ijzeroxide (E172),
Schellak.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ACLAR/ALU-doordrukstrips, die worden geleverd in een doos met vier doordrukstrips. Elke strip bevat 21 capsules, in totaal dus 84 capsules per doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/238/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2002

Datum van laatste verlenging: 20 november 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

november 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.