

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 voor wie een enzymvervangende therapie niet geschikt is (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 begin dosis 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.

Pediatrische 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 van de behandeling en verdwenen in veel gevallen na 1 tot 3 maanden van voortzetting van de 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.

Er zijn gevallen van de ziekte van Crohn gemeld tijdens postmarketinggebruik bij patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C die werden behandeld met Zavesca. Maagdarmsstoornissen zijn vaak voorkomende bijwerkingen van Zavesca. Daarom moet bij patiënten met chronische diarree en/of buikpijn die niet reageren op interventies of in geval van klinische verslechtering, de mogelijkheid van de ziekte van Crohn worden overwogen.

Effecten op de spermatogenese

Mannelijke patiënten moeten een betrouwbare anticonceptiemethode toepassen tijdens het gebruik van Zavesca en tot 3 maanden na het stoppen ervan. Voordat wordt geprobeerd om een zwangerschap tot stand te brengen, moet het gebruik van Zavesca worden gestopt en moet betrouwbare anticonceptie worden gebruikt gedurende de eerstvolgende 3 maanden (zie rubrieken 4.6 en 5.3). Onderzoek bij ratten heeft aangetoond dat miglustat een ongunstige invloed heeft op de spermatogenese en de spermaparameters, en de vruchtbaarheid vermindert (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

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.

Verminderde groei bij 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.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 maternale en embryo-foetale toxiciteit gebleken, waaronder verminderde embryo-foetale overleving (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).

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken. Mannelijke patiënten moeten een betrouwbare anticonceptiemethode toepassen tijdens het gebruik van Zavesca en tot 3 maanden na het stoppen ervan (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: $\leq 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	
Vaak	Trombocytopenie
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	
Zeep vaak	Gewichtsverlies, verminderde eetlust

Psychische stoornissen

Vaak Depressie, slapeloosheid, afgenomen libido

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak Tremoren

Vaak Perifere neuropathie, ataxie, amnesie, paresthesie, hypo-esthesie, hoofdpijn, duizeligheid

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak Diarree, flatulentie, abdominale pijn

Vaak Misselijkheid, braken, abdominale distentie/abdominaal ongemak, constipatie, dyspepsie

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

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 via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

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 3.000 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 IC_{50} van 20-37 μ M. 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 staakten 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 prospectieve, 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 ongecontroleerde 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 medicijngelateerde 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 medicijngelateerde 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 degeneratie en atrofie van de tubuli seminiferi aan. Ander onderzoek toonde veranderingen van de spermaparameters (spermaconcentratie, motiliteit en morfologie) aan, consistent met een waargenomen vermindering van de vruchtbaarheid. Deze effecten deden zich voor bij aan lichaamsoppervlakte aangepaste dosisniveaus vergelijkbaar met die bij patiënten, maar bleken omkeerbaar. Miglustat verminderde de overleving van embryo's/foetussen van ratten en konijnen. Langdurige baring werd gerapporteerd, er waren verhoogde post-innestelingsverliezen 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.

Omhuysel 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: 08 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zavesca 100 mg capsules
miglustat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 100 mg miglustat

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Capsule, hard
84 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/02/238/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Zavesca

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zavesca 100 mg capsules

miglustat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag Int

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zavesca 100 mg capsules miglustat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zavesca en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zavesca en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zavesca bevat de werkzame stof miglustat die behoort tot een groep geneesmiddelen die het metabolisme beïnvloeden. Het wordt gebruikt voor de behandeling van twee aandoeningen:

- **Zavesca wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van een milde tot matige vorm van de ziekte van Gaucher type 1.**

Bij de ziekte van Gaucher type 1 wordt een stof, glucosylceramide, niet uit uw lichaam verwijderd. Deze stof hoopt zich op in bepaalde cellen van het immuunsysteem van het lichaam. Dit kan leiden tot lever- en miltvergroting, veranderingen in het bloed en botziekte.

De gebruikelijke behandeling van de ziekte van Gaucher type 1 is enzymvervangende therapie (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT). Zavesca wordt uitsluitend gebruikt in gevallen waarin de patiënt niet geschikt wordt geacht voor ERT.

- **Zavesca wordt ook gebruikt bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van progressieve neurologische symptomen van de ziekte van Niemann-Pick type C.**

Als u aan de ziekte van Niemann-Pick type C lijdt, hopen vetten zoals glycosfingolipiden zich op in de cellen van uw hersenen. Dit kan leiden tot stoornissen in neurologische functies zoals langzame oogbewegingen, balans, slikken en geheugen en epileptische aanvallen.

De werking van Zavesca is gebaseerd op het remmen van het enzym glucosylceramidesynthase dat verantwoordelijk is voor de eerste stap in de synthese van de meeste glycosfingolipiden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt

- als u lijdt aan een nieraandoening
- als u lijdt aan een leveraandoening

Uw arts zal de volgende tests uitvoeren vóór en tijdens de behandeling met Zavesca:

- een onderzoek van de zenuwen in uw armen en benen
- bepaling van de vitamine B12-spiegel
- regelmatige controle van de groei bij kinderen of jongeren met de ziekte van Niemann-Pick type C
- regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes

De reden voor deze tests is dat sommige patiënten tintelingen en gevoelloosheid in handen en voeten kregen of gewicht verloren tijdens de behandeling met Zavesca. Met behulp van de tests kan de arts vaststellen of deze effecten het gevolg zijn van uw ziekte of andere aandoeningen die u al heeft of moeten worden toegeschreven aan bijwerkingen van Zavesca (zie rubriek 4 voor meer informatie).

Als u last heeft van diarree, kan uw arts u vragen uw dieet zo te veranderen dat u minder lactose en koolhydraten zoals sucrose (rietsuiker) binnenkrijgt of om Zavesca niet tegelijkertijd met voedsel in te nemen. Ook kan uw arts de dosis tijdelijk verlagen. In enkele gevallen kan de arts medicijnen tegen diarree voorschrijven zoals loperamide. Er zijn gevallen van de ziekte van Crohn (een ontstekingsziekte die de darmen aantast) gemeld bij patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C die met Zavesca werden behandeld. Als de diarree na deze maatregelen niet verdwijnt of als u andere buikklachten heeft, moet u uw arts raadplegen. In dergelijke gevallen kan uw arts besluiten u nader te onderzoeken om te bepalen of er een andere oorzaak is voor uw klachten.

Mannelijke patiënten moeten een betrouwbare anticonceptiemethode toepassen tijdens de behandeling met Zavesca en gedurende 3 maanden na beëindiging van de behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren (jonger dan 18 jaar) met de ziekte van Gaucher type 1, want het is niet bekend of het bij hen werkzaam is bij deze ziekte.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zavesca nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Indien u naast Zavesca geneesmiddelen gebruikt die imiglucerase bevatten, dient u uw arts hierover in te lichten. Dit kan namelijk de hoeveelheid Zavesca in uw lichaam verlagen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

U mag Zavesca niet gebruiken als u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Uw arts kan u meer informatie geven. Zorg voor doeltreffende anticonceptie als u Zavesca gebruikt.

Geef geen borstvoeding als u Zavesca gebruikt.

Mannelijke patiënten moeten een betrouwbare anticonceptiemethode toepassen tijdens de behandeling met Zavesca en tot 3 maanden na beëindigen van de behandeling.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zavesca kan duizeligheid veroorzaken. Rijd niet, gebruik geen gereedschap en gebruik geen machines als u zich duizelig voelt.

Zavesca bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

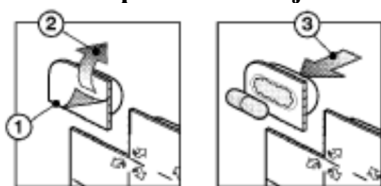
Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- **Voor de ziekte van Gaucher type 1:** Voor volwassenen is de gebruikelijke dosis één capsule (100 mg) driemaal daags ('s ochtends, 's middags en 's avonds). Dit betekent dat de maximale dagelijkse dosis drie capsules bedraagt (300 mg).
- **Voor de ziekte van Niemann-Pick type C:** Voor volwassenen en jongeren (van 12 jaar en ouder) is de gebruikelijke dosis twee capsules (200 mg) driemaal daags ('s ochtends, 's middags en 's avonds). Dit betekent dat de maximale dagelijkse dosis 6 capsules bedraagt (600 mg).

Bij kinderen **jonger dan 12 jaar** met de ziekte van Niemann-Pick type C zal de arts de dosis aanpassen.

Als u nierproblemen heeft, kunt u een lagere startdosering krijgen. Uw arts kan de dosis verlagen tot bijvoorbeeld één capsule (100 mg) eenmaal of tweemaal daags als u last heeft van diarree tijdens het gebruik van Zavesca (zie rubriek 4). Uw arts zal u laten weten hoe lang de behandeling gaat duren.

Om de capsule te verwijderen:



1. Afscheuren bij de perforatie
2. Papier bij pijltjes naar achteren trekken
3. Product door de folie drukken

Zavesca kan met of zonder voedsel worden ingenomen. U dient de capsule in zijn geheel door te slikken met een glas water.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer capsules heeft gebruikt dan voorgeschreven, moet u direct uw arts raadplegen. Zavesca is in klinische onderzoeken toegediend in doses tot 3.000 mg. Dit leidde tot een afname van het aantal witte bloedcellen en andere bijwerkingen die identiek waren aan de bijwerkingen die worden beschreven in rubriek 4.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Slik de volgende capsule op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet zomaar met het gebruik van Zavesca zonder uw arts te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen zijn:

Enkele patiënten hadden tintelingen of gevoelloosheid in handen en voeten (dit trad vaak op). Dit kunnen verschijnselen zijn van perifere neuropathie. Deze verschijnselen kunnen bijverschijnselen zijn van Zavesca maar kunnen ook het gevolg zijn van bestaande aandoeningen. Uw arts zal vóór en tijdens de behandeling met Zavesca een aantal tests uitvoeren om dit te onderzoeken (zie rubriek 2).

Als u een van deze bijwerkingen krijgt, raadpleeg dan uw arts zo spoedig mogelijk.

Als u last krijgt van lichte tremoren, meestal bevende handen, raadpleeg dan uw arts zo spoedig mogelijk. De bevingen verdwijnen meestal zonder dat de behandeling moet worden beëindigd. In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn dat uw arts de dosis verlaagt of de behandeling staakt om een einde te maken aan de tremoren.

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

De meest voorkomende bijwerkingen zijn diarree, flatulentie (winderigheid), abdominale pijn (buikpijn), gewichtsverlies en afname van de eetlust.

Indien u wat gewicht verliest als u gestart bent met het gebruik van Zavesca, hoeft u zich geen zorgen te maken. Meestal stopt het verlies van gewicht naarmate de behandeling wordt voortgezet.

Vaak (kunnen optreden bij hooguit 1 op de 10 gebruikers)

Vaak voorkomende bijwerkingen tijdens de behandeling zijn hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie (prikkelingen of doofheid), abnormale coördinatie, hypo-esthesie (verminderde gevoeligheid voor aanraking), dyspepsie (brandend maagzuur), misselijkheid, constipatie en braken, opgeblazen of ongemakkelijk gevoel in het abdomen (de buik) en trombocytopenie (afname van het aantal bloedplaatjes). De neurologische symptomen en de trombocytopenie kunnen het gevolg zijn van de onderliggende ziekte.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn spierspasmen of -verslapping, vermoeidheid, rillingen en malaise, neerslachtigheid, slaapproblemen, vergeetachtigheid en afgenomen libido (minder zin in seks).

De meeste patiënten krijgen een of meer van deze bijwerkingen, meestal in het begin van de behandeling of zo nu en dan tijdens de behandeling. In de meeste gevallen zijn ze mild en gaan ze snel over. Als deze bijwerkingen aanleiding geven tot bezorgdheid of ongemak, kunt u zich wenden tot uw arts. Deze kan de dosis verminderen of andere middelen voorschrijven om de bijwerkingen onder controle te houden.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is 100 mg miglustat.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Natriumzetmeelglycolaat,
Povidon (K30),
Magnesiumstearaat,
Gelatine,
Titaandioxide (E171),
Zwart ijzeroxide (E172).
Schellak.

Hoe ziet Zavesca eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zavesca is een witte capsule van 100 mg, met 'OGT 918' in zwart gedrukt op het kapje en '100' in zwart gedrukt op het omhulsel.

Doos met 4 doordrukstrips. Elke strip bevat 21 capsules, in totaal dus 84 capsules per doos.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

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
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

medinfo@its.jnj.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.