

29-maart-07

Ref. NL_DHPC_letter_Zavesca_VarIII19

Rechtstreekse communicatie aan zorgverleners over nieuwe veiligheidsbevindingen op grond van studies bij dieren ter evaluatie van de effecten van ZAVESCA® (MIGLUSTAAT)

Geachte zorgverlener,

In overleg met het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) vraagt Actelion Pharmaceuticals Ltd. uw aandacht voor belangrijke wijzigingen in de Samenvatting van de Productkenmerken van Zavesca naar aanleiding van twee studies bij dieren.

Zavesca bevat miglustaat, een iminosuiker met een laag moleculair gewicht die de biosynthese van glucosylceramide reduceert door het enzym glucosylceramidesynthase te remmen. Het product is goedgekeurd voor de behandeling van milde tot matige vormen van de ziekte van Gaucher type 1, een stoornis waarbij stapeling van glycosfingolipiden optreedt. Zavesca mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van patiënten die ongeschikt zijn voor enzymvervangende therapie.

Samenvatting

- Een tweejarige carcinogeniteitsstudie met muizen

Bij een tweejarige studie waarin miglustaat oraal werd toegediend aan mannelijke en vrouwelijke muizen in doses van 210, 420 en 840/500 mg/kg/dag is een verhoogde incidentie van ulceratieve inflammatoire aandoeningen geconstateerd, i.e. colitis cystica, toegenomen regeneratieve celproliferatie, focale hyperplasie en adenomen/adenocarcinomen in de dikke darm. Deze doseringen komen overeen met een geschatte lokale blootstelling in muizen die 16-, 32- en 65/38-maal hoger is dan de aanbevolen dosis voor mensen, gebaseerd op mg/kg/dag. Er was geen medicatie-gerelateerde toename van het aantal tumoren in andere organen in de muis.

Conclusies

- Op basis van alle pre-klinische gegevens, is het zeer waarschijnlijk dat deze bevindingen in de dikke darm van muizen worden veroorzaakt door langdurige en ernstige, plaatselijke ontstekingen als gevolg van hoge doseringen bij een soort die daar gevoelig voor is. Hierbij is meegewogen dat deze afwijkingen niet optreden na intraveneuze toediening bij diverse andere diersoorten. Bij ratten die twee jaar met orale miglustaat zijn behandeld, werden geen vergelijkbare effecten gevonden.
- De klinische veiligheidsgegevens van het maag-darmstelsel uit klinisch onderzoek en Post-Marketing Surveillance laten een verband zien tussen het optreden van osmotische diarree en gebruik van Zavesca. Patiënten reageerden doorgaans goed op een aanpassing van hun dieet en/of het gebruik van middelen tegen diarree. Er zijn geen publicaties over een verband tussen osmotische diarree en een verhoogd risico op ontstekingen of tumorvorming in de dikke darm. De beschikbare gegevens wijzen niet op een verhoogd risico op chronische darmontsteking of colorectale tumor bij patiënten behandeld met Zavesca.
- De beschikbare pre-klinische en klinische gegevens lijken de balans, werkzaamheid en risico's van Zavesca niet wezenlijk te veranderen, mits de aanbevolen doseringen van Zavesca gebruikt worden.
- Hoewel de bevindingen tot op heden uitsluitend bij muizen zijn geobserveerd, kan relevantie voor patiënten op dit moment echter niet volledig worden uitgesloten.

2. Een tweejarige carcinogeniteitsstudie met ratten

In een tweejarige studie waarbij miglustaat oraal werd toegediend aan mannelijke en vrouwelijke ratten in doses van 30, 60 en 180 mg/kg/dag is bij mannelijke ratten een verhoogde incidentie van testiculaire interstitiële (Leydig-)celhyperplasie en adenomen geconstateerd. De systemische blootstelling bij de laagste dosis, was vergelijkbaar met de blootstelling die wordt gezien in de mens (op basis van $AUC_{0-\infty}$) bij de aanbevolen dosis voor patiënten. In andere organen van de ratten is geen medicijn gerelateerde toename van het aantal tumoren gezien.

Conclusies

- Het mechanisme van deze bevindingen in ratten is nog onbekend. Experimentele en epidemiologische gegevens doen echter vermoeden dat adenomen in Leydig-cellen van ratten als gevolg van het gebruik van niet-genotoxische verbindingen als miglustaat weinig relevant zijn voor mensen.
- Evaluatie van post-marketing meldingen en van gegevens van klinische studies heeft geen gevallen van testiculaire interstitiële (Leydig-)celhyperplasie of adenomen in mensen naar voren gebracht.

Genomen maatregelen

Na overleg met EMEA en de nationale overheden zijn rubrieken 4.4 en 5.3 van de Samenvatting van de Productkenmerken en rubriek 2 van de bijsluiter aangepast op basis van de bevindingen uit beide dierstudies. Deze dierstudies werden na registratie van Zavesca uitgevoerd, zoals was overeengekomen met de autoriteiten. Wij raden u aan patiënten met chronische diarree of andere aanhoudende maagdarmklachten, die niet reageren op dieetmaatregelen of andere maatregelen, te onderzoeken op aandoeningen aan het maagdarmstelsel, in overeenstemming met de gangbare klinische praktijk.

De goedgekeurde Samenvatting van de Productkenmerken en bijsluiter zijn ter informatie bijgevoegd (zie Bijlage 1).

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen die optreden bij gebruik van Zavesca rapporteren aan de stichting Lareb, U kunt daarvoor gebruik maken van het meldformulier (beschikbaar op www.lareb.nl), of telefonisch [(073) 646 9700], per fax [(073) 6426136] of per e-mail [info@lareb.nl]. U kunt ook melden bij de registratiehouder Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V. (per fax (0348 420904)).

We willen u er bovendien nogmaals op wijzen dat alle patiënten die binnen de Europese Unie en in Zwitserland met op de markt beschikbare Zavesca worden behandeld, moeten worden geregistreerd in het kader van het lopende programma voor intensieve veiligheidscontrole voor Zavesca (IS³). Als deelnemer aan dit controleprogramma wordt u verzocht de nieuwe, extra velden van het Clinical Research Form (CRF) in te vullen. Wij kunnen dan verdere informatie verkrijgen over de behandeling van diarree en andere buikklachten bij patiënten die behandeld worden met Zavesca, met name met betrekking tot de aard en uitkomst van onderzoeken naar aanleiding van dergelijke klachten.

Als u vragen of opmerkingen hebt, neemt u dan contact op met drs. Els-Heidi Bakker of met Dr. Geert Jan van Daal, arts tel. +31 (0) 348 435956 / fax +31 (0) 348 420904.

Met vriendelijke groeten,



Geert Jan van Daal, arts
Medical Director Actelion Benelux

29-maart-07

Ref. NL_DHPC_letter_Zavesca_VarIII19

Direct Healthcare Professional Communication on new safety findings from animal studies evaluating the effects of ZAVESCA® (MIGLUSTAT)

Dear Healthcare Professional,

In agreement with the European Medicines Agency (EMA), the College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) and the Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) Actelion Pharmaceuticals Ltd wishes to draw your attention to important modifications of the Zavesca Summary of Product Characteristics (SPC) resulting from two animal studies.

Zavesca contains miglustat, a low molecular weight iminosugar that reduces the biosynthesis of glucosylceramide through the inhibition of the enzyme glucosylceramide synthase. The product is authorized for the treatment of mild to moderate type 1 Gaucher disease, a glycosphingolipid storage disorder. Zavesca may be used only in the treatment of patients for whom enzyme replacement therapy is unsuitable.

Summary

1. A 2-year carcinogenicity study in mice

A 2-year study with oral miglustat at dose levels of 210, 420 and 840/500 mg/kg/day in male and female mice has demonstrated an increased incidence of ulcerative inflammatory lesions designated as cystic colitis, increased regenerative cell proliferation, focal hyperplasia and adenoma/adenocarcinomas in the large intestine. The doses given correspond to estimated local exposure in mice of 16, 32 and 65/38 times the recommended human dose based on mg/kg/day. There was no drug-related increase in tumor incidence in mice in any other organ.

Conclusions

- Based on the totality of nonclinical data, including the absence of such changes after intravenous administration in different species, it appears most likely that these findings in the large intestine of mice are the result of long-lasting and severe local inflammation in a sensitive species at high doses. There were no such findings in rats treated with oral miglustat for 2 years.
- The clinical gastrointestinal safety dataset from clinical trials and post-marketing surveillance reports diarrhea of osmotic nature associated with Zavesca, generally responding to diet modification and/or anti-diarrhoeal medication. There is no published evidence of an association of osmotic diarrhea with increased risk for inflammation or tumor formation in the large intestine. This dataset does not indicate any increased risks for inflammatory bowel disease or colorectal tumors in patients treated with Zavesca.
- Based on the nonclinical and clinical information available, the findings from the study in mice are not considered to present a risk to patients that would materially affect the benefit/risk balance for Zavesca at recommended doses.
- However, a relevance to humans of the findings observed only in mice cannot be totally excluded at this point in time.

2. A 2-year carcinogenicity study in rats

A 2-year study with oral miglustat at dose levels of 30, 60 and 180 mg/kg/day in male and female rats has shown an increased incidence of testicular interstitial cell (Leydig cell) hyperplasia and adenomas in male rats at all dose levels. The systemic exposure at the lowest dose was comparable to that observed in humans (based on $AUC_{0-\infty}$) at the recommended human dose. There was no drug-related increase in tumor incidence in any other organ in rats.

Conclusions

- The mechanism of the findings in rats is not yet known. However, experimental and epidemiological data suggest that Leydig cell adenomas in rats induced by non-genotoxic compounds like miglustat are of low relevance to humans.
- Evaluation of post-marketing reports and data from clinical studies revealed no cases of testicular interstitial cell (Leydig cell) hyperplasia or adenomas in humans.

Actions taken

In agreement with the EMEA and the national Health authorities, sections 4.4 and 5.3 of the SPC and section 2 of the Package Leaflet (PL) have been modified to reflect these findings from both animal studies, which were performed as post-approval commitments. Accordingly, it is recommended that you conduct adequate investigations of gastrointestinal events according to clinical practice in patients with chronic diarrhea or other persistent gastrointestinal events who do not respond to diet modification or other measures.

The approved modified SPC/PL is enclosed for your reference in Appendix 1.

Actelion strongly encourages you to submit a report of any adverse events that occur with the use of Zavesca to het Lareb, by fill in the specific form (see www.lareb.nl), by telephone [(073) 646 9700], by fax [(073) 6426136] or by e-mail [info@lareb.nl].

The safety information about the use of Zavesca should also be sent to Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V. by fax (0348 420904).

You are also reminded that all patients treated with Zavesca in the market in the European Union and Switzerland should be entered into the ongoing Zavesca Intensive Safety Surveillance Scheme (IS³). As a member of this surveillance scheme you are kindly requested to fill out the new additional fields of the CRF in order to gain further information on the management of diarrhoea and other abdominal complaints in patients treated with Zavesca in the market, and especially on the nature and outcome of any investigations of such complaints.

If you have any questions or comments, please contact Els-Heidi Bakker or Geert Jan van Daal, MD PhD, tel. +31 (0) 348 435956 / fax +31 (0) 348 420904.

Yours sincerely,



Geert Jan van Daal, MD PhD
Medical Director Actelion Benelux