

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zavesca 100 mg kapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 100 mg miglustaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valged kapslid. Kapslikaanel on mustaga märgistus "OGT 918" ja kapslikehal "100".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Zavesca on näidustatud täiskasvanud patsientidele kerge kuni mõõduka I tüüpi Gaucher' tõve puhul suukaudseks manustamiseks. Zavesca't võib kasutada ainult patsientidel, kellele ensüümasendusravi ei sobi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Zavesca on näidustatud progresseeruvate neuroloogiliste nähtude raviks ja C-tüüpi Niemanni-Picki tõve raviks täiskasvanutele ja lastele (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab toimuma Gaucher' tõve või C-tüüpi Niemanni-Picki tõve kohta vajalikke teadmisi omava arsti järelevalvel.

#### Annustamine

#### Annustamine I tüüpi Gaucher' tõve korral.

##### *Täiskasvanud*

I tüüpi Gaucher' tõvega täiskasvanud patsientide jaoks on soovitatavaks algannuseks 100 mg kolm korda ööpäevas.

Diarröa tõttu võib osal patsientidest osutada vajalikuks annuse ajutine vähendamine 100 mg-ni üks või kaks korda ööpäevas.

##### *Lapsed*

Zavesca efektiivsus I tüüpi Gaucher' tõvega lastel ja noorukitel vanuses 0...17 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Annustamine C-tüüpi Niemanni-Picki tõve korral

##### *Täiskasvanud*

Soovituslik annus C-tüüpi Niemanni-Picki tõvega täiskasvanud patsientide raviks on 200 mg kolm korda ööpäevas.

### *Lapsed*

Soovituslik annus C-tüüpi Niemanni-Picki tõvega noorukite (12-aastased ja vanemad) raviks on 200 mg kolm korda ööpäevas.

Alla 12 aasta vanuste patsientide annust tuleb kohandada olenevalt kehapinnast, näiteks järgmiselt:

Keha pindala (m <sup>2</sup> )	Soovituslik annus
> 1,25	200 mg kolm korda ööpäevas
> 0,88...1,25	200 mg kaks korda ööpäevas
> 0,73...0,88	100 mg kolm korda ööpäevas
> 0,47...0,73	100 mg kaks korda ööpäevas
≤ 0,47	100 mg üks kord ööpäevas

Mõnel patsiendil on vaja kõhulahtisuse tõttu annust ajutiselt vähendada.

Zavesca ravi kasulikkust patsiendile tuleb regulaarselt hinnata (vt lõik 4.4).

Zavesca kasutamisega alla 4 aasta vanustel C-tüüpi Niemanni-Picki tõvega patsientidel on vähe kogemusi.

### Eriühmad

#### *Eakad*

Zavesca kasutamise kohta üle 70 aasta vanustel patsientidel kogemused puuduvad.

### Neerukahjustus

Farmakokineetilised andmed on näidanud neerukahjustusega patsientide suurenenud süsteemset ekspositsiooni miglustaadile. Korrigeeritud kreatiniini kliirensiga 50...70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> patsientidel tuleb ravi alustada I tüüpi Gaucher' tõve puhul annusest 100 mg kaks korda ööpäevas ja C-tüüpi Niemanni-Picki tõve puhul annusest 200 mg kaks korda ööpäevas (alla 12 aasta vanustel patsientidel kohandatuna keha pindala suhtes).

Korrigeeritud kreatiniini kliirensiga 30...50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> patsientidel tuleb ravimi manustamist alustada I tüüpi Gaucher' tõve puhul annusest 100 mg üks kord ööpäevas ja C-tüüpi Niemanni-Picki tõve puhul annusest 100 mg kaks korda ööpäevas (alla 12 aasta vanustel patsientidel kohandatuna keha pindala suhtes). Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele ravimi kasutamist ei soovitata (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### Maksakahjustus

Zavesca toimet maksakahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

### Manustamisviis

Zavesca't võib manustada koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise abiaine suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Treemor

Ligikaudu 37%-l kliinilistes uuringutes osalenud I tüüpi Gaucher' tõvega patsientidest ja 58%-l C-tüüpi Niemanni-Picki tõve kliinilises uuringus osalenud patsientidest on ilmnunud ravi käigus värinaid. Neid värinaid saab I tüüpi Gaucher' tõve puhul kirjeldada käte ülemäärase füsioloogilise

värinana. Värinad algavad tavaliselt ravi esimesel kuul ja enamasti kaovad 1 kuni 3 kuu möödumisel ravi algusest. Annuse vähendamine võib värina tavaliselt paari päevaga leevendada, kuid mõnikord osutub vajalikuks ka ravi katkestamine.

#### Seedetrakti häired

Muutusi seedimistegevuses, peamiselt kõhulahtisust, on täheldatud üle 80% patsientidest kas ravi alguses või vahelduvalt ravi jooksul (vt lõik 4.8). Tõenäoline tekkemehhanism on seedetraktis sooltes disahharidaaside, näiteks sahharraasi-isomaltasi inhibeerimine, mis põhjustab disahhariidide toidust imendumise vähenemist. Kliinilises praktikas on leitud, et miglustaadi toimed tekkivad seedetrakti nähud reageerivad individuaalsetele dieedimuutustele (näiteks sahharoosi, laktoosi ja teiste süsivesikute tarbimise vähendamisele), Zavesca võtmisele söögiaegade vahel ja/või kõhulahtisuse vastastele ravimitele nagu näiteks loperamiid. Mõnel patsiendil võib olla vaja annust ajutiselt vähendada. Patsiente, kellel on krooniline kõhulahtisus või muud püsivad seedetrakti nähud, mis ei reageeri loetletud meetmetele, tuleks uurida tavapärase kliinilise praktika kohaselt. Zavesca kasutust ei ole hinnatud tõsiste seedetrakti haigustega, sh põletikulise soolehaigusega patsientidel.

#### Toimed spermatogeneesile

Meessoost patsientidel soovitatakse Zavesca ravi ajal jätkata usaldusväärsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist. Uuringud rottidega on näidanud, et miglustaat mõjub ebasoodsalt spermatogeneesile ja sperma omadustele ning nõrgestab viljakust (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Täpsema teabe puudumiseni on meespatsientidel soovitatav katkestada enne viljastamiskatset Zavesca ravi ja kasutada seejärel veel kolme kuu jooksul usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

#### Erirühmad

Piiratud kogemuse tõttu tuleb neeru- ja maksakahjustusega patsientidele manustada Zavesca't ettevaatusega. Neerude funktsioneerimine ja miglustaadi kliirens on omavahel tihedalt seotud ja tõsise neerukahjustusega patsientidel on täheldatud märkimisväärselt suurenenud ekspositsiooni miglustaadile (vt lõik 5.2). Piiratud kliiniliste kogemuste tõttu ei saa praegu nendele patsientidele annustamissoovitusi anda. Raske neerukahjustusega (kreatiniinikliirens alla 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele Zavesca kasutamist ei soovitata.

#### I tüüpi Gaucher' tõbi

Kuigi I tüüpi Gaucher' tõvega varem ravimata patsientidel pole teostatud otseseid ensüümasendusravi (EAR) ja Zavesca mõju võrdlevaid uuringuid, puuduvad igasugused tõendid, mis näitaksid Zavesca EARist suuremat efektiivsust ja ohutust. EAR on I tüüpi Gaucher' tõve ravi vajavate patsientide standardravimeetod (vt lõik 5.1). Zavesca efektiivsust ja ohutust ei ole spetsiaalselt hinnatud patsientide puhul, kes põevad Gaucher' tõve rasket vormi.

Kuna I tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel esineb sageli B<sub>12</sub>-vitamiini puudust, tuleks B<sub>12</sub>-vitamiini taset regulaarselt jälgida.

Perifeerse neuropaatia juhte on täheldatud Zavesca ravi saavatel patsientidel, kellel esineb kaasuvaid häireid (nt B<sub>12</sub>-vitamiini puudus ja monoklonaalne gammopaatia), samuti neil, kellel kaasuvaid häireid ei esine. I tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel näib esinevat perifeerset neuropaatiat sagedamini kui elanikkonnal üldiselt. Kõikidel patsientidel tuleb teha algne ja korduvad neuroloogilised hindamised.

I tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel on soovitatav jälgida trombotsüütide arvu. I tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel, kes viidi üle ensüümasendusravilt Zavesca kasutamisele, täheldati trombotsüütide arvu kergelt vähenemist, mis veritsemisega ei seostunud.

#### C-tüüpi Niemann-Picki tõbi

Zavesca ravi kasulikkust C-tüüpi Niemann-Picki tõvega patsientide neuroloogiliste nähtude puhul tuleb regulaarselt hinnata, nt iga 6 kuu järel; ravi jätkamist tuleb uuesti hinnata pärast vähemalt 1-aastast ravi Zavesca'ga.

Mõnel Zavesca'ga ravitud C-tüüpi Niemann-Picki tõvega patsiendil täheldati trombotsüütide arvu kerget vähenemist, mis veritsemisega ei seostunud. Kliinilises uuringus osalenud patsientidest 40...50%-l oli trombotsüütide arv ravi algul alla normaalse taseme alampiiri. Neil patsientidel on soovitatav jälgida trombotsüütide arvu.

### Lapsed

Mõnel C-tüüpi Niemann-Picki tõvega pediaatrilisel patsiendil on esinenud kasvu aeglustumist miglustaadiga ravi algetapil, mil algse kehakaalu tõusu vähenemisega võib kaasneda või sellele järgneda pikkuse juurdekasvu aeglustumine. Ravi ajal Zavesca'ga tuleb jälgida pediaatriliste ja noorukieas patsientide kasvu; ravi jätkamiseks tuleb ravi kasulikkuse/riski tasakaalu individuaalselt uuesti hinnata.

### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Piiratud andmed viitavad sellele, et Zavesca ja imiglütseraasiga ensüümasendusravi koosmanustamine I tüüpi Gaucher' tõvega patsientidele võib vähendada miglustaadi biosaadavust (väikesemahulises paralleelsete rühmadega uuringus täheldati umbes 22%-list maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) langust ja 14%-list AUC vähenemist). Sellest uuringust ilmneb ka, et Zavesca'l puudub või on piiratud mõju imiglütseraasi farmakokineetikale.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Miglustaadi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, põhjustades muuhulgas ka düstookiat (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Miglustaat läbib platsentaarbarjääri ja seda ei tohiks kasutada raseduse ajal.

### Imetamine

Miglustaadi eritumise kohta rinnapiima andmed puuduvad. Zavesca't ei tohiks võtta rinnaga toitmise ajal.

### Fertiilsus

Uuringud rottidega on näidanud miglustaadi kahjulikku mõju sperma parameetritele (motiilsus ja morfoloogia), vähendades fertiilsust (vt lõigud 4.4 ja 5.3). Kuni edasiste andmete saamiseni on meespatsientidel soovitatav enne soovitud viljastamist katkestada Zavesca kasutamine ja kasutada pärast seda 3 kuu jooksul usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Fertiilses eas naised peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Meespatsiendid peavad kasutama Zavesca kasutamise ajal usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Zavesca ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravimi kõrvaltoimena on sageli nimetatud pearinglust ja pearinglust tundvad patsiendid ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed Zavesca kliinilistes uuringutes olid kõhulahtisus, puhitus, kõhuvalu, kehakaalu langus ja treemor (vt lõik 4.4). Kõige tõsisem Zavesca raviga seotud kõrvaltoime kliinilistes uuringutes oli perifeerne neuropaatia (vt lõik 4.4).

11 kliinilises uuringus keskmise kestusega 2,1 aastat kasutati erinevate näidustustega 247 patsiendi raviks Zavesca't annustes 50...200 mg kolm korda ööpäevas. Neist 132 patsiendil oli I tüüpi Gaucher' tõbi ja 40 patsiendil C-tüüpi Niemann-Picki tõbi. Kõrvaltoimed olid üldjuhul kerged või mõõdukad ja nende esinemissagedused olid erinevate näidustuste ja annuste puhul sarnased.

### Kõrvaltoimete tabel

Järgnevas tabelis on toodud kliinilistes uuringutes ja spontaansetes teadetes esinenud kõrvaltoimed, mida esines >1%-l patsientidest, organsüsteemide ja esinemissageduse (väga sage:  $\geq 1/10$ , sage  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , aeg-ajalt:  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ , harv:  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ , väga harv:  $< 1/10\ 000$ ) alusel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	
Sage	Trombotsütopeenia
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>	
Väga sage	Kaalulangus, söögiisu langus
<u>Psühhiaatrilised häired</u>	
Sage	Depressioon, unetus, libiido vähenemine
<u>Närvisüsteemi häired</u>	
Väga sage	Värin
Sage	Perifeerne neuropaatia, ataksia, amneesia, paresteesia, hüpesteesia, peavalu, pearinglus
<u>Seedetrakti häired</u>	
Väga sage	Kõhulahtisus, flatulents, kõhuvalu
Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhu paisumine/ebamugavustunne, kõhukinnisus, düspepsia
<u>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</u>	
Sage	Lihasspasmid, lihasnõrkus
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	
Sage	Väsimus, asteenia, külmavärinad ja halb enesetunne
<u>Uuringud</u>	
Sage	Närvijuhteteede uuringute häired

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kaalulangust esines 55% patsientidest. Kõige sagedamini täheldati kaalulangust 6 kuni 12 kuu möödudes.

Zavesca efektiivsus on uuritud näidustuste puhul, mille korral teatavad kõrvalnähtudena teatud nähud, näiteks neuroloogilised ja neuropsühholoogilised sümptomid ja nähud, kognitiivne funktsioonihäire ja trombotsütopeenia, võivad tuleneda ka patsiendi olemasolevatest haigustest.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid

Ägeda üleannustamise sümptomeid pole tuvastatud. Zavesca't on HIV-nakkusega patsientidele kliiniliste uuringute käigus annustatud kuni 3000 mg ööpäevas kuni kuue kuu jooksul. Ilmnenud kõrvaltoimed hõlmasid granulotsütopeeniat, pearinglust ja paresteesiat. Leukopeeniat ja neutropeeniat täheldati ka sarnasel patsientide rühmal, kelle ööpäevaseks annuseks oli 800 mg või rohkem.

#### Ravi

Üleannustamise korral on soovitatav üldine toetav ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX06

#### I tüüpi Gaucher' tõbi

Gaucher' tõbi on pärilik glükosüülseramiidi lagundamisvaegusest tingitud ainevahetuse häire, mis väljendub glükosüülseramiidi lüsoomaalses ladestumises ja laialdastes haigusnähtudes. Miglustaat pärssib glükosüülseramiidi süntaasi, mis vastutab esimese sammu eest enamiku glükolipiidide sünteesis. *In vitro* pärssis miglustaat glükosüülseramiidi sünteesi IC<sub>50</sub> tasemel 20...37 µM. Peale selle on *in vitro* katseliselt tõestatud selle pärssivat toimet mittelüsoomaalsele glükosüülseramidaasile. Glükosüülseramidaasi inhibitsiooni mehhanism toimibki Gaucher' tõve ravis substraadi vähendamise põhimõttel.

Määravaima tähtsusega Zavesca uuringud sooritati patsientidega, kellel ei olnud võimalik ensüümasendusravi teostada või kes seda ei soovinud. Ensüümasendusravi vältimise põhjuste hulgas oli suur intravenoosse infusiooni koormus või raskused veenitee loomisel. Sellesse 12 kuud väldanud mittevõrdlevasse uuringusse kaasati 28 kerge või mõõduka I tüüpi Gaucher' tõvega patsienti ning 22 patsienti osales uuringu lõpuni. 12 kuu pärast võis täheldada maksa kogumahu vähenemist keskmiselt 12,1% ulatuses ja põrna kogumahu vähenemist keskmiselt 19,0% ulatuses. Täheldati ka hemoglobiini kontsentratsiooni tõusu keskmiselt 0,26 g/dl ning vereliistakute hulga tõusu keskmiselt  $8,29 \times 10^9/l$  ulatuses. 18 patsienti jätkasid Zavesca'ga ravi valikulise laiendatud raviprotokollis raames. 13 patsiendil hinnati ravi kliinilist tulemust 24 ja 36 kuu möödudes. Pärast 3-aastast katkematut Zavesca ravi oli maksa ja põrna maht vähenenud keskmiselt vastavalt 17,5 ja 29,6 protsenti. Vereliistakute hulk tõusis keskmiselt  $22,2 \times 10^9/l$  võrra ja hemoglobiini kontsentratsioon keskmiselt 0,95 g/dl võrra.

Teise avatud kontrollitud uuringu raames jaotati 36 patsienti (kes olid saanud ensüümasendusravi vähemalt 2 aasta jooksul) juhusliku valiku alusel kolme ravigrupi: imiglütseraasi jätkuravi, kombinatsioonravi imiglütseraasi ja Zavesca'ga või ümberlülitumine Zavesca'le. Uuring koosnes 6-kuulisest randomiseeritud võrdlusperioodist, mille 18-kuulise pikendusperioodi jooksul kasutati kõikidel patsientidel Zavesca't ainsa ravimina. Zavesca'le üle läinud patsientidel jäid esimese 6 kuu jooksul maksa ja põrna kogumaht ning hemoglobiinitase muutumatuks. Osal patsientidest täheldati ka

vereliistakute arvu vähenemist ja chitotriosidaasi aktiivsuse suurenemist, mis viitab sellele, et ainuüksi Zavesca ravi ei pruugi kõigi patsientide puhul haigust kontrolli all hoida. Pikendusperioodil jätkas ravi 29 patsienti. Võrreldes 6 kuu järel tehtud mõõtmistega, jäi kontroll haiguse üle samaks ka pärast Zavesca 18- ja 24-kuulist kasutamist ainsa ravimina (vastavalt 20 ja 6 patsienti). Pärast üleminekut Zavesca kasutamisele ainsa ravimina ei hakanud ühelgi patsiendil I tüüpi Gaucher' tõbi kiiresti süvenema.

Kahes eelpool kirjeldatud uuringus kasutati ööpäevase annusena 300 mg Zavesca't, mis jaotati kolme võrdsesse ossa. 18 patsiendiga viidi läbi ka täiendav monoterapia uuring, kus ööpäevaseks annuseks oli 150 mg. Tulemused viitavad 300-milligrammise ööpäevase annusega võrreldes alanenud efektiivsusele.

Kaheaastasesse avatud mittevõrdlevasse uuringusse värvati I tüüpi Gaucher' tõvega 42 patsienti, kes olid saanud ensüümasendusravi vähemalt 3 aastat ja kes vastasid vähemalt 2 aasta jooksul stabiilsena püsinud haiguse kriteeriumitele. Patsiendid viidi üle monoterapiale miglustaadiga 100 mg kolm korda ööpäevas. Maksa maht (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja) jäi ravieelselt tasemelt kuni ravi lõpuni muutumatuks. Kuuel patsiendil katkestati miglustaatravi haiguse võimaliku süvenemise tõttu, nagu uuringus määratletud. 13 patsienti katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu. Võrreldes ravieelse tasemega täheldati ravi lõpuks hemoglobiinitaseme  $[-0,95 \text{ g/dl}$  (95% usaldusvahemik:  $-1,38; -0,53$ )] ja trombotsüütide arvu  $[-44,1 \times 10^9/l$  (95% usaldusvahemik:  $-57,6; -30,7$ )] vähest keskmist vähenemist. 21 patsienti said miglustaatravi 24 kuud. Neist 18 patsiendil olid maksa ja põrna mahu, hemoglobiinitaseme ja trombotsüütide arvu ravieelsed tasemed kehtestatud ravieesmärkide piires ja 16 patsiendil jäid 24 kuu möödudes kõik need näitajad kehtestatud ravieesmärkide piiresse.

I tüüpi Gaucher' tõve avaldumist luudes hinnati 3 avatud kliinilises uuringus patsientidega, keda raviti miglustaadiga 100 mg kolm korda ööpäevas kuni 2 aasta jooksul ( $n = 72$ ). Kontrollrühmata saadud andmete koondanalüüsis suurenesid luu mineraalse tiheduse Z-skoor lülisamba nimmepiirkonnas ja reieluu kaela piirkonnas ravi algusega võrreldes rohkem kui 0,1 ühiku võrra 27 (57%) ja 28 (65%) patsiendil, kellel mõõdeti luutihedust kesteuuringuna. Ravi ajal ei esinenud luukriisi ega avaskulaarse nekroosi nähte ega murde.

### C-tüüpi Niemann-Picki tõbi

C-tüüpi Niemann-Picki tõbi on väga harvaesinev, alati progresseeruv ja surmaga lõppev neurodegeneratiivne häire, millele on iseloomulik lipiidide rakusisese liikumise halvenemine. Neuroloogilisi nähte loetakse sekundaarseteks glükosfingolipiidide ebanormaalsele akumulatsioonile neuronites ja gliiarakkudes.

Andmed Zavesca efektiivsuse ja ohutuse kohta kasutamisel C-tüüpi Niemann-Picki tõve raviks pärinevad perspektiivsest avatud kliinilisest uuringust ja retrospektiivsest küsitlusest. Kliinilises uuringus osales 29 täiskasvanud ja noorukieas patsienti 12-kuulisel kontrollperioodil, millele järgnes jätkuravi keskmise üldkestusega 3,9 aastat ja kuni 5,6 aastat. Peale selle võeti kontrollita uuringusse 12 pediatrilist patsienti keskmise üldkestusega 3,1 aastat ja kuni 4,4 aastat. Uuringusse võetud 41 patsiendist 14 said ravi Zavesca'ga üle 3 aasta. Küsitlus hõlmas 66 patsienti, keda raviti Zavesca'ga väljaspool kliinilist uuringut keskmiselt 1,5 aastat. Mõlemas andmekogumis oli pediatrilisi, noorukieas ja täiskasvanud patsiente vanuses 1 kuni 43 aastat. Zavesca tavaline annus täiskasvanud patsientidel oli 200 mg kolm korda ööpäevas, mida pediatrilistel patsientidel kohandati olenevalt keha pindalast.

Andmed näitavad kokkuvõttes, et ravi Zavesca'ga võib vähendada C-tüüpi Niemann-Picki tõvega patsientidel kliiniliselt asjakohaste neuroloogiliste sümptomite progresseerumist.

Zavesca ravi kasulikkust C-tüüpi Niemann-Picki tõvega patsientide neuroloogiliste nähtude suhtes tuleb regulaarselt hinnata, nt iga 6 kuu järel; ravi jätkamist tuleb uuesti hinnata vähemalt pärast 1-aastast ravi Zavesca'ga (vt lõik 4.4).



## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Miglustaadi farmakokineetilisi omadusi hinnati tervetel uuringus osalejatel, väikesel arvil I tüüpi Gaucher' tõvega, Fabry tõvega, HIV-nakkusega patsientidel ning C-tüüpi Niemanni-Picki tõvega või III tüüpi Gaucher' tõvega täiskasvanutel, noorukitel ja lastel.

Miglustaadi kineetika tundub olevat lineaarses suhtes annusega ja ajast sõltumatu. Tervetel uuringus osalejatel imendub miglustaat kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 2 tunni möödudes manustamisest. Absoluutset biosaadavust pole määratletud. Toidu samaaegsel manustamisel väheneb imendumise kiirus ( $C_{max}$  langes 36% võrra ja  $t_{max}$  saavutati 2-tunnise viivitusega), kuid sellel puudub statistiliselt oluline mõju miglustaadi imendumisulatusetele (AUC tase väheneb 14% võrra).

Miglustaadi jaotusruumala on 83 l. Miglustaat ei seondu plasmavalkudega. Miglustaat eritub põhiliselt renaalselt, uriiniga eritub muutumatul kujul 70...80% annusest. Näiv suukaudne kliirens (CL/F) on  $230 \pm 39$  ml/min. Keskmine poolväärtusaeg on 6...7 h.

Pärast ühekordse annuse 100 mg  $^{14}C$ -miglustaadi manustamist tervetele vabatahtlikele väljus 83% radioaktiivsusest uriiniga ja 12% roojaga. Uriinis ja roojas määrati kindlaks mitu metaboliiti. Uriinis esines metaboliitidest kõige rohkem miglustaatglükuroniidi, mis moodustas 5% annusest. Radioaktiivsuse lõplik poolväärtusaeg plasmas oli 150 tundi, mis viitas ühe või mitme väga pika poolväärtusajaga metaboliidi olemasolule. Selle põhjuseks olevat metaboliiti ei ole kindlaks määratud, kuid see võib akumuliseeruda ja ületada miglustaadi püsikontsentratsioone.

Miglustaadi farmakokineetika on I tüüpi Gaucher' tõvega täiskasvanud patsientidel ja C-tüüpi Niemanni-Picki tõvega patsientidel sarnane võrreldes tervete uuringus osalejatega.

### Lapsed

Farmakokineetilised andmed saadi III tüüpi Gaucher' tõvega 3...15-aastaste pediaatriliste patsientide kohta ja C-tüüpi Niemanni-Picki tõvega 5...16-aastaste patsientide kohta. Lastel saadi annustega 200 mg kolm korda ööpäevas, kohandatuna keha pindala suhtes,  $C_{max}$  ja  $AUC_T$  väärtused, mis olid ligikaudu kaks korda suuremad kui 100 mg annuse kasutamisel kolm korda ööpäevas I tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel, mis vastab miglustaadi annuse suhtes lineaarsele farmakokineetikale. Kuuel III tüüpi Gaucher' tõvega patsiendil oli miglustaadi püsikontsentratsioon pea- ja seljaajuvedelikus 31,4...67,2% plasmakontsentratsioonist.

Fabry tõve ja neerukahjustusega patsientidelt saadud vähesed andmed on näidanud, et CL/F väheneb neerude funktsioneerimise vähenedes. Ehkki kerge ja mõõduka neerukahjustusega uuritavate arv oli väga väike, viitavad andmed kerge ja mõõduka kahjustuse puhul vastavalt umbes 40%-lisele ja 60%-lisele oraalsete kliirensi kiiruse langusele (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustuse kohta piirduvad andmed kahe patsiendiga, kelle kreatiniini kliirens jäi vahemikku 18...29 ml/min. Seetõttu ei saa neid andmeid laiendada sellest tasemest allapoole jäävatele vahemikele. Need andmed vihjavad raske neerukahjustusega patsientide puhul suukaudse kliirensi langusele vähemalt 70% võrra.

Saadaolevatele andmetele tuginedes ei saa väita oluliste seoste ega trendide olemasolu miglustaadi farmakokineetiliste parameetrite ja demograafiliste näitajate (vanus, kehamassiindeks, sugu või rass) vahel.

Farmakokineetilised andmed puuduvad nii maksakahjustusega patsientide kui ka eakate (> 70-aastased) kohta.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõigi liikide puhul oli sagedaseimaks kõrvaltoimeks kaalu alanemine ja kõhulahtisus, suuremate annuste puhul ka seedetrakti limaskestast kahjustused (erosioon ja haavandid). Lisaks sellele tuvastati loomkatsetes kliiniliste annustega sarnaste või neist mõõdukalt suuremate annuste puhul järgmised

toimed: muutused lümfoidorganites kõigil testitud liikidel ning muutused transaminaaside aktiivsuses, kilpnäärme ja kõhunäärme vakuoliseerumine, katarakt, nefropaatia ja müokardiaalsed muutused rottidel. Neid leide peeti sekundaarseteks üldise nõrgestava mõju taustal.

Kui isastele ja emastele Sprague-Dawley rottidele manustati miglustaati otse makku kahe aasta jooksul annustes 30, 60 ja 180 mg/kg/päevas, sagesid isastel rottidel kõikide annuste juures testiste interstitsiaalsete (Leydig'i) rakkude hüperplaasia ja adenoomid. Süsteemne ekspositsioon madalaima annuse puhul oli võrreldav inimesel soovitatavate annuste puhul saavutatava tasemega ( $AUC_{0-\infty}$  alusel) või sellest väiksem. Täheldatava toimetaset (*No Observed Effect Level*; NOEL) ei õnnestunud määrata ja toime ei olnud annusest sõltuv. Teiste ravimiga seotud kasvajate sagedust emastel ega isastel rottidel üheski teises organis ei leitud. Toimemehhanismi selgitavad uuringud näitasid rottidele spetsiifilist mehhanismi, mida peetakse inimese puhul väheoluliseks.

Miglustaadi otse makku manustamisel isastele ja emastele CD1 hiirtele kahe aasta jooksul annustes 210, 420 ja 840/500 mg/kg/päevas (viimase puhul vähendati annust pärast pooleaastast manustamist) ilmses annusest sõltuv suurenenud jämesoole põletikuliste muutuste (isoleeritult või koos fokaalse hüperplaasia, adenoomide ja adenokartsinoomidega) sagedus mõlemast soost loomadel. Need annused ületavad suurimat inimesele soovitatavat annust (200 mg kolm korda ööpäevas) vastavalt 8, 16 ja 33/19 korda (mg/kg/ööpäevas põhjal ja korrigeerituna roojaga eritumise erinevuse suhtes). Kõigi annuste puhul täheldati mõnedel juhtudel jämesoole kasvajate teket, kusjuures suure annuse grupis oli kasvajate esinemissageduse suurenemine statistiliselt oluline. Nende leidude olulisust inimeste ravi kontekstis ei saa välistada. Ravimiga seotud kasvajate sagedus ei suurenenud ühegi teise organi puhul.

Genotoksilisuse testide standardkomplektiga ei tuvastatud miglustaadil mutageenset ega klastogeenset toimet.

Kroonilise toksilisuse uuringud rottidega tõestasid mõju testiste seminaalsele epiteelile. Muud uuringud on näidanud viljakuse alanemist kooskõlas muutustega sperma omadustes (liikuvuses ja morfoloogias). Need toimed avaldusid patsientidega sarnaste annuste puhul, kuid olid mõõduvad. Miglustaati mõjutas rottidel ja küülikutel embrüo/loote elulemust. Samuti on teatatud düstookia juhtudest ning küülikutel ka sagedamini implandatsioonijärgsetest embrüo kaost ja veresoonkonna anomaaliast. Need toimed võivad osaliselt olla seotud emasorganismi toksilisuse määraga.

Ühe aasta väldanud uuringu käigus täheldati emastel rottidel muutusi laktatsioonil. Selle toimemehhanism on teadmata.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu

naatriumglükolaattärklis,  
povidoon (K30),  
magneesiumstearaat.

#### Kapsli kest

želatiin,  
titaandioksiid (E171).

#### Trükitint

must raudoksiid (E172)  
šellak.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ühes karbis on 4 ACLAR/Al blisterpakendit, millest igaüks sisaldab 21 kapslit. Kokku on igas karbis seega 84 kapslit.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/02/238/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. november 2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. detsember 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Actelion Manufacturing GmbH

Emil-Barell-Strasse 7

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksamaa

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zavesca 100 mg kapslid

Miglustaat

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kapsel sisaldab 100 mg miglustaati

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

84 kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**



**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/02/238/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zavesca

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zavesca 100 mg kapslid

Miglustaat

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Janssen-Cilag Int

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Zavesca 100 mg kapslid

Miglustaat

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zavesca ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zavesca võtmist
3. Kuidas Zavesca't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zavesca't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### 1. Mis ravim on Zavesca ja milleks seda kasutatakse

Zavesca sisaldab toimeainena miglustaati, mis kuulub ainevahetust mõjutavate ravimite rühma. Seda kasutatakse kahe haiguse raviks:

- **Zavesca't kasutatakse kerge kuni mõõduka I tüüpi Gaucher' tõve raviks täiskasvanutel**

I tüüpi Gaucher' tõve puhul ei eemaldata teie organismist glükosüülteramiidi, mis hakkab ladestuma keha immuunsüsteemi teatud rakkudesse. See võib põhjustada maksa ja põrna suurenemist, muutusi veres ja luuhaigust.

I tüüpi Gaucher' tõve tavapärane raviviis on ensüümasendusravi. Zavesca't kasutatakse vaid juhul, kui ensüümasendusravi on patsiendile vastunäidustatud.

- **Zavesca't kasutatakse ka progresseeruvate neuroloogiliste sümptomite raviks C-tüüpi Niemanni-Picki tõve puhul täiskasvanutel ja lastel.**

Kui teil on C-tüüpi Niemanni-Picki tõbi, koguneb teie ajurakkudesse rasvu, nt glükosfingolipiide. See võib põhjustada häireid neuroloogilistes funktsioonides, nt silmade aeglastes liigutustes, tasakaalus, neelamises ja mälus, samuti krampe.

Zavesca toime seisneb ensüümi glükosüülteramiidsüntaasi pärssimises, mis on enamiku glükosfingolipiidide sünteesi esimene aste.

### 2. Mida on vaja teada enne Zavesca võtmist

#### Zavesca't ei tohi võtta

- kui olete miglustaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zavesca võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on mõni neeruhaigus;
- kui teil on mõni maksahaigus.

Enne Zavesca ravi algust ja ravi ajal teostab arst:

- käte ja jalgade närvide kontrolli;
- vitamiini B<sub>12</sub> taseme mõõtmise;
- kasvu jälgimist, kui olete C-tüüpi Niemann-Picki tõvega laps või nooruk;
- vere trombotsüütide arvu jälgimist.

Need testid on vajalikud, kuna osal patsientidel on Zavesca võtmise ajal esinenud käte ja jalgade kipitamist ja tuimust või kehakaalu langust. Testide abil saab arst otsustada, kas neid nähte põhjustavad teie haigus või muud olemasolevad tingimused või Zavesca kõrvalmõjud (täiendavaid üksikasju vt lõik 4).

Kui teil on kõhulahtisus, võib arst paluda teil muuta oma dieeti, et vähendada laktoosi ja süsivesikute, näiteks sahharoosi (roosuhkur) tarbimist, või mitte võtta Zavesca't koos toiduga või ajutiselt Zavesca annust vähendada. Mõnel juhul võib arst määrata kõhulahtisuse vastast ravimit loperamiidi. Pidage arstiga nõu, kui kõhulahtisus ei reageeri nendele meetmetele või kui teil on teisi kõhuvaevusi. Sellisel juhul võib arst otsustada teha edasisi uuringuid.

Meespatsiendid peaksid ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast Zavesca ravi lõppemist kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

### **Lapsed ja noorukid**

Ärge andke seda ravimit 1. tüüpi Gaucher' tõvega lastele ega noorukitele (vanuses kuni 18 aastat), sest selle toime selle haiguse puhul ei ole teada.

### **Muud ravimid ja Zavesca**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile, kui te võtate imiglütseraasi sisaldavaid ravimeid, mida kasutatakse mõnikord samal ajal Zavesca'ga. Need võivad Zavesca taset teie kehas vähendada.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Zavesca't ei tohi võtta, kui olete rase või plaanite rasestuda. Lisateavet saate oma arstilt. Zavesca võtmisel peate kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Zavesca võtmisel pole imetamine lubatud.

Meespatsiendid peavad kasutama ravi ajal Zavesca'ga ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist usaldusväärseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Zavesca võib põhjustada pearinglust. Kui tunnete pearinglust, ei tohi te istuda autorooli ega töötada ühegi masinaga.

### **Zavesca sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Zavesca't võtta**

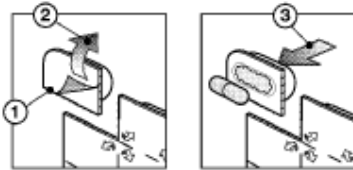
Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- **I tüüpi Gaucher' tõve puhul:** täiskasvanute tavaline annus on üks kapsel (100 mg) kolm korda ööpäevas (hommik, lõuna, õhtu). Seega on ööpäevaseks suurimaks annuseks kolm kapslit (300 mg).
- **C-tüüpi Niemann-Picki tõve puhul:** täiskasvanute ja noorukite (12-aastased või vanemad) tavaline annus on kaks kapslit (200 mg) kolm korda ööpäevas (hommik, lõuna, õhtu). Seega on ööpäevaseks suurimaks annuseks kuus kapslit (600 mg).

Alla 12 aasta vanustel lastel kohandab arst annust C-tüüpi Niemann-Picki tõve korral.

Kui teil on probleeme neerudega, võidakse teile määrata väiksem algannus. Kui kannatate Zavesca võtmise ajal kõhulahtisuse käes (vt lõik 4), võib teie arst vähendada annust, näiteks ühe kapslini (100 mg) üks või kaks korda ööpäevas. Teie arst annab teile teavet ravikuuri kestuse kohta.

**Kapsli eemaldamiseks tehke järgmist:**



1. Rebige murdekohtadest
2. Tõmmake paber ära noolega näidatud suunas
3. Pressige kapsel läbi fooliumi

Zavesca't võib võtta koos toiduga või söömata. Neelake alla terved kapslid koos klaasitäie veega.

**Kui te võtate Zavesca't rohkem, kui ette nähtud**

Kui võtate rohkem kapsleid kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti poole. Zavesca't on kliinilistes uuringutes annustatud kümnekordsete soovitatavate annustena: see põhjustas valgete vereliblede hulga vähenemist ja muid kõrvaltoimeid, mis sarnanesid lõigus 4 kirjeldatud kõrvaltoimetega.

**Kui te unustate Zavesca't võtta**

Võtke järgmine kapsel tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

**Kui te lõpetate Zavesca võtmise**

Ärge katkestage Zavesca võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed

**Mõnedel patsientidel on täheldatud käte ja jalgade kipitust või tuimust (esines sageli).** Need võivad olla Zavesca kõrvaltoimetest tuleneva perifeerse neuropaatia nähud või olla põhjustatud olemasolevatest seisunditest. Arst teeb selle hindamiseks enne ravi Zavesca'ga ja selle ajal mõningaid analüüse (vt lõik 2).

**Nimetatud kõrvaltoimete ilmnemisel teatage neist nii pea kui võimalik arstile.**

**Kui esineb kergeid värinaid**, tavaliselt **kätevärinat**, **teatage sellest** võimalikult varakult **oma arstile**. Värinad kaovad sageli ise, ilma et oleks vaja ravi katkestada. Mõnikord peab arst värinate peatamiseks annust vähendama või Zavesca ravi katkestama.

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest)

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on kõhulahtisus, kõhupuhitus (gaasid), kõhuvalu, kehakaalu langus ja isu vähenemine.

Ärge muretsege, **kui teie kaal mõnevõrra langeb** Zavesca ravi alguses. Ravi jätkudes kehakaalu langus tavaliselt peatub.

**Sage** (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest)

Ravi sagedased kõrvaltoimed on peavalu, pearinglus, paresteesia (kipitus või tuimus), koordinatsioonihäired, hüpesteesia (puuetundlikkuse vähenemine), düspepsia (kõrvetised), iiveldus, kõhukinnisus ja oksendamine, kõhu turse või ebamugavustunne ja trombotsütoopenia (vereliistakute taseme vähenemine). Neuroloogilised sümptomid ja trombotsütoopenia võivad olla põhjustatud ka olemasolevast haigusest.

Muud võimalikud kõrvaltoimed on lihasspasmid või -nõrkus, väsimus, külmavärinad ja halb enesetunne, depressioon, unehäired, unustamine ja libiido vähenemine.

Enamikul patsientidest ilmneb üks või mitu kõrvaltoimet tavaliselt ravi alguses või vahelduvate intervallidega ravi kestel. Enamik juhtudest on kergeloomulised ja mööduvad õige pea. Kõrvaltoimete korral, mis tekitavad probleeme, konsulteerige oma arstiga. Ta võib Zavesca annust vähendada või soovitada kõrvaltoimete ärahoidmiseks kasutada muid ravimeid.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

**Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga.** Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Zavesca't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Zavesca sisaldab**

**Toimeaine** on miglustaat 100 mg.

### **Teised koostisosad on:**

naatriumglükolaattärklis  
povidoon (K30)  
magneesiumstearaat  
želatiin  
titaandioksiid (E171)

must raudoksiid (E172)  
šellak

### **Kuidas Zavesca välja näeb ja pakendi sisu**

Zavesca on valge 100 mg kapsel, mille katile on mustaga trükitud “OGT 918” ja kehale on mustaga trükitud “100”.

Karp sisaldab 4 blisterlehte, millest igaüks sisaldab 21 kapslit, kokku 84 kapslit.

### **Müügiloa hoidja:**

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

### **Tootja:**

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **België/Belgique/Belgien**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### **Lietuva**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

### **България**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### **Česká republika**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +420 227 012 227

### **Magyarország**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

### **Danmark**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

### **Malta**

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

### **Deutschland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

### **Nederland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com



**Eesti**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Τηλ: +357 22 207 700

**Norge**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International  
NV  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.