

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zavesca 100 mg harde capsules.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 100 mg miglustaat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

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.

Zavesca kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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.

Er is geen ervaring met de toediening van Zavesca aan patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die jonger zijn dan 18 jaar. Toediening aan kinderen of adolescenten met de ziekte van Gaucher type 1 wordt dan ook afgeraden. Er is geen ervaring met de toediening van Zavesca aan patiënten ouder dan 70 jaar.

Dosering bij de ziekte van Niemann-Pick type C

De aanbevolen dosis voor de behandeling van volwassenen en adolescenten met de ziekte van Niemann-Pick type C bedraagt 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.

Nierfunctiestoornis

Farmacokinetische gegevens wijzen op een toegenomen systemische blootstelling aan miglustaat 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. In het geval van patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C met een dosis van 200 mg tweemaal daags (deze dosis moet op basis van het lichaamsoppervlak worden aangepast bij patiënten jonger dan 12 jaar). 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. In het geval van patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C met een dosis van 100 mg tweemaal daags (deze dosis moet worden aangepast op basis van het lichaamsoppervlak bij patiënten jonger dan 12 jaar). 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.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 de therapie niet eerder hebben ondergaan, 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.

Ongeveer 38% 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.

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. Als patiënten symptomen als gevoelloosheid en tintelingen ontwikkelen, moeten de risico's en voordelen van de behandeling opnieuw worden geëvalueerd.

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 waarschijnlijk remming van de disaccharidasen in het maagdarmlkanaal. In de meeste gevallen zijn de effecten mild en verdwijnen ze naar verwachting spontaan tijdens de behandeling. In de klinische praktijk is gebleken dat de diarree reageert op dieetverandering (vermindering van de inname van lactose en andere koolhydraten), op het niet tegelijkertijd met de maaltijd 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.

Mannelijke patiënten moeten een betrouwbare anticonceptiemethode toepassen als zij Zavesca gebruiken. Onderzoek bij ratten heeft aangetoond dat miglustaat 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.

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 miglustaat, en de blootstelling aan miglustaat 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 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 kinderen met de ziekte van Niemann-Pick type C is melding gemaakt van een verminderde groei in een vroeg stadium van een behandeling met miglustaat, 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.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De beperkte gegevens suggereren dat gelijktijdige toediening van Zavesca en Cerezyme bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 kan leiden tot een verminderde blootstelling aan miglustaat (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 Cerezyme heeft.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van miglustaat bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder dystokie (zie rubriek 5.3).

Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Miglustaat passeert de placenta en Zavesca mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten anticonceptie toepassen.

Het is niet bekend of miglustaat in moedermelk wordt uitgescheiden. Het gebruik van Zavesca wordt niet aanbevolen in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Mannelijke patiënten moeten een betrouwbare anticonceptiemethode toepassen tijdens het gebruik van Zavesca en tot 3 maanden na beëindigen van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.3)

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Zavesca op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is echter gerapporteerd als een zeer vaak voorkomende bijwerking. Patiënten die last hebben van duizeligheid mogen geen voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij negen klinische onderzoeken voor verschillende indicaties zijn 206 patiënten behandeld met Zavesca in doseringen van 50–200 mg t.i.d. gedurende een gemiddelde periode van 2,2 jaar. Van deze patiënten leden er 90 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. Bijwerkingen die het vaakst optraden waren maagdarmsstelselaandoeningen, met diarree en overige buikklachten, en gewichtsverlies.

Bijwerkingen, gedefinieerd als tijdens de behandeling optredende ongewenste effecten die door de onderzoeker zijn gerapporteerd als aan de behandeling gerelateerde effecten, en die bij meer dan 1% van de patiënten optreden, zijn in de onderstaande tabel weergegeven en geclassificeerd naar lichaamssysteem en frequentie (zeer vaak: $\geq 1/10$, vaak: $\geq 1/100 < 1/10$). 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
Vaak	Anorexia, verminderde eetlust
<u>Psychische stoornissen</u>	
Vaak	Slapeloosheid, afgenomen libido
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Zeer vaak	Tremoren
Vaak	Perifere neuropathie, hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid, ataxie, hypo-esthesie
<u>Maagdarmstelselaandoeningen</u>	
Zeer vaak	Diarree, flatulentie, abdominale pijn
Vaak	Misselijkheid, braken, abdominale distentie/abdominaal ongemak, constipatie, dyspepsie
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>	
Vaak	Spierspasmen
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	
Vaak	Vermoeidheid, asthenie
<u>Onderzoeken</u>	
Vaak	afwijkende zenuw geleiding test

Gewichtsverlies is waargenomen bij ongeveer 60% van de patiënten. Het grootste effect werd na 12 maanden bereikt met een gemiddeld gewichtsverlies van 6–7%; daarna was er een tendens naar gewichtstoename naar uitgangswaarde.

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

Bij klinische onderzoeken met Zavesca onder patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 zijn afzonderlijke gevallen gemeld van cognitieve disfunctie. Er is geen causaal verband met Zavesca aangetoond.

4.9 Overdosering

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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor spijsverteringskanaal en metabolisme.

ATC-code: A16AX06

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie betreffende de baten en risico's van dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal alle nieuwe informatie, die ieder jaar beschikbaar komt, bekijken en deze SPC zal indien noodzakelijk worden aangepast.

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. Miglustaat is remmer van glucosylceramidesynthase, het enzym dat verantwoordelijk is voor de eerste stap in de synthese van de meeste glycolipiden. *In vitro* remt miglustaat glucosylceramidesynthase met een IC_{50} van 20-37 μ M. Daarnaast is *in vitro* op experimentele basis aangetoond dat miglustaat 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 Cerezyme, Cerezyme 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.

De bovengenoemde twee onderzoeken waren gebaseerd op toediening van een totale dagelijkse dosis Zavesca van 300 mg. 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.

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 miglustaat 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 miglustaat is dosislineair en tijdonafhankelijk. In gezonde personen wordt miglustaat 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 miglustaat (AUC was verminderd met 14%).

Het schijnbare distributievolume van miglustaat is 83 liter. Miglustaat bindt niet aan plasma-eiwitten. Miglustaat 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 -miglustaat aan gezonde vrijwilligers werd 83% van de radioactief gelabelde miglustaat met de urine uitgescheiden en 12% met de feces. Er werden verschillende metabolieten aangetroffen in de urine en feces. De metaboliet miglustaatglucuronide 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 miglustaat zouden kunnen overschrijden bij steady state.

De farmacokinetiek van miglustaat 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 miglustaat bij gezonde personen. 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 miglustaat wat betreft dosis lineariteit. Bij steady state bedroeg de concentratie miglustaat 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 miglustaat 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 miglustaat 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 miglustaat 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 medicijnrelateerde toename van het aantal tumoren in andere organen.

In de standaardreeks genotoxiciteitstests toonde miglustaat 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. Miglustaat 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 capsule:

Natriumzetmeelglycolaat,
Povidone (K30),
Magnesiumstearaat.

Omhulsel van capsule:

Gelatine,
Water,
Titaandioxide (E171).

Drukinkt:

Zwart ijzeroxide (E172),
Schellak.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 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.

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

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/02/238/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

20 november 2002

20 november 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN
DE HANDEL BRENGEN**
- C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Risicobeheerplan

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verbindt zich ertoe de onderzoeken en bijkomende activiteiten betreffende farmacovigilantie uit te voeren zoals gedetailleerd beschreven in het Farmacovigilantieplan, zoals overeengekomen in versie 5 gedateerd op 9 maart 2009 van het Risicobeheerplan (RMP) gepresenteerd in Module 1.8.2. van de vergunning voor het in de handel brengen en eventuele opvolgende updates van het RMP zoals geaccordeerd door de CHMP.

Volgens de CHMP Richtlijn betreffende Systemen voor Risicobeheer voor geneesmiddelen voor humaan gebruik, moet het RMP voorgelegd worden op hetzelfde tijdstip als de eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

Bovendien dient een geactualiseerd RMP te worden geleverd

- Wanneer er nieuwe informatie is ontvangen dat van invloed is op de huidige Veiligheidsspecificaties, het huidige Farmacovigilantieplan of de risicobeperkende activiteiten.
- Binnen 60 dagen na een belangrijke (farmacovigilantie- of risicobeperking) te verwachte mijlpaal.
- Op verzoek van de EMEA.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal doorgaan met het indienen van jaarlijkse PSURs, tenzij anders aangegeven door de CHMP

**C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient het navolgende onderzoeksprogramma binnen de daarvoor aangegeven termijn af te ronden. De resultaten hiervan zullen de basis vormen van de jaarlijkse herbeoordeling van de baten/risicoverhouding.

Klinische aspecten:

1. Actelion zal het uitgebreide Zavesca Post-Marketing Surveillance Plan (PMSP) in de EU voortzetten. In het kader van dit plan worden voorschrijvers geïnformeerd over het juiste gebruik van Zavesca en wordt er actief gevraagd naar de veiligheidsgegevens van zoveel mogelijk patiënten die Zavesca krijgen toegediend, dit ter aanvulling van de PSUR's.

Het PMSP, zoals eerder ingediend bij en goedgekeurd door het CHMP, zal voorafgaand aan de marktintroductie van Zavesca in elke lidstaat worden geïmplementeerd.

Bij de indiening van de jaarlijkse herbeoordeling/PSUR's, wordt ook een samenvatting verstrekt van de verzamelde veiligheidsgegevens.

2. Actelion zal ervoor zorgdragen dat een capture-protocol wordt gehandhaafd voor alle patiënten die momenteel met Zavesca worden behandeld in de lopende klinische onderzoeken bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1. Ook worden veiligheids- en werkzaamheidsbeoordelingen voortgezet en worden verdere periodieke neurologische en neuropsychologische evaluaties uitgevoerd. Het referentienummer van dit onderzoek is OGT 918-016.

Het definitieve onderzoeksrapport wordt na voltooiing ingediend bij het CHMP.

3. Actelion voert een open-label onderzoek uit om veiligheids- en werkzaamheidsgegevens te verkrijgen met betrekking tot patiënten die van enzymvervangende therapie (ERT) zijn overgegaan op Zavesca. Het referentienummer van dit onderzoek is OGT 918-011.

Updates over de voortgang van het onderzoek worden verstrekt bij de jaarlijkse herbeoordeling/PSUR's.

Het definitieve onderzoeksrapport wordt na voltooiing ingediend bij het CHMP.

4. Actelion zal een observatiestudie uitvoeren naar het natuurlijke beloop bij 100 patiënten met de ziekte van Gaucher type 1, waarbij het Wetenschappelijk Advies uit november 2003 in aanmerking wordt genomen. Het onderzoek wordt uitgevoerd in samenwerking met de European Working Group for Gaucher disease (EWGGD). Het doel van dit onderzoek is om de kennis van de neurologische aspecten van de ziekte van Gaucher type 1 te vergroten. Gedurende een periode van twee jaar worden longitudinale gegevens verzameld over het patiëntencohort. Het referentienummer van dit onderzoek is OGT 918-018.

Updates over de voortgang van het onderzoek worden verstrekt bij de jaarlijkse herbeoordeling/PSUR's.

Het definitieve onderzoeksrapport wordt na voltooiing ingediend bij het CHMP.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD:**

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zavesca 100 mg harde capsules
Miglustaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke capsule bevat 100 mg miglustaat

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/02/238/001

13. PARTIJNUMMER

Partij: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Zavesca

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zavesca 100 mg harde capsules
Miglustaat

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

Actelion Registration Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Partij: {nummer}

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Zavesca 100 mg harde capsules

Miglustaat

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Zavesca en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Zavesca inneemt
3. Hoe wordt Zavesca ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Zavesca
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS ZAVESCA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

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

- **Zavesca wordt gebruikt 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 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 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. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ZAVESCA INNEEMT

Neem Zavesca niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor miglustaat of voor één van de andere bestanddelen van Zavesca. Als dit op u van toepassing is, **licht dan onmiddellijk uw arts in. Neem Zavesca niet in.**

Wees extra voorzichtig met Zavesca

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

Indien een van bovenstaande gevallen op u van toepassing is, moet u dat aan uw arts vertellen voordat u Zavesca gebruikt.

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 adolescenten met de ziekte van Niemann-Pick type C
- regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes bij patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C

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 hebt of moeten worden toegeschreven aan bijwerkingen van Zavesca (zie hoofdstuk 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 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. 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.

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

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen

indien u Cerezyme, of andere geneesmiddelen die imiglucerase bevatten, naast Zavesca gebruikt, dient u uw arts hierover in te lichten. Dit kan namelijk de hoeveelheid Zavesca in uw lichaam verlagen. Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Inname van Zavesca met voedsel en drank

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

Zwangerschap en borstvoeding

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 het gebruik van Zavesca en tot 3 maanden na beëindigen van de behandeling.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

3. HOE WORDT ZAVESCA INGENOMEN

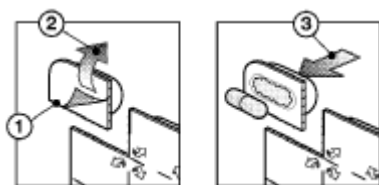
Volg bij inname van Zavesca nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel over de instructies uw arts of apotheker.

- **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 adolescenten is de gebruikelijke dosis twee capsules (200 mg) driemaal daags ('s ochtends, 's middags en 's avonds). Dit betekent dat de maximale dagelijkse dosis zes 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 startdoserings 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

De Zavesca-capsule moet in zijn geheel worden doorgeslikt met water.

Wat u moet doen als u meer van Zavesca heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u meer capsules hebt ingenomen dan voorgeschreven, moet u direct uw arts raadplegen. Zavesca is in klinische onderzoeken toegediend in doses die tienmaal hoger waren dan de aanbevolen dosis. Dit leidde tot een afname van het aantal witte bloedcellen en andere bijwerkingen die identiek waren aan de bijwerkingen die worden beschreven in hoofdstuk 4.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Zavesca in te nemen

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

Als u stopt met inname van Zavesca

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

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Zavesca bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (> 1/10)

De meest voorkomende bijwerkingen zijn gewichtsverlies, tremoren, diarree, flatulentie (winderigheid), abdominale pijn (buikpijn).

Vaak voorkomende bijwerkingen (>1/100, <1/10)

Vaak voorkomende bijwerkingen tijdens de behandeling zijn anorexia (afname van de eetlust), hoofdpijn, duizeligheid, perifere neuropathie, 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, slaapproblemen en afgenomen libido (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.

Enkele patiënten hadden tintelingen en gevoelloosheid in handen en voeten. Dit kunnen tekenen zijn van perifere neuropathie, gerelateerd aan Zavesca of de conditie van de patiënt. 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 heeft dient u uw arts hierover zo spoedig mogelijk te informeren.**

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

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

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Zie ommezijde voor informatie over het bewaren van Zavesca en overige informatie.

5. HOE BEWAART U ZAVESCA

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gebruik Zavesca niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos.

Bewaren beneden 30°C.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Zavesca

Het werkzame bestanddeel is 100 mg miglustaat.

Andere bestanddelen van deze capsule zijn:

Natriumzetmeelglycolaat,
Povidone (K30),
Magnesiumstearaat.

Andere bestanddelen van de capsule zijn:

Gelatine,
Water,
Titaandioxide (E171)

Andere bestanddelen van de drukinkt zijn:

Zwart ijzeroxide (E172).
Schellak

Hoe ziet Zavesca er uit en de inhoud van de 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.

Registratiehouder:

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit medicijn contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Luxembourg/Luxemburg

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

България

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Тел.: +420-2 3413 8150

Magyarország

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420-2 3413 8150

Česká republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420-2 3413 8150

Malta

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420-2 3413 8150

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Nycomed SEFA AS
Tel: +372 6112 569

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +353 1890 771 648

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Nycomed Latvija
Tel: +371 784 0082

Lietuva

Nycomed atstovybė
Tel: +370 5210 9070

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420-2 3413 8150

Portugal

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

România

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

Slovenija

Medis d.o.o.
Tel: +386-(0)1 589 69 00

Slovenská republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420-2 3413 8150

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder "uitzonderlijke omstandigheden". Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van deze ziekte het onmogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te krijgen. Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal ieder jaar alle nieuwe informatie over het geneesmiddel bekijken en deze bijsluiter zal worden aangepast indien noodzakelijk.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. Er zijn ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en behandelingen.