

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zavesca 100 mg, kapseli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 100 mg miglustaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kapselit ovat valkoisia ja niiden yläosassa on mustalla merkintä "OGT 918" ja alaosassa mustalla merkintä "100".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Zavesca on suun kautta annettava lääke, joka on tarkoitettu aikuisten lievän ja keskivaikean tyypin 1 Gaucher'n taudin hoitoon. Zavescaa voidaan antaa vain potilaille, joille entsyymikorvaushoito ei sovi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Zavesca-valmistetta käytetään etenevien neurologisten ilmentymien hoitoon aikuisille ja lapsille, jotka sairastavat Niemann-Pickin tyypin C tautia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon tulee tapahtua Gaucher'n tai Niemann-Pickin tyypin C taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Annostus

#### Annostus hoidettaessa tyypin 1 Gaucher'n tautia

##### *Aikuiset*

Suosittelun aloitusannos tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastaville aikuispotilaille on yksi 100 milligramman kapseli kolme kertaa vuorokaudessa.

Joidenkin potilaiden annosta voi olla syytä väliaikaisesti pienentää ripulin vuoksi 100 milligrammaan kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

##### *Pediatriset potilaat*

Zavesca-valmisteen tehoa 0–17-vuoden ikäisten, tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavien lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Annostus hoidettaessa Niemann-Pickin tyypin C tautia

##### *Aikuiset*

Suosittelun annos hoidettaessa aikuisikäisiä potilaita, jotka sairastavat Niemann-Pickin tyypin C tautia on 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

### *Pediatriset potilaat*

Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavien nuorten (vähintään 12-vuotiaiden) potilaiden suositusannos on 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Hoidettaessa alle 12 vuoden ikäisiä potilaita on annos sovitettava potilaan pinta-alan mukaisesti, kuten seuraavasta taulukosta ilmenee:

Pinta-ala (m <sup>2</sup> )	Suosittelut annos
> 1,25	200 mg kolme kertaa vuorokaudessa
> 0,88 - 1,25	200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
> 0,73 - 0,88	100 mg kolme kertaa vuorokaudessa
> 0,47 - 0,73	100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
≤ 0,47	100 mg kerran vuorokaudessa

Joidenkin potilaiden annosta voi olla syytä pienentää väliaikaisesti ripulin vuoksi.

Potilaan Zavesca-hoidosta saama hyöty on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Kokemusta Zavescan käytöstä hoidettaessa alle 4-vuotiaita Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavia potilaita on vain vähän.

### *Erytisryhmät*

#### *Iäkkäät potilaat*

Zavescan käytöstä yli 70-vuotiailla potilaiden hoidossa ei ole kokemusta.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden systeeminen altistuminen miglustaatille on lisääntynyt. Potilaille, joiden sovitettu kreatiniinipuhdistuma on 50–70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hoito on aloitettava annostuksella 100 milligrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa, kun hoidetaan tyypin 1 Gaucher'n tautia ja annoksella 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (sovitettu pinta-alan mukaan alle 12-vuotiaille potilaille), kun hoidetaan Niemann-Pickin tyypin C tautia.

Kun sovitettu kreatiniinipuhdistuma on 30–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hoito on aloitettava annostuksella yksi 100 milligramman kapseli vuorokaudessa kun hoidetaan tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavia potilaita ja annoksella 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (sovitettu pinta-alan mukaan alle 12-vuotiaille potilaille), kun hoidetaan Niemann-Pickin tyypin C tautia. Zavescaa ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Zavescaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### *Antotapa*

Zavesca voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Vapina

Kliinisissä tutkimuksissa noin 37 prosenttia tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavista potilaista ja 58 prosenttia Niemann-Pickin tyyppin C sairastavista potilaista on ilmoittanut vapinaa hoidon aikana. Tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavat potilaat kuvasivat vapinaa korostuneeksi käsien fysiologiseksi vapinaksi. Vapina alkoi tavallisesti ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja hoidon jatkuessa hävisi usein 1–3 kuukauden kuluessa. Annostuksen pienentämisen jälkeen vapina vähenee tavallisesti muutaman päivän kuluessa, mutta joissain tapauksissa hoito on keskeytettävä.

##### Ruoansulatuskanavan häiriöt

Ruoansulatuskanavan haittatapahtumia, lähinnä ripulia, on havaittu yli 80 prosentilla potilaista joko hoidon alussa tai jaksoittaisesti hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Mekanismina on ilmeisesti suoliston disakkaridaasien, kuten sakkaroosi-isomaltasiinin esto ruoansulatuskanavassa, mikä vähentää ravinnon disakkaridien imeytymistä. Miglustaatin aiheuttamien ruoansulatuskanavan haittatapahtumien on kliinisissä tilanteissa todettu reagoivan yksilölliseen ruokavalion muutokseen (esim. sakkaroosin, laktoosin ja muiden hiilihydraattien vähentämiseen), Zavescan ottamiseen aterioiden välillä ja/tai ripulilääkevalmisteisiin, kuten loperamidiin. Joillakin potilailla annoksen väliaikainen pienentäminen voi olla tarpeen. Jos potilaalla on krooninen ripuli tai muu jatkuva ruoansulatuskanavan haittatapahtuma, joka ei reagoi näihin toimenpiteisiin, hänet on tutkittava kliinisen käytännön mukaan. Zavescan käyttöä potilailla, joilla on aiemmin ollut merkittävä ruoansulatuskanavan sairaus, kuten tulehduksellinen suolistosairaus, ei ole tutkittu.

##### Vaikutukset spermatogeneesiin

Miespotilaiden on huolehdittava luotettavasta raskauden ehkäisystä Zavescan käytön aikana. Rotilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että miglustaatti vaikuttaa haitallisesti spermatogeneesiin ja sperman ominaisuuksiin ja heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Niin kauan kunnes lisätietoa tulee saataville, miespotilaita kehoitetaan lopettamaan Zavescan käyttö ja käyttämään sen jälkeen luotettavaa ehkäisymenetelmää 3 kuukauden ajan ennen hedelmöityksen yrittämistä.

##### Erityisryhmät

Vähäisen kokemuksen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun Zavescaa annetaan munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Munuaisten toiminnan ja miglustaatin puhdistuman välillä on läheinen yhteys, ja miglustaatile altistuminen lisääntyy selvästi potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Tällä hetkellä Zavescan käytöstä näiden potilaiden hoidossa ei ole riittävästi kliinistä kokemusta, eikä annostussuosituksia voida siksi antaa. Zavescaa ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

##### Tyyppin 1 Gaucher'n tauti

Zavescan ja entsyymikorvaushoidon välillä ei ole tehty suoraa vertailua aiemmin hoitamattomilla, tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavilla potilaille, eikä Zavescan paremmasta tehosta tai turvallisuudesta entsyymikorvaushoitoon verrattuna ole näyttöä. Entsyymikorvaushoito on tavanomainen hoito tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastaville potilaille (ks. kohta 5.1). Zavescan tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu nimenomaan vaikeaa Gaucher'n tautia sairastavilla potilaille.

B<sub>12</sub>-vitamiiniarvojen säännöllistä seuranta suositellaan, koska tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavilla potilaille esiintyy usein B<sub>12</sub>-vitamiinin puutosta.

Perifeeristä neuropatiaa on raportoitu esiintyneen joillakin Zavesca-hoitoa saaneilla potilaille, joilla saattoi olla muita samanaikaisia häiriöitä, kuten B<sub>12</sub>-vitamiinin puutos tai monoklonaalinen gammopatia. Perifeerisen neuropatian ilmaantuminen näyttää olevan tavallisempaa tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastaville potilaille kuin väestössä yleensä. Kaikille potilaille tulisi tehdä neurologinen tutkimus hoitoa aloitettaessa sekä neurologisia seurantatutkimuksia.

Tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavien potilaiden verihiiutalemäärien seuranta suositetaan. On näet havaittu lievää verihiiutalemäärän vähenemistä ilman että verenvuotoja olisi ilmaantunut tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavilla potilailla, jotka siirtyivät entsyymikorvaushoidosta Zavescan käyttöön.

### Niemann-Pickin tyypin C tauti

Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavien potilaiden Zavesca-hoidosta saama neurologisten ilmentymien vähenemisen hyöty on arvioitava säännöllisesti, esim. 6 kuukauden välein. Hoidon jatkuminen on arvioitava viimeistään vuoden Zavesca-hoidon jälkeen.

Joillakin Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavilla, Zavesca-valmisteella hoidetuilla potilailla todettiin verihiiutalemäärän lievä väheneminen, johon ei liittynyt verenvuotoja. Kliiniseen lääketutkimukseen osallistuneista potilaista 40 – 50 %:lla havaittiin viitealueen alareunan alittavia verihiiutalemääriä. Näille potilaille suositetaan verihiiutalemäärän seuranta.

### Pediatriset potilaat

Joidenkin Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavien lapsipotilaiden pituuskasvun on raportoitu hidastuneen miglustaattihoidon alussa: aluksi todettuun painonlisäyksen vähenemiseen saattoi liittyä pituuskasvun hidastumista, tai painonnousun väheneminen saattoi olla seurausta pituuskasvun hidastumisesta. Zavesca-hoidon aikana on lasten ja nuorten potilaiden pituuskasvua seurattava, ja hyödyn ja haitan välinen tasapaino on arvioitava yksilöllisesti harkittaessa hoidon jatkamista.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että Zavescan ja imigluseraasi-entsyymikorvaushoidon samanaikainen käyttö tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastaville potilaille voi johtaa pienempään altistukseen miglustaatile (pienessä rinnakkaisryhmätutkimuksessa havaittiin, että  $C_{max}$ -arvo pieneni noin 22 % ja AUC-arvo pieneni 14 %). Tämä tutkimus osoittaa myös, että Zavesca ei vaikuta imigluseraasin farmakokinetiikkaan tai vaikuttaa siihen vain vähän.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Zavescan käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta ja synnytyksen vaikeutumista (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Miglustaatti läpäisee istukan. Zavescaa ei saa käyttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö miglustaatti äidinmaitoon. Zavescaa ei saa ottaa imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että miglustaatti vaikuttaa epäedullisesti siittiöitä kuvaaviin muuttujiin (liikkuvuuteen ja morfologiaan), ja tämä heikentää fertiiliteettiä (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Kunnes lisätietoja saadaan, suositetaan, että miespotilaiden on ennen siittämisaikaita syytä lopettaa Zavescan käyttö ja käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää vielä 3 kuukautta tämän jälkeen.

Naisten, jotka voivat saada lapsia, on huolehdittava raskauden ehkäisystä. Miespotilaiden on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää Zavesca-hoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zavesca-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Heitehuimausta on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena. Potilaat, joilla heitehuimausta esiintyy, eivät saa ajaa autoa eivätkä käyttää koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Zavesca-valmisteella tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa raportoidut tavallisimmat haittatapahtumat olivat ripuli, ilmavaivat, vatsakipu, painon lasku ja vapina (ks. kohta 4.4). Tavallisin vakava haittatapahtuma, jota raportoitiin esiintyneen Zavescalla hoidetuilla potilailla kliinisissä lääketutkimuksissa, oli perifeerinen neuropatia (ks. kohta 4.4).

Yhdessätoista kliinisessä tutkimuksessa, joissa käyttöaiheet vaihtelivat, hoidettiin 247 potilasta Zavesca-valmisteella annoksin 50–200 mg kolme kertaa vuorokaudessa, keskimäärin 2,1 vuoden ajan. Näistä potilaista 132:lla oli tyypin 1 Gaucher'n tauti ja 40:llä oli Niemann-Pickin tyypin C tauti. Haittatapahtumat olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja niiden ilmaantuvuus oli sama käyttöaiheesta ja annoksesta riippumatta.

### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa luetellaan kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa ilmoituksissa mainitut haittatapahtumat, joita ilmaantui >1 %:lle potilaista. Haittatapahtumat on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaisessa järjestyksessä (hyvin yleiset:  $\geq 1/10$ , yleiset:  $\geq 1/100$ , < 1/10, melko harvinaiset:  $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100, harvinaiset:  $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1 000, hyvin harvinaiset: < 1/10 000). Haittatapahtumat on esitetty kussakin yleisyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### Veri ja imukudos

Yleinen Trombosytopenia

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen Painonlasku, vähentynyt ruokahalu

#### Psyykkiset häiriöt

Yleinen Masennus, unettomuus, heikentynyt sukupuolinen halukkuus

#### Hermosto

Hyvin yleinen Vapina

Yleinen Perifeerinen neuropatia, ataksia, amnesia, parestesia, hypestesia, päänsärky, heitehuimaus

#### Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen Ripuli, ilmavaivat, vatsakipu

Yleinen Pahoinvointi, oksentelu, vatsan turvotus/vatsavaiva, ummetus, dyspepsia

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen Lihaskrampit, lihasheikkous

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen Uupumus, voimattomuus, horkka ja sairauden tunne

#### Tutkimukset

Yleinen Poikkeava hermojen välitysnopeustutkimuksen tulos

## Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Painonlaskua on raportoitu esiintyneen noin 55 prosentilla potilaista. Painonlaskun vallitsevuus todettiin suurimmaksi 6 ja 12 kuukauden välisenä ajanjaksona.

Zavesca-valmistetta on tutkittu myös sellaisissa käyttöaiheissa, joissa tietyt haittavaikutuksina raportoidut tapahtumat, esim. neurologiset ja neuropsykologiset oireet/löydökset, älyllisten toimintojen häiriöt sekä trombosytopenia, ovat voineet liittyä hoidettavaan tilaan.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Yliannostuksen akuutteja oireita ei ole tunnistettu. Zavescaa on annettu kliinisissä tutkimuksissa HIV-positiivisille potilaille enintään 3 000 milligramman vuorokausiannoksina enintään kuuden kuukauden ajan. Esiintyneitä haittatapahtumia olivat muun muassa granulositytopenia, huimaus ja parestesia. Leukopeniaa ja neutropeniaa on myös havaittu samankaltaisessa potilasryhmässä, kun vuorokausiannos oli vähintään 800 mg.

### Hoito

Yliannostapauksissa suositellaan yleisluonteista lääkärinhoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX06

### Tyypin 1 Gaucher'n tauti

Gaucher'n tauti on perinnöllinen aineenvaihduntahäiriö, jonka syynä on elimistön puutteellinen kyky hajottaa glukosyyliceramideja, mikä johtaa sen kertymiseen lysosomeihin ja laaja-alaisiin häiriöihin. Miglustaatti on glukosyyliceramidisyntaasin estäjä. Tämä entsyymi vastaa useimpien glykolipidien synteessin ensimmäisestä vaiheesta. *In vitro* miglustaatin glukosyyliceramidisyntaasin IC<sub>50</sub>-estopitoisuus on 20 – 37 µM. Lisäksi on todettu kokeellisesti *in vitro*, että miglustaatilla on lysosomeista riippumatonta, glukosyyliceramidaasiin kohdistuvaa estovaikutusta. Tämä glukosyyliceramidaasisyntaasiin kohdistuva estovaikutus muodostaa perusteen Gaucher'n taudin substraattipelkistyshoidolle.

Zavescan pivotaalitutkimus tehtiin potilailla, jotka eivät voineet saada tai eivät halunneet entsyymikorvaushoitoa. Syinä tähän olivat muun muassa laskimoinfuusiokuormitus ja vaikeudet laskimoyhteyden avaamisessa. Tähän 12 kuukauden mittaiseen ei-vertailevaan tutkimukseen otettiin mukaan 28 lievää tai keskivaikeaa tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavaa henkilöä, joista 22 oli mukana tutkimukseen loppuun asti. Kun hoito oli jatkunut 12 kuukautta, maksan tilavuus oli pienentynyt keskimäärin 12,1 % ja pernan tilavuus oli pienentynyt keskimäärin 19,0 %. Hemoglobiinipitoisuus kasvoi keskimäärin 0,26 g/dl, ja trombosyyttiarvo nousi keskimäärin  $8,29 \times 10^9/l$ . Tämän jälkeen 18 potilasta jatkoi Zavescan käyttöä valinnaisessa jatkotutkimuksessa. Kliininen hyöty arvioitiin 13 potilaalla, kun hoito oli jatkunut 24 ja 36 kuukautta. Kun Zavesca-hoito oli jatkunut yhtäjaksoisesti 3 vuotta, maksan tilavuus oli pienentynyt keskimäärin 17,5 % ja pernan tilavuus 29,6 %.

Trombosyyttiarvo oli noussut keskimäärin  $22,2 \times 10^9/l$  ja hemoglobiinipitoisuus keskimäärin 0,95 g/dl.

Toisessa avoimessa vertailututkimuksessa 36 potilasta, jotka olivat saaneet vähintään kahden vuoden ajan entsyymikorvaushoitoa, jaettiin satunnaistetusti kolmeen hoitoryhmään: jatkamaan imigluseraasin käyttöä, saamaan Zavescan ja imigluseraasin yhdistelmähoitoa tai siirtymään Zavesca-hoitoon. Tutkimus alkoi 6 kuukauden kestoisella, satunnaistetulla vertailevalla jaksolla, jonka jälkeen kaikki potilaat saivat Zavesca-valmistetta monoterapiana 18 kuukauden kestoisessa jatko-osassa. Tutkimuksen ensimmäisessä 6 kuukauden jaksossa Zavesca-hoitoon siirtyneiden potilaiden maksan ja pernan tilavuus ja hemoglobiinipitoisuus pysyivät ennallaan. Joidenkin potilaiden trombosyyttiarvo pieneni ja kitotriosidaasin aktiivisuus lisääntyi, mikä viittaa siihen, että Zavesca-monoterapia ei hillinne kaikkien potilaiden tautia yhtä hyvin. 29 potilasta osallistui tutkimuksen jatko-osaan. Taudin aktiivisuus oli ennallaan 18:n (20 potilasta) ja 24:n (6 potilasta) kuukauden Zavesca-hoidon jälkeen verrattuna tilanteeseen 6 kuukauden kohdalla. Yhdelläkään tyyppi 1 Gaucher'n tautia sairastavista potilaista ei esiintynyt taudin nopeaa etenemistä Zavesca-monoterapiaan siirtymisen jälkeen.

Edellä mainituissa kahdessa tutkimuksessa Zavescan annostuksena käytettiin 300 milligramman kokonaisvuorokausiannosta, joka oli jaettu kolmeen antokertaan. Lisäksi tehtyyn monoterapiatutkimukseen osallistui 18 potilasta, joiden kokonaisvuorokausiannos oli 150 milligrammaa. Tulokset osoittavat tehon olleen heikompi verrattuna 300 milligramman vuorokausiannokseen.

Avoimessa, ei-vertailevassa, kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa oli 42 tyyppi 1 Gaucher'n tautia sairastavaa potilasta, joita oli hoidettu ainakin 3 vuotta entsyymikorvaushoidolla ja jotka olivat täyttäneet stabiilin taudin kriteerit ainakin kahden vuoden ajan. Potilaat siirtyivät miglustaattimonoterapialle, ja annoksena oli 100 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Maksan tilavuus (tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja) pysyi muuttumattomana hoidon alusta loppuun. Kuudelta potilaalta miglustaattihoito keskeytettiin ennenaikaisesti, koska tauti oli tutkimuksessa määritellyllä tavalla saattanut vaikeutua. Kolmetoista potilasta keskeytti hoidon haittatapahtuman vuoksi. Tutkimuksen lähtövaiheen ja loppuajankohdan välillä havaittiin vähäinen hemoglobiiniarvon [ $-0,95$  g/dl (95 % CI:  $-1,38, -0,53$ )] ja verihiutalemäärään pieneneminen [ $-44,1 \times 10^9/l$  (95 % CI:  $-57,6, -30,7$ )]. Kaksikymmentäyksi potilasta käytti miglustaattia tutkimuksen koko 24 kuukauden ajan. Näistä potilaista 18 potilaan maksan ja pernan tilavuus, hemoglobiinipitoisuus ja verihiutaleluku olivat hoitotavoitteille asetetuilla viitealueilla hoidon alussa ja 16 potilaan osalta kaikki nämä hoitotavoitteet säilyivät viitealueillaan koko 24 hoitokuukauden ajan.

Tyyppi 1 Gaucher'n tautia sairastavien potilaiden luustomuutoksia arvioitiin kolmessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa. Potilaita oli hoidettu miglustaatilla annoksin 100 mg kolme kertaa vuorokaudessa kahteen vuoteen asti ( $n = 72$ ). Kontrollioimattoman datan yhteisanalyysistä ilmeni, että 27:n (57 %) potilaan lannerangan mineraalitiheyttä kuvaava Z-arvo suureni vähintään arvolla 0,1 verrattuna lähtöarvoon, kun mittaus tehtiin pitkittäin tapahtuvalla luun mineraalitiheyden mittaamenetelmällä. Vastaavansuuruinen Z-arvon suureneminen todettiin 28:n (65 %) potilaan reisiluun kaulassa. Hoitajakson aikana ei ilmennyt yhtään luustokriisi-, avaskulaarinekroosi- eikä luunmurtumatapahtumaa.

### Niemann-Pickin tyyppi C tauti

Niemann-Pickin tyyppi C tauti on hyvin harvinainen, vääjäämättömästi etenevä ja ennen pitkää kuolemaan johtava neurodegeneratiivinen sairaus, jota luonnehtii solunsisäisen rasvan kulkeutumisen häiriintyminen. Taudin neurologisten ilmentymien arvellaan olevan seurausta glykosfingolipidien poikkeavasta kertymisestä neuroneihin ja gliasoluihin.

Tiedot, joihin Zavesca-valmisteen teho ja turvallisuus perustuvat hoidettaessa Niemann-Pickin tyyppi C tautia, ovat peräisin prospektiivisesta, avoimesta kliinisestä lääketutkimuksesta sekä retrospektiivisesta katsauksesta. Kliinisessä lääketutkimuksessa oli aluksi 12 kuukauden mittainen kontrolloitu hoitajakso, jonka jälkeen seurasi tutkimuksen jatko-osa, jonka kesto oli keskimäärin 3,9 vuotta, pisimmillään 5,6 vuotta. Tutkimuksessa oli mukana 29 aikuisikäistä ja nuorta potilasta. Lisäksi



12 pediatria potilasta otettiin mukaan kontrolloimattomaan osatutkimukseen, jonka keskimääräinen kesto oli 3,1 vuotta ja pisimmillään 4,4 vuotta. Näistä yhteensä 41 potilaasta kaikkiaan 14 potilasta sai Zavesca-hoitoa yli 3 vuotta. Retrospektiiviseen katsaukseen osallistui 66 Zavesca-valmisteella hoidettua potilasta, jotka eivät olleet mukana kliinisessä lääketutkimusohjelmassa; heidän keskimääräinen hoitoaikansa oli 1,5 vuotta. Molemmista tutkimustiedoissa oli mukana pediatria potilaita, nuoria potilaita ja aikuispotilaita – ikä vaihteli 1 ja 43 vuoden välillä. Aikuispotilaiden tavallinen Zavesca-annos oli 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa; lapsipotilaiden annosta säädettiin potilaan pinta-alan mukaan.

Kaiken kaikkiaan tutkimustulokset osoittavat, että hoito Zavesca-valmisteella voi hidastaa Niemann-Pickin tyyppin C tautia sairastavien potilaiden kliinisesti merkityksellisten neurologisten oireiden etenemistä.

Niemann-Pickin tyyppin C tautia sairastavien potilaiden Zavesca-hoidosta saama neurologisten ilmentymien vähenemisen hyöty on arvioitava säännöllisesti, esim. 6 kuukauden välein. Hoidon jatkuminen on arvioitava viimeistään vuoden Zavesca-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Miglustaatin farmakokineettisiä parametreja arvioitiin terveissä henkilöissä, pienessä joukossa potilaita, jotka sairastavat tyyppin 1 Gaucher'n tautia, Fabryn tautia, HIV-infektiota sekä aikuisissa, nuorissa ja lapsissa, joilla oli Niemann-Pickin tyyppin C tauti tai tyyppin 3 Gaucher'n tauti.

Miglustaatin kinetiikka näyttää olevan lineaarinen annoksen suhteen ja ajasta riippumaton. Miglustaatti imeytyy nopeasti terveissä henkilöissä. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin kahden tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty. Lääkkeen ottaminen aterian yhteydessä hidastaa imeytymisnopeutta ( $C_{max}$ -arvo laski 36 %, ja  $t_{max}$  viivästyi 2 tuntia), mutta sillä ei ole tilastollisesti merkitsevää vaikutusta miglustaatin imeytymiseen (pitoisuuspinta-ala [AUC-arvo] pieneni 14 %).

Miglustaatin näennäinen jakautumistilavuus on 83 litraa. Miglustaatti ei sitoudu plasman proteiineihin. Miglustaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta; 70 – 80 % annoksesta on otettavissa talteen muuttumattomana virtsasta. Näennäinen oraalinen puhdistuma (CL/F) on  $230 \pm 39$  ml/min. Keskimääräinen puoliintumisaika on 6–7 tuntia.

Kun terveille vapaaehtoisille henkilöille annettiin 100 mg:n kerta-annos  $^{14}\text{C}$ -miglustaattia, saatiin radioaktiivisuudesta talteen 83 % virtsan mukana ja 12 % ulosteiden mukana. Sekä virtsaan että ulosteisiin erittyy useita aineenvaihduntatuotteita. Yleisin aineenvaihduntatuote virtsassa oli miglustaattiglukuronidi, joka vastasi 5 % annoksesta. Plasman radioaktiivisuuden terminaalinen puoliintumisaika oli 150 tuntia, mikä viittaa siihen, että elimistöön jää ainakin yksi aineenvaihduntatuote, jonka puoliintumisaika on hyvin pitkä. Tätä pitkän puoliintumisaajan aineenvaihduntatuotetta ei ole tunnistettu, mutta aine saattaa kumuloitua ja saavuttaa pitoisuuksia, jotka ylittävät miglustaatin pitoisuuden vakaassa tilassa.

Miglustaatin farmakokinetiikka tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavilla potilailla ja Niemann-Pickin tyyppin C tautia sairastavilla potilailla on samanlainen kuin terveillä henkilöillä.

### Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tiedot kerättiin tyyppin 3 Gaucher'n tautia sairastavista lapsipotilaista, joiden ikä oli 3 – 15 vuotta, ja Niemann-Pickin tyyppiä C sairastavista lapsipotilaista, joiden ikä oli 5 – 16 vuotta. Lapsille annettiin kolme kertaa vuorokaudessa 200 mg:n annos, jota säädettiin lapsen pinta-alan mukaan. Tämä annos tuotti  $C_{max}$ - ja  $AUC_{\tau}$ -arvot, jotka olivat suunnilleen kaksinkertaiset verrattuna niihin arvoihin, jotka saatiin tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavista potilaista, joiden miglustaattiannos oli 100 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Tämä tulos on yhdenmukainen miglustaatin annoksen suhteen lineaarisen farmakokinetiikan kanssa. Vakaassa tilassa miglustaatin pitoisuus

selkäydinnesteessä 6:lla tyyppin 3 Gaucher'n tautia sairastavalla potilaalla oli 31,4 – 67,2 % plasman pitoisuudesta.

Fabryn tautia ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista saadut vähäiset tiedot osoittavat, että CL/F pienenee munuaisten toiminnan heiketessä. Vaikka tutkimukseen osallistui vain erittäin vähän lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, tiedot viittaavat siihen, että CL/F vähenee lievässä munuaisten vajaatoiminnassa keskimäärin 40 % ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa 60 % (ks. kohta 4.2). Tietoja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on vain kahdesta potilaasta, joiden kreatiinipuhdistuma on 18–29 ml/min, eikä näitä tietoja voida yleistää koskemaan tämän alueen alapuolella. Nämä tiedot viittaavat siihen, että CL/F vähenee vähintään 70 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Saatavilla olevien tietojen perusteella miglustaatin farmakokineettisillä parametreilla ja potilaiden demografisilla muuttujilla (ikä, painoindeksi, sukupuoli tai rotu) ei ole merkitsevää yhteyttä tai kehityssuuntaa.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole maksan vajaatoimintaa sairastavien eikä vanhusten (yli 70-vuotiaiden) osalta.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pääasialliset kaikilla lajeilla esiintyneet vaikutukset olivat painonlasku ja ripuli sekä suuremmilla annoksilla ruoansulatuskanavan limakalvon vauriot (erosio ja haavaumat). Eläimillä on lisäksi havaittu seuraavia vaikutuksia annoksilla, jotka aiheuttavat kliinisen altistuksen suuruisen tai sitä kohtalaisesti suuremman altistuksen: kaikilla tutkituilla lajeilla imukudosten muutoksia, rotilla transaminaasien muutoksia, kilpirauhasen ja haiman vakuolisaatiota, kaihia, nefropatiaa ja sydänlihaksen muutoksia. Näiden löydösten katsottiin johtuvan tilan heikentymisestä.

Kun miglustaattia annettiin koiras- ja naaraspuolisille Sprague-Dawley-rotille letkulla suun kautta 2 vuoden ajan annoksen ollessa 30, 60 ja 180 mg/kg/vrk, koirasrotilla todettiin kiveksen välisolun (Leydigin solun) hyperplasian ja adenoomien esiintyvyyden lisääntyneen kaikilla annostasoilla. Systeeminen altistuminen pienintä annosta käytettäessä oli pienempi tai samansuuruinen kuin ihmisillä todettu altistus ( $AUC_{0-\infty}$ -arvon perusteella) ihmisille suositeltua annosta käytettäessä. Korkeinta tasoa, jolla vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), ei määritetty eikä vaikutus ollut annoksesta riippuvainen. Lääkkeeseen liittyvää tuumorien ilmaantuvuuden suurenemista ei todettu koiras- tai naarasrotilla missään muissa elimissä. Mekanismeja tutkittaessa havaittiin rotille ominainen vaikutusmekanismi, jolla katsotaan olevan hyvin pieni merkitys ihmisille.

Kun miglustaattia annettiin koiras- ja naaraspuolisille CD1-hiirille letkulla suun kautta 2 vuoden ajan annoksen ollessa 210, 420 ja 840/500 mg/kg/vrk (annosta pienennettiin puolen vuoden kuluttua), sekä koirailta että naarailta todettiin suurentunut paksusuolen inflammatoristen ja hyperplastisten muutosten ilmaantuvuus. Painon mukaisen (mg/kg/vrk) annostuksen perusteella ja ulosteisiin erittymisessä havaittujen erojen oikaisemisen jälkeen annokset vastasivat 8-, 16- ja 33-/19-kertaisesti ihmiselle suositeltua suurinta annosta (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa). Paksusuolen karsinoomaa esiintyi toisinaan kaikilla annoksilla, ja esiintyvyyden suureneminen oli suuria annoksia saaneessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevää. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei voida sulkea pois. Lääkkeeseen liittyvää tuumorien ilmaantuvuuden suurenemista ei todettu missään muussa elimessä.

Miglustaatti ei osoittanut minkäänlaista mutageenisuutta tai klastogeenisuutta tavanomaisissa genotoksisuustestisarjoissa.

Toistetuilla annoksilla rotilla tehdyt toksisuustutkimukset osoittivat kivesten siementiehyiden epiteeliin kohdistuvia vaikutuksia. Muissa tutkimuksissa todettiin muutoksia siittiöiden parametreissa (liikkuvuus ja morfologia), jotka ovat yhdenmukaisia havaitun hedelmällisyyden heikkenemisen suhteen. Nämä vaikutukset esiintyivät potilaiden altistukseen nähden samankaltaisella altistuksella, mutta ne olivat korjautuvia. Miglustaatti vaikutti alkion/sikiön eloonjäämiseen rotilla ja kaneilla. Lisäksi ilmoitettiin synnytyksen vaikeutumista, alkion kiinnittymisen jälkeisten kuolemien

lisääntymistä sekä kaneilla myös verisuonten epämuodostumien lisääntymistä. Nämä vaikutukset voivat liittyä osittain emoon kohdistuvaan toksisuuteen.

Naarasrotilla todettiin yksivuotisessa tutkimuksessa maidonerityksen muutoksia. Tämän vaikutuksen mekanismeja ei tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

natriumtärkkelysglykolaatti  
povidoni (K30)  
magnesiumstearaatti.

#### Kapselikuori

liivate  
titaanidioksidi (E171).

#### Painomuste

musta rautaoksidi (E172)  
sellakka.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Ulkopakkauksessa on neljä ACLAR-alumiinifolioläpipainoliuskaa, joissa jokaisessa on 21 kapselia. Pakkauksessa on yhteensä 84 kapselia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/02/238/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. marraskuuta 2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. marraskuuta 2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.emea.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Actelion Manufacturing GmbH  
Emil-Barell-Strasse 7  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksa

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KARTONKIULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zavesca 100 mg kapseli  
miglustaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 100 mg miglustaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kapseli, kova  
84 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/02/238/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Zavesca

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zavesca 100 mg kapseli

miglustaatti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Janssen-Cilag Int

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Zavesca 100 mg kapseli miglustaatti**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Zavesca on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zavescaa
3. Miten Zavescaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zavescan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Zavesca on ja mihin sitä käytetään**

Zavescan vaikuttava aine, miglustaatti, kuuluu ryhmään lääkkeitä, jotka vaikuttavat aineenvaihduntaan. Sitä käytetään kahden taudin hoitoon:

- **Zavescaa käytetään aikuisten lievän ja keskivaikean tyypin 1 Gaucher'n taudin hoitoon.**

Tyypin 1 Gaucher'n taudissa aine nimeltään glukosyyliceramidi ei poistu kehostasi. Sitä kertyy immuunijärjestelmän tiettyihin soluihin. Tästä voi seurata maksan ja pernan laajentumista, verimuutoksia ja luusairauksia.

Tyypin 1 Gaucher'n taudin tavallinen hoito on entsyymikorvaushoito. Zavescaa annetaan vain potilaille, joille entsyymikorvaushoito ei sovi.

- **Lisäksi Zavescaa käytetään aikuisten ja lasten Niemann-Pickin tyypin C tautiin liittyvien etenevien hermo-oireiden hoitoon.**

**Jos sairastat Niemann-Pickin tyypin C tautia, erilaiset rasvat, kuten glykosfingolipidit, kertyvät aivojen soluihin.** Tämä voi johtaa hermojen toiminnan häiriöihin, kuten silmien liikkeiden hidastumiseen sekä tasapainon, nielemisen ja muistin häiriöihin sekä kouristuskohtauksiin.

Zavesca toimii estämällä glukosyyliceramidisyntaasi-nimisen entsyymin toimintaa. Tämä entsyymi vastaa useimpien glykosfingolipidien tuotannon ensimmäisestä vaiheesta elimistössä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zavescaa**

**Älä käytä Zavescaa**

- jos olet allerginen miglustaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zavescaa

- jos sinulla on munuaissairaus.
- jos sinulla on maksasairaus.

Lääkärisi tekee sinulle seuraavat tutkimukset ennen Zavesca-hoidon aloittamista ja hoidon aikana:

- käsien ja jalkojen hermojen tutkimus
- B<sub>12</sub>-vitamiiniarvojen mittaaminen
- seuraa kasvuasi, jos olet lapsi tai nuori ja sairastat Niemann-Pickin tyypin C tautia
- seuraa veresi verihiutalepitoisuutta

Nämä tutkimukset tehdään siksi, että joillakin potilailla on esiintynyt Zavesca-hoidon aikana käsien ja jalkojen puutumista tai pistelyä tai painon laskua. Tutkimusten avulla lääkäri voi selvittää, johtuvatko nämä vaikutukset sairaudestasi, jostakin muusta tilasta vai ovatko ne Zavescan haittavaikutuksia (lisätietoja on kohdassa 4).

Jos sinulla on ripuli, lääkärisi voi pyytää sinua muuttamaan ruokavaliotasi siten, että saat vähemmän laktoosia ja muita hiilihydraatteja, kuten sakkaroosia (ruokosokeria eli tavallista sokeria) tai hän voi pyytää sinua ottamaan Zavescaa muulloin kuin aterian yhteydessä tai pienentämään annostasi väliaikaisesti. Joissakin tapauksissa lääkäri voi määrätä ripulilääkettä, kuten loperamidia. Jos ripuli ei parane näillä toimenpiteillä tai jos sinulla on muita vatsaoireita, ota yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi voi tällöin päättää tehdä lisätutkimuksia.

Miespotilaiden on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää Zavesca-hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille), joilla on tyypin 1 Gaucher'n tauti, sillä ei tiedetä, onko lääke tehokas näiden potilaiden hoidossa.

### **Muut lääkevalmisteet ja Zavesca**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Kerro lääkäriille, jos käytät jotakin imigluseraasia sisältävää lääkevalmistetta, joita käytetään toisinaan samanaikaisesti Zavescan kanssa. Ne saattavat vähentää Zavescan määrää elimistösi.

### **Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky**

Älä ota Zavescaa, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Lisätietoja saat lääkäriiltäsi. Käytä luotettavaa raskauden ehkäisyä Zavescan ottamisen aikana. Älä imetä Zavescan ottamisen aikana.

Miespotilaiden on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää Zavesca-hoidon ajan ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriiltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Zavesca voi aiheuttaa huimausta. Älä aja autoa tai käytä mitään työkaluja tai koneita, jos tunnet huimausta.

## **3. Miten Zavescaa otetaan**

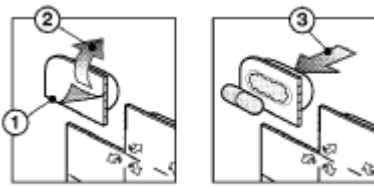
Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriiltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- **Tyyppin 1 Gaucher'n taudissa:** Tavanomainen annos aikuisille on yksi kapseli (100 mg) kolme kertaa vuorokaudessa (aamulla, iltapäivällä ja illalla). Tällöin suurin vuorokausiannos on kolme kapselia (300 mg).
- **Niemann-Pickin tyyppin C taudissa:** Aikuisille ja (yli 12-vuotiaille) nuorille tavallinen annos on kaksi kapselia (200 mg) kolme kertaa vuorokaudessa (aamulla, iltapäivällä ja illalla). Näin ollen vuorokautinen suurin kapselimäärä on kuusi (600 mg).

**Alle 12-vuotiaille** Niemann-Pickin tyyppin C tautia sairastaville lapsille lääkäri säätää annosta.

Jos sinulla on munuaisvika, voi aloitusannoksesi olla edellä mainittua pienempi. Lääkärisi voi pienentää annostasi, esim. yhteen kapseliin (100 mg) kerran tai pari kertaa vuorokaudessa, jos sinulla on ripulia ja käytät Zavescaa (ks. kohta 4). Lääkäri kertoo, kuinka kauan hoitoa jatketaan.

**Irrota seuraavasti:**



1. Irrota rei'itystä pitkin.
2. Irrota taustapaperi nuolten kohdalta.
3. Paina kapseli folion läpi.

Zavesca voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Niele kapseli kokonaisena vesilasillisen kanssa.

#### **Jos otat enemmän Zavescaa kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän kapseleita kuin lääkäri on määrännyt, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Zavescaa on käytetty kliinisissä tutkimuksissa annoksina, jotka ovat kymmenen kertaa suurempia kuin suositusannos: seurauksena oli valkoisten verisolujen määrän pieneneminen ja muita haittavaikutuksia, jotka olivat samankaltaisia kuin kohdassa 4 kuvatut vaikutukset.

#### **Jos unohdat ottaa Zavescaa**

Ota seuraava kapseli tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### **Jos lopetat Zavescan käytön**

Älä lopeta Zavesca-kapseleiden käyttöä kysymättä ensin lääkäriltäsi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### Vakavimmat haittavaikutukset:

**Joillakin potilailla on esiintynyt käsien ja jalkaterien pistelyä tai puutumista (yleinen vaikutus).**

Nämä oireet voivat johtua Zavescan aiheuttamista ääreishermoston vaurioista tai potilaan aiemmasta sairaudesta. Tilannetta arvioidaan muutamien testien avulla ennen Zavesca-hoitoa ja sen aikana (ks. kohta 2).

**Jos sinulla on näitä haittavaikutuksia, kysy neuvoa lääkäriltä mahdollisimman pian.**

**Jos sinulla on lievää vapinaa, yleensä käsien vapinaa, kysy neuvoa lääkäriltä** mahdollisimman pian. Usein vapina häviää ilman, että hoito joudutaan lopettamaan. Joissakin tapauksissa voi olla tarpeen pienentää annosta tai lopettaa Zavesca-hoito, jotta vapina loppuu.

**Hyvin yleisiä haittavaikutuksia** – voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä

Tavallisimmat haittavaikutukset ovat ripuli, ilmavaivat, vatsakivut, painon lasku ja heikentynyt ruokahalu.

**Jos painosi laskee**, kun aloitat Zavesca-hoidon, sinun ei tarvitse huolestua siitä. Painon lasku pysähtyy tavallisesti, kun hoitoa jatketaan.

**Yleisiä haittavaikutuksia** – voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä

Yleisiä haittavaikutuksia ovat päänsärky, huimaus, tuntoharhat (pistely tai puutuminen), koordinaation häiriöt, hypestesia (alentunut kosketustunto), ruoansulatushäiriöt (näristys), pahoinvointi, ummetus ja oksentelu, vatsan (mahan) turpoaminen tai vatsavaivat ja trombosytopenia (verihiutaleniukkuus). Neurologiset oireet ja verihiutaleniukkuus voivat myös johtua sairaudestasi.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat lihaskouristukset tai -heikkous, uupuminen, horkka ja sairauden tunne, masentuminen, univaikeudet, muistamattomuus ja heikentynyt sukupuoli- halukkuus.

Useimmilla potilailla yksi tai useampi näistä haittavaikutuksista esiintyy tavallisesti hoidon alussa tai ajoittain hoidon aikana. Vaikutukset ovat useimmiten lieviä ja häviävät melko nopeasti. Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa häiritseviä oireita, ota yhteyttä lääkäriisi. Hän voi pienentää Zavesca-annostustasi tai suositella muita lääkkeitä haittavaikutusten lieventämiseksi.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Zavescan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Zavesca sisältää**

**Vaikuttava aine** on miglustaatti (100 mg).

### **Muut aineet ovat:**

Natriumtärkkelysglykolaatti,  
Povidoni (K30),  
Magnesiumstearaatti.



Liivate,  
Titaanidioksidi (E 171).  
Musta rautaoksidi (E 172)  
Sellakka.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Kapselit ovat valkoisia ja niiden yläosassa on mustalla merkintä "OGT 918" ja alaosassa mustalla merkintä "100".

84 kapselin pakkaus, joka sisältää neljä 21 kapselin läpipainoliuksia.

### **Myyntiluvan haltija:**

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

### **Valmistaja:**

Actelion Manufacturing GmbH  
Emil-Barell-Strasse 7  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksa

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tél/Tel: +32-(0) 15 284 777

### **Lietuva**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +370 5 278 68 88

### **България**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Тел.: +359 2 489 94 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tél/Tel: +32-(0) 15 284 777

### **Česká republika**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +420-2 21 968 006

### **Magyarország**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +36-1-413-3270

### **Danmark**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tlf: +46-(0)8 544 982 50

### **Malta**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +356 2397 6000

### **Deutschland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +49-(0)761 45 64 0

### **Nederland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +31-(0)348 435950

**Eesti**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**España**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +34 93 366 43 99

**France**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tél: +33 (0)1 55 00 26 66

**Hrvatska**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +44 1494 567 444

**Ísland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Simi: +46-(0)8 544 982 50

**Italia**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +39 0542 64 87 40

**Κύπρος**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**Latvija**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +371 678 93561

**Norge**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tlf: +46-(0)8 544 982 50

**Österreich**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +43-(0)1 505 4527

**Polska**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +48 (22) 262 31 00

**Portugal**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: + 40 21 207 18 00

**Slovenija**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +386 1 401 18 00

**Slovenská republika**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +420 2 21 968 006

**Suomi/Finland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

**Sverige**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +46-(0)8 544 982 50

**United Kingdom**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 208 987 3333

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.