

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zavesca 100 mg kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadržava 100 mg miglustata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Bijele kapsule s "OGT 918" otisnutim crnom bojom na kapici i "100" otisnutim crnom bojom na tijelu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zavesca je indicirana za peroralno liječenje odraslih bolesnika s blagom do umjerenom Gaucherovom bolesti tip 1. Zavesca se smije koristiti samo u liječenju bolesnika kod kojih enzimska nadomjesna terapija nije prikladna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Zavesca je indicirana za liječenje progresivne neurološke manifestacije u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju voditi liječnici s odgovarajućim iskustvom u liječenju Gaucherove bolesti ili Niemann-Pickove bolesti tipa C.

Doziranje

Doziranje kod Gaucherove bolesti tipa 1

Odrasli

Preporučena početna doza za liječenje odraslih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 je 100 mg triput dnevno.

Kod nekih će bolesnika možda biti potrebno privremeno smanjenje doze na 100 mg jednom ili dvaput dnevno, zbog proljeva.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost Zavesce kod djece i adolescenata u dobi 0 do 17 godina s Gaucherovom bolesti tipa 1 nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Doziranje kod Niemann-Pickove bolesti tipa C

Odrasli

Preporučena doza za liječenje odraslih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C je 200 mg triput dnevno.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza za liječenje adolescentnih bolesnika (12 godina i starijih) s Niemann-Pickovom bolesti tipa C je 200 mg triput dnevno.

Doziranje u bolesnika mlađih od 12 treba prilagoditi ovisno o veličini površine tijela kako je niže prikazano:

Površina tijela (m ²)	Preporučena doza
> 1,25	200 mg triput dnevno
> 0,88 - 1,25	200 mg dvaput dnevno
> 0,73 - 0,88	100 mg triput dnevno
> 0,47 - 0,73	100 mg dvaput dnevno
≤ 0,47	100 mg jednom dnevno

Kod nekih će bolesnika možda biti potrebno privremeno smanjenje doze zbog proljeva.

Potrebno je redovito procjenjivati korist za bolesnika od liječenja Zavescom (vidjeti dio 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo u primjeni Zavesce kod bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C, mlađih od 4 godine.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nema iskustava s primjenom Zavesce u bolesnika starijih od 70 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički podatci ukazuju na povećanu sistemsku izloženost miglustatu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Kod bolesnika s prilagođenim klirensom kreatinina od 50–70 ml/min/1,73 m², primjenu treba početi s dozom od 100 mg dvaput dnevno u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, te dozom od 200 mg dvaput dnevno (prilagođeno površini tijela u bolesnika mlađih od 12 godina) u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C.

Kod bolesnika s prilagođenim klirensom kreatinina od 30–50 ml/min/1,73 m², primjenu treba početi s dozom od 100 mg jednom dnevno u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, te dozom od 100 mg dvaput dnevno (prilagođeno površini tijela u bolesnika mlađih od 12 godina) u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C. Primjena kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²) se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Zavesca nije procjenjivana kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Način primjene

Zavesca se može uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tremor

Približno 37% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod Gaucherove bolesti tipa 1 i 58% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod Niemann-Pickove bolesti tipa C izvijestilo je o tremoru tijekom liječenja. Kod Gaucherove bolesti tipa 1, ti su tremori opisani kao pretjerani fiziološki tremor ruku. Tremor obično počinje

u prvom mjesecu, a u mnogo slučajeva prestaje tijekom liječenja između 1. i 3. mjeseca. Smanjenje doze može umanjiti tremor, obično u nekoliko dana, ali ponekad može biti potrebno prekinuti liječenje.

Gastrointestinalni poremećaji

Kod više od 80% bolesnika primijećeni su gastrointestinalni poremećaji, uglavnom proljev, bilo u početku liječenja ili na mahove tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8). Mehanizam je najvjerojatnije inhibicija intestinalnih disaharidaza kao što je sukraza-izomaltaza u probavnom traktu, što dovodi do smanjene apsorpcije disaharida iz hrane. U kliničkoj praksi, primijećene su gastrointestinalne pojave potaknute miglustatom, kao odgovor na individualiziranu prilagodbu prehrane (na primjer smanjeno uzimanje saharoze, laktoze i drugih ugljikohidrata), uzimanje Zavesce između obroka, i/ili na lijekove protiv proljeva poput loperamida. Kod nekih će bolesnika možda biti potrebno privremeno smanjenje doze. Bolesnike s kroničnim proljevom ili drugim perzistirajućim gastrointestinalnim pojavama koji ne reagiraju na te intervencije treba pregledati u skladu s kliničkom praksom. Zavesca nije procjenjivana kod bolesnika s težom gastrointestinalnom bolesti u anamnezi, uključujući i upalnu bolest crijeva.

Djelovanje na spermatogenezu

Muški bolesnici trebaju primjenjivati pouzdane metode kontracepcije dok uzimaju Zavescu. Ispitivanja na štakorima su pokazala da miglustat štetno djeluje na spermatogenezu i parametre sperme, te da umanjuje plodnost (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Do dostupnosti daljnjih informacija, prije pokušaja začeća djeteta, muški bolesnici trebaju prekinuti uzimanje Zavesce i primjenjivati pouzdane metode kontracepcije daljnja 3 mjeseca.

Posebne populacije

Zbog ograničenog iskustva, kod bolesnika s poremećajem funkcije bubrega ili jetre, Zavescu treba koristiti oprezno. Postoji uska povezanost između funkcije bubrega i klirensa miglustata, a izloženost miglustatu je znatno povećana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Trenutno nema dovoljno kliničkog iskustva s takvim bolesnicima za davanje preporuka za doziranje. Primjena Zavesce kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²) se ne preporučuje.

Gaucherova bolest tipa 1

Iako nije bilo neposredne usporedbe s enzimskim nadomjesnim liječenjem (Enzyme Replacement Therapy - ERT) u liječenju bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, nema dokaza da je Zavesca djelotvornija ili sigurnija od ERT. ERT je standardna skrb za bolesnike kojima je potrebno liječenje Gaucherove bolesti tipa 1 (vidjeti dio 5.1). Djelotvornost i sigurnost Zavesce nije posebno procjenjivana kod bolesnika s teškom Gaucherovom bolesti.

Preporučuje se redovito praćenje razine vitamina B₁₂ zbog visoke prevalencije pomanjkanja vitamina B₁₂ u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1.

Kod bolesnika liječenih Zavescom zabilježeni su slučajevi periferne neuropatije prisutne samostalno ili praćene stanjima kao što su, pomanjkanje vitamina B₁₂ i monoklonalna gamopatija. Čini se da je periferna neuropatija češća u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 u usporedbi s ostalom populacijom. Sve bolesnike treba neurološki procijeniti na početku i kasnije ponoviti neurološku procjenu.

Kod bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 preporučuje se praćenje broja trombocita. Kod bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 primijećena su mala smanjenja broja trombocita, a koja nisu povezana s krvarenjem, u bolesnika koji su s ERT prešli na Zavescu.

Niemann-Pickova bolest tipa C

Korist od liječenja Zavescom kod neuroloških manifestacija u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C treba redovito ocjenjivati, npr. svakih 6 mjeseci; nastavak liječenja treba ponovo procijeniti nakon najmanje 1 godine liječenja Zavescom.

Kod nekih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C liječenih Zavescom primijećena su mala smanjenja broja trombocita, a koja nisu povezana s krvarenjem. Kod bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje, 40%-

50% bolesnika broj trombocita na početku bio je ispod donje granice normale. U tih se bolesnika preporučuje praćenje broja trombocita.

Pedijatrijska populacija

Kod nekih pedijatrijskih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C zabilježeno je smanjenje rasta u ranoj fazi liječenja miglustatom kada početno smanjeno dobivanje na težini može biti popraćeno smanjenjem rasta ili ono može uslijediti kasnije. U tijeku liječenja Zavescom treba pratiti rast pedijatrijskih bolesnika i adolescenata; omjer koristi/rizika treba ponovo individualno procjenjivati za nastavak liječenja.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ograničeni podaci ukazuju na to da istovremena primjena Zavesce i enzimskog nadomjestka s imiglucerazom u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 može za posljedicu imati smanjenu izloženost miglustatu (približno smanjenje od 22% u C_{max} i 14% u AUC zabilježeno u malom ispitivanju s paralelnim skupinama). To ispitivanje ukazuje također na to da Zavesca nema nikakav ili ima ograničen učinak na farmakokinetiku imigluceraze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni miglustata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i distociju (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Miglustat prolazi kroz placentu i ne smije se uzimati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se miglustat u majčino mlijeko. Zavesca se ne smije uzimati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na štakorima su pokazala da miglustat štetno djeluje na parametre sperme (mobilnost i morfologiju), te umanjuje plodnost (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Do dostupnosti daljnjih informacija, savjetuje se muškim bolesnicima da prije pokušaja začeća djeteta prekinu uzimanje Zavesce i primjenjuju pouzdane metode kontracepcije daljnja 3 mjeseca.

Metode kontracepcije trebaju koristiti i žene u razdoblju plodnosti. Muški bolesnici trebaju primjenjivati pouzdane metode kontracepcije dok uzimaju Zavescu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zavesca zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Omaglica je zabilježena kao česta nuspojava, pa bolesnici koji pate od omaglice ne bi smjeli upravljati vozilom ili raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima sa Zavescom bile su proljev, flatulencija, bol u trbuhu, gubitak težine i tremor (vidjeti dio 4.4). Najčešća ozbiljna nuspojava zabilježena liječenjem Zavescom u kliničkim ispitivanjima bila je periferna neuropatija (vidjeti dio 4.4).

U 11 kliničkih ispitivanja s različitim indikacijama 247 bolesnika je liječeno Zavescom u dozama od 50-200 mg triput dnevno, u prosječnom trajanju od 2,1 godine. Od tih bolesnika, 132 su imala Gaucherovu bolest tipa 1, a 40 je imalo Niemann-Pickovu bolest tipa C. Nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene težine i javljale su se sličnom učestalošću kod svih ispitivanih indikacija i doziranja.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i iz spontanijh prijava bolesnika koje su se javljale kod >1%, bolesnika, navedene su u donjoj tablici prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (vrlo često: $\geq 1/10$, često: $\geq 1/100 < 1/10$, manje često: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rijetko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$, vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$). U sklopu svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	
Često	Trombocitopenija
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>	
Vrlo često	Gubitak težine, oslabljen tek
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>	
Često	Depresija, nesаница, oslabljen libido
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	
Vrlo često	Tremor
Često	Periferna neuropatija, ataksija, amnezija, parestezija, hipoestezija, glavobolja, omaglica
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	
Vrlo često	Proljev, flatulencija, bolovi u trbuhu
Često	Mučnina, povraćanje, abdominalna distenzija/nelagoda, konstipacija, dispepsija
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>	
Često	Mišićni spazmi, slabost u mišićima
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	
Često:	Umor, astenija, zimica i malaksalost
<u>Pretrage</u>	
Često	Poremećeni nalazi ispitivanja provodljivosti živaca

Opis odabranih nuspojava

U 55 % bolesnika zabilježen je gubitak tjelesne težine. Najveća prevalencija primijećena je između 6 i 12 mjeseci.

Zavesca je ispitivana na indikacijama kod kojih su neki događaji zabilježeni kao nuspojave, poput neuroloških i neurofizioloških simptoma/znakova, kognitivne disfunkcije i trombocitopenije mogli biti posljedica bolesti od koje se bolesnik liječi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nisu uočeni akutni simptomi predoziranja. Zavesca je u kliničkim ispitivanjima kod HIV pozitivnih bolesnika primjenjivana u dozama do 3000 mg/dan tijekom šest mjeseci. Primijećeni su štetni događaji koji uključuju granulocitopeniju, omaglicu i paresteziju. Leukopenija i neutropenija su također primijećene u sličnoj skupini bolesnika koji su primali dozu od 800 mg/dan ili više.

Postupanje

U slučaju predoziranja preporučuje se opća medicinska skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za bolesti probavnog trakta i metabolizma, ATK oznaka: A16AX06

Gaucherova bolest tipa 1

Gaucherova bolest je nasljedni poremećaj metabolizma uzrokovan nemogućnošću razgradnje glukozilceramida posljedica čega su pohranjivanje tog materijala u lizosomima i raširena patologija. Miglustat je inhibitor glukozilceramid sintaze, enzima odgovornog za prvi korak u sintezi većine glikolipida. *In vitro*, miglustat inhibira glukozilceramid sintazu sa IC_{50} koji iznosi 20-37 μ M. Osim toga, inhibitorско djelovanje nelizosomalne glukozilceramidaze eksperimentalno se pokazalo *in vitro*. Inhibitorsko djelovanje na glukozilceramid sintazu podloga je za liječenje sa smanjenjem supstrata kod Gaucherove bolesti.

Ključno ispitivanje Zavesce bilo je provedeno na bolesnicima koji nisu mogli ili nisu željeli primati ERT. Razlozi za neprimanje ERT uključivali su opterećenje intravenskim infuzijama i poteškoće s venskim pristupom. Dvadesetosam bolesnika s blagom ili umjerenom Gaucherovom bolesti tipa 1 uključeni su u ovo 12-mjesečno nekomparativno ispitivanje, a 22 bolesnika su završila ispitivanje. U 12 mjeseci prosječno smanjenje volumena jetre bilo je za 12,1% i prosječno smanjenje volumena slezene bilo je za 19,0%. Uočeno je prosječno povećanje koncentracije hemoglobina za 0,26 g/dl i prosječno povećanje broja trombocita za $8,29 \times 10^9/l$. Osamnaest bolesnika je tada nastavilo primati Zavescu u neobaveznom protokolu proširenog liječenja. Klinička korist ocijenjena je kod 13 bolesnika nakon 24 i 36 mjeseci. Nakon 3 godine neprekidnog liječenja Zavescom, prosječno smanjenje volumena organa jetre i slezene bilo je 17,5% odnosno 29,6%. Uočeno je prosječno povećanje broja trombocita od $22,2 \times 10^9/l$ i prosječno povećanje koncentracije hemoglobina od 0,95 g/dl.

U drugom otvorenom, kontroliranom, randomiziranom ispitivanju na 36 bolesnika koji su najmanje 2 godine bili liječeni ERT-om, u tri skupine liječenja: nastavak liječenja imiglucerazom, imiglucerazom u kombinaciji sa Zavescom, ili prelazak na Zavescu. To je ispitivanje provedeno u 6-mjesečnom randomiziranom komparativnom razdoblju nakon čega je slijedilo 18 mjesečno produljenje u kojem su svi bolesnici primali monoterapiju Zavescom. U prvih 6 mjeseci kod bolesnika koji su prešli na Zavescu, volumeni organa jetre i slezene i razine hemoglobina bili su nepromijenjeni. U nekih je bolesnika došlo do smanjenja broja trombocita i do povećanja aktivnosti hitotriozidaze što ukazuje na to da monoterapija Zavescom ne može u svih bolesnika jednako držati bolest pod nadzorom. 29 bolesnika nastavilo je u produljenom razdoblju. U usporedbi s mjerenjima provedenim nakon 6 mjeseci, nadzor bolesti bio je nepromijenjen nakon 18 i 24 mjeseca monoterapije Zavescom (20 odnosno 6 bolesnika). Niti jedan bolesnik nije pokazao brzo pogoršanje Gaucherove bolesti tipa 1 nakon prelaska na monoterapiju Zavescom.

U gornja dva ispitivanja primijenjena je ukupna dnevna doza Zavesce od 300 mg u tri pojedinačne doze. Dodatno ispitivanje monoterapije provedeno je na 18 bolesnika s ukupnom dnevnom dozom od 150 mg, a rezultati ukazuju na smanjenu djelotvornost u usporedbi s ukupnom dnevnom dozom od 300 mg.

Otvoreno, nekomparativno 2-godišnje ispitivanje uključivalo je 42 bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, koji su najmanje 3 godine primali ERT a koji su zadovoljavali kriterij stabilne bolesti od najmanje 2 godine.

Bolesnici su prešli na monoterapiju miglustatom 100 mg triput dnevno. Volumen jetre (primarna varijabla djelotvornosti) bio je nepromijenjen od početka do kraja liječenja. Šest bolesnika je liječenje miglustatom prekinulo ranije zbog mogućeg pogoršanja bolesti, kako je definirano u ispitivanju. Trinaest bolesnika je liječenje prekinulo zbog štetnih događaja. Između početka i kraja ispitivanja uočeno je malo prosječno smanjenje hemoglobina [$-0,95$ g/dL (95% CI: $-1,38, -0,53$)] i broja trombocita [$-44,1 \times 10^9/L$ (95% CI: $-57,6, -30,7$)]. Dvadeset jedan bolesnik završio je liječenje miglustatom u trajanju od 24 mjeseca. Među njima je bilo 18 bolesnika s početnim volumenom jetre i slezene, razinama hemoglobina i brojem trombocita unutar utvrđenih terapijskih ciljeva, a 16 bolesnika je ostalo unutar svih tih terapijskih ciljeva u 24. mjesecu.

Manifestacije Gaucherove bolesti tipa 1 na kosti ocjenjivane su u 3 otvorena klinička ispitivanja u bolesnika liječenih miglustatom 100 mg triput dnevno u trajanju do 2 godine ($n = 72$). U prikupljenoj analizi nekontroliranih podataka su Z-vrijednosti mineralne gustoće kosti lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti povećane za više od 0,1 jedinice od početka u 27 (57%) i 28 (65%) bolesnika s longitudinalnim mjerenjima gustoće kostiju. Tijekom razdoblja liječenja nije bilo koštanih kriza, avaskularnih nekroza niti lomova.

Niemann-Pickova bolest tipa C

Niemann-Pickova bolest tipa C je vrlo rijedak, uvijek progresivan i u konačnici smrtonosan neurodegenerativni poremećaj koji karakterizira poremećen intracelularni transport lipida. Neurološke manifestacije se smatraju sekundarnima na abnormalno nakupljanje glikosfingolipida u živčanim i glijalnim stanicama.

Podatci koji podupiru sigurnost i djelotvornost Zavesce u Niemann-Pickovoj bolesti tipa C potječu iz prospektivnog otvorenog kliničkog ispitivanja i retrospektivne analize. U kliničko ispitivanje bilo je uključeno 29 odraslih i mlađih bolesnika u 12-mjesečnom kontroliranom razdoblju, nakon čega je slijedilo produljeno liječenje u prosječnom ukupnom trajanju od 3,9 godina pa do 5,6 godina. Osim toga 12 pedijatrijskih bolesnika bilo je uključeno u nekontrolirano podispitivanje u ukupnom prosječnom trajanju od 3,1 godine pa do 4,4 godine. Od 41 bolesnika uključenih u ispitivanje 14 bolesnika je liječeno Zavescom duže od 3 godine. Analiza je uključivala seriju slučajeva od 66 bolesnika liječenih Zavescom izvan kliničkog ispitivanja u prosječnom trajanju od 1,5 godine. Oba seta podataka uključuju pedijatrijske, adolescentne i odrasle bolesnike dobnog raspona od 1 do 43 godine. Uobičajena doza Zavesce u odraslih bolesnika bila je 200 mg triput dnevno, a kod pedijatrijskih bolesnika je bila prilagođena veličini površine tijela.

Ukupni podatci pokazuju da liječenje Zavescom može smanjiti progresiju klinički relevantnih neuroloških simptoma u bolesnika s Niemann-Pickove bolesti tipa C.

Korist od liječenja Zavescom kod neuroloških manifestacija u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C treba redovito ocjenjivati, npr. svakih 6 mjeseci; nastavak liječenja treba ponovo procijeniti nakon najmanje 1 godine liječenja Zavescom (vidjeti dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri miglustata ocjenjivani su u zdravih osoba, kod malog broja bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, Fabrijevom bolesti, kod bolesnika zaraženih HIV-om, te kod odraslih, adolescenata i djece s Niemann-Pickovom bolesti tipa C ili Gaucherovom bolesti tipa 3.

Pokazalo se da je kinetika miglustata linearno ovisna o dozi a neovisna o vremenu. Kod zdravih se osoba miglustat brzo apsorbirao. Maksimalne koncentracije u plazmi dostignute su u roku od oko 2 sata nakon doze. Nije utvrđena apsolutna bioraspodjeljivost. Istovremeno uzimanje hrane smanjuje brzinu apsorpcije (C_{max} je smanjen za 36% a t_{max} je 2 sata dulje), ali nema statistički značajnog utjecaja na apsorpciju miglustata (AUC snižena za 14%).

Prividni volumen distribucije miglustata je 83 l. Miglustat se ne veže na proteine plazme. Miglustat se uglavnom eliminira kroz bubrege, pri čemu se u urinu pronašlo 70-80% doze neizmijenjenog lijeka. Prividan peroralni klirens (CL/F) je 230 ± 39 ml/min. Prosječni poluvijek je 6–7 sati.

Nakon davanja jedne doze od 100 mg ¹⁴C-miglustata zdravim dobrovoljcima, 83% radioaktivno označenog lijeka izlučeno je s urinom a 12% fecesu. U urinu i fecesu uočeno je nekoliko metabolita. Metabolit u najvećoj količini u urinu bio je miglustat glukuronid koji je činio 5% doze. Terminalni poluvijek radioaktivnosti u plazmi bio je 150 sati, što ukazuje na prisutnost jednog ili više metabolita s vrlo dugim poluvijekom. Metabolit uzročnik toga nije određen, ali se može akumulirati i dosegnuti koncentracije koje nadilaze one u miglustatu pri stanju dinamičke ravnoteže.

Farmakokinetika miglustata slična je onoj u odraslih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 i Niemann-Pickovom bolesti tipa C kada se usporedi sa zdravim osobama.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podatci dobiveni su od pedijatrijskih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 3 u dobi od 3 do 15 godina i bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C u dobi od 5 do 16 godina. Doziranje u djece od 200 mg triput dnevno prilagođeno veličini površine tijela dalo je vrijednosti C_{max} i AUC_{τ} koje su približno dvostruke od onih dobivenih nakon 100 mg triput dnevno u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, što je sukladno farmakokinetici miglustata linearno ovisnoj o dozi. U stanju dinamičke ravnoteže, koncentracija miglustata u cerebrospinalnom likvoru kod bolesnika s 6 Gaucherovom bolesti tipa 3 bila je 31,4-67,2% koncentracije u plazmi.

Ograničeni podatci za bolesnike s Fabrijevom bolesti i poremećajem funkcije bubrega pokazuju da CL/F opada sa slabljenjem funkcije bubrega. Iako je broj ispitanika s blagim ili umjerenim poremećajem funkcije bubrega bio vrlo malen, podatci ukazuju na približno povećanje CL/F od 40% odnosno 60%, kod blagog ili umjerenog poremećaja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Podatci kod teškog poremećaja funkcije bubrega ograničeni su na dva bolesnika s klirensom kreatinina u rasponu od 18-29 ml/min i ne mogu se ekstrapolirati ispod tog raspona. Ti podatci ukazuju na smanjenje CL/F za najmanje 70% u bolesnika s teškim poremećajem funkcije bubrega.

U rasponu dostupnih podataka, nisu primijećeni značajni odnosi ili trendovi između farmakokinetičkih parametara miglustata i demografskih varijabli (dob, indeks tjelesne mase, spol ili rasa).

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre ili za starije bolesnike (> 70 godina).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Glavni učinci kod svih vrsta bili su gubitak tjelesne težine i proljev, a pri višim dozama, oštećenje gastrointestinalne sluznice (erozije i ulceracije). Nadalje učinci zabilježeni u životinja pri dozama koje su uzrokovale razine izloženosti slične ili malo više od kliničkih razina izloženosti, bili su: promjene na limfoidnim organima u svih ispitanih vrsta, promjene vrijednosti transaminaza, vakuolizacija štitnjače i gušterače, katarakta, nefropatije i promjene miokarda u štakora. Ovi se nalazi smatraju sekundarnima za onesposobljenje.

Primjena miglustata kod muških i ženskih Sprague-Dawley štakora oralnom sondom tijekom 2 godine u dozama od 30, 60 i 180 mg/kg/dan za rezultat je imala povećanu incidenciju hiperplazije testikularnih intersticijskih stanica (Leydigovih stanica) i adenome u muških štakora pri svim razinama doza. Sistemska izloženost pri najnižoj dozi bila je niža ili se mogla usporediti s onom zapaženom kod ljudi (na osnovu $AUC_{0-\infty}$) pri preporučenoj dozi za ljude. Razina bez opaženog učinka (NOEL - *No Observed Effect Level*) nije ustanovljena i učinak nije bio ovisan o dozi. Nije bilo povećanja incidencije tumora povezanih s lijekom u muških ili ženskih štakora ni u kojem drugom organu. Ispitivanja mehanizma otkrila su specifičan mehanizam u štakora koji se smatra od male važnosti za ljude.

Primjena miglustata kod muških i ženskih CD1 miševa oralnom sondom tijekom 2 godine u dozama od 210, 420 i 840/500 mg/kg/dan (smanjenje doze nakon pola godine) za rezultat je imala povećanu incidenciju upalnih i hiperplastičnih lezija u debelom crijevu kod oba spola. Doze koje se temelje na mg/kg/dan i korigirane za razlike pri izlučivanju fecesom, odgovaraju 8, 16 i 33/19 puta višim dozama od najviše

preporučene doze za ljude (200 mg triput dnevno). Karcinomi debelog crijeva javljali su se povremeno pri svim dozama, uz statistički značajno povećanu učestalost u skupini s visokom dozom. Važnost ovih nalaza za ljude se ne može isključiti. Nije bilo povećanja incidencije tumora povezanih s lijekom bilo kojeg drugog organa.

Miglustat nije pokazao nikakav potencijal za mutagene ili klastogene učinke u standardnom nizu testova na genotoksičnost.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na štakorima pokazala su učinke na seminiferi epitel testisa. Ostala su ispitivanja otkrila promjene u parametrima sperme (pokretljivost i morfologija) sukladne opažanjima smanjene plodnosti. Ovi su se učinci javili pri razinama izloženosti sličnim onima kod bolesnika, ali su bili reverzibilni. Miglustat djeluje na preživljavanje embrija/fetusa u štakora i kunića, primijećena je distocija, porasli su gubitci nakon implantacije i došlo je do povećane incidencije vaskularnih anomalija kod kunića. Ti učinci mogu djelomično biti povezani s toksičnošću kod majke.

Tijekom 1-godišnjeg ispitivanja uočene su promjene u laktaciji kod ženskih štakora. Mehanizam za taj učinak nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Natrijev škroboglikolat,
Povidon (K30),
Magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Želatina,
Titanijev dioksid (E171).

Tinta za označavanje

Željezov oksid, crni (E172)
Šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

ACLAR/Al blister stripovi pakirani u kutiju s 4 blister stripa, svaki blister strip sadrži 21 kapsulu što je ukupno 84 kapsule.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/238/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. studenoga 2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. prosinca 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a..

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI NA KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Zavesca 100 mg kapsule

miglustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadržava 100 mg miglustata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kapsula, tvrda
84 kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/238/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zavesca

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Zavesca 100 mg kapsule

miglustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag Int

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Zavesca 100 mg kapsule miglustat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zavesca i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zavescu
3. Kako uzimati Zavescu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zavescu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zavesca i za što se koristi

Zavesca sadrži djelatnu tvar miglustat koja pripada skupini lijekova koji djeluju na metabolizam. Primjenjuje se za liječenje dvije bolesti:

- **Zavesca se primjenjuje za liječenje blage do umjerene Gaucherove bolesti tipa 1 u odraslih.**

Kod Gaucherove bolesti tipa 1 tvar nazvana glukozilceramid se ne uklanja iz Vašeg tijela. Počinje se nakupljati u nekim stanicama imunološkog sustava tijela. To za posljedicu može imati povećanje jetre i slezene, promjene u krvi i bolest kostiju.

Uobičajeno liječenje Gaucherove bolesti tipa 1 je enzimsko nadomjesno liječenje. Zavesca se primjenjuje samo kada se bolesnik smatra nepodobnim za enzimsko nadomjesno liječenje.

- **Zavesca se također primjenjuje za liječenje progresivnih neuroloških simptoma kod Niemann-Pickove bolesti tipa C u odraslih i djece.**

Ako imate Niemann-Pickovu bolest tipa C, masti kao što su glikosfingolipidi nakupljaju se u stanicama Vašeg mozga. To za posljedicu može imati poremećaje neuroloških funkcija kao što su sporo pokretanje oka, ravnoteža, gutanje i pamćenje, te epileptički napadaji.

Zavesca djeluje kao inhibitor enzima 'glukozilceramid sintaze', odgovornog za prvi korak u sintezi većine glikosfingolipida.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zavescu

Nemojte uzimati Zavescu

- ako ste alergični na miglustat ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (popis u dijelu 6)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zavescu

- ako patite od bolesti bubrega
- ako patite od bolesti jetre

Liječnik će provesti sljedeće pretrage prije i za vrijeme liječenja Zavescom:

- pregled za provjeru živaca Vaših ruku i nogu
- mjerenje razine vitamina B₁₂
- praćenje rasta ako ste dijete ili adolescent s Niemann-Pickovom bolesti tipa C
- praćenje broja trombocita

Razlog za te pretrage je taj što su neki bolesnici, dok su uzimali Zavescu, osjećali trnce ili obamrlost u šakama i stopalima ili im se smanjila tjelesna težina. Ove pretrage će pomoći liječniku ustanoviti jesu li ti učinci posljedica bolesti ili drugih postojećih bolesti ili su posljedica nuspojava Zavesce (za daljnje pojedinosti vidjeti dio 4).

Ako imate proljev liječnik može zatražiti prilagodbu prehrane kako biste smanjili uzimanje laktoze i drugih ugljikohidrata kao što je saharoza (šećer iz trske), ili neuzimanje Zavesce s hranom ili privremeno smanjenje doze. U nekim slučajevima liječnik može propisati lijek protiv proljeva kao što je loperamid. Ako proljev ne reagira na te mjere, ili ako osjećate bilo kakvu drugu bol u truhu, obratite se svom liječniku. U tom slučaju Vaš liječnik može odlučiti o provođenju daljnjih pretraga.

Muški bolesnici trebaju, tijekom liječenja Zavescom, primjenjivati pouzdane metode kontracepcije, te tijekom 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci ni adolescentima (mlađim od 18 godina) s Gaucherovom bolesti tipa 1 jer nije poznato djeluje li kod te bolesti.

Drugi lijekovi i Zavesca

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže imiglucerazu, koji se ponekad uzimaju istovremeno sa Zavescom. To može sniziti količinu Zavesce u Vašem tijelu.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Zavescu ne smijete uzeti ako ste trudni ili ako namjeravate zatrudniti. Liječnik će Vam dati više informacija. Dok uzimate Zavescu morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Nemojte dojitij tijekom uzimanja Zavesce.

Muški bolesnici trebaju primjenjivati pouzdane metode kontracepcije tijekom liječenja Zavescom, te tijekom 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zavesca može uzrokovati omaglicu. Ako osjećate omaglicu nemojte voziti niti raditi sa strojem.

Zavesca sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Zavescu

Uvijek primjenjujte ovaj lijek točno onako kako Vam je savjetovao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

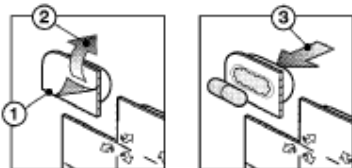
- **Za Gaucherovu bolest tipa 1:** za odrasle je uobičajena doza jedna kapsula (100 mg) tri puta dnevno (ujutro, popodne i navečer). To znači da je dnevni maksimum tri kapsule (300 mg).

- **Za Niemann-Pickovu bolest tipa C:** za odrasle i adolescente (starije od 12 godina) uobičajena doza su dvije kapsule (200 mg) tri puta dnevno (ujutro, popodne i navečer). To znači da je dnevni maksimum šest kapsula (600 mg).

Kod djece **mlađe od 12 godina**, liječnik će prilagoditi dozu za Niemann-Pickovu bolest tipa C.

Ako imate poteškoće s bubrezima možete primati nižu početnu dozu. Liječnik može smanjiti Vašu dozu, npr. na jednu kapsulu (100 mg) jednom ili dvaput dnevno, ako imate proljev dok uzimate Zavescu (vidjeti dio 4). Liječnik će Vam reći koliko će dugo trajati liječenje.

Za vađenje kapsule:



1. Odvojite po perforaciji
2. Ogulite crni papir kod strelica
3. Gurnite lijek kroz foliju

Zavesca se može uzeti s hranom ili bez nje. Trebate progutati cijelu kapsulu s čašom vode.

Ako uzmete više Zavesce nego što ste trebali

Smjesta se obratite svom liječniku ako ste uzeli više kapsula nego Vam je propisano. Zavesca je korištena u kliničkim ispitivanjima u deset puta većim dozama od preporučenih: to je uzrokovalo smanjenje broja bijelih krvnih zrnaca i druge nuspojave slične onima opisanim u dijelu 4.

Ako zaboravite uzeti Zavescu

Uzmite sljedeću kapsulu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Zavescu

Nemojte prestati uzimati Zavescu bez razgovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave

Neki bolesnici osjećaju trnce ili obamrlost u šakama i stopalima (česta pojava). To mogu biti znakovi periferne neuropatije, koji se javljaju zbog nuspojava Zavesce ili su se javili zbog postojeće bolesti. Liječnik će provesti neke pretrage prije i za vrijeme liječenja Zavescom kako bi to procijenio (vidjeti dio 2).

Ako imate bilo koju od tih nuspojava, zatražite savjet svog liječnika što je prije moguće.

Ako imate blagi tremor, obično **drhtanje ruku**, **zatražite savjet svog liječnika** što je prije moguće. Tremor često nestaje bez potrebe za prekidom liječenja. Ponekad će Vam liječnik reći da smanjite dozu ili potpuno prekinete liječenje Zavescom kako bi otklonio tremor.

Vrlo česte nuspojave: (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Najčešće nuspojave su proljev, flatulencija (vjetrovi), bol u trbuhu, gubitak težine i smanjen tek.

Ako izgubite na težini kad počnete liječenje Zavescom, ne brinite. Ljudi obično prestanu gubiti na težini kako se liječenje nastavlja.

Česte nuspojave: (mogu se javiti kod 1 na 10 osoba)

Česte nuspojave liječenja uključuju glavobolju, omaglicu, paresteziju (trnci ili obamrlost), nenormalnu koordinaciju, hipoesteziju (oslabljen osjet na dodir), dispepsiju (žgaravica), mučninu, zatvor i povraćanje, oticanje ili nelagodu u abdomenu (trbuhu) i trombocitopeniju (smanjenje broja trombocita). Neurološki simptomi i trombocitopenija mogu biti uzrokovani postojećom bolesti.

Ostale moguće nuspojave su grčevi u mišićima ili slabost, umor, zimica ili malaksalost, depresija, poteškoće sa spavanjem, zaboravnost i smanjen libido.

Kod većine bolesnika dođe do jedne ili više od tih nuspojava, obično na početku liječenja ili u razmacima tijekom liječenja. U većini slučajeva su blage i brzo nestaju. Ako bilo koja od tih nuspojava potraje, obratite se Vašem liječniku. On ili ona može smanjiti dozu Zavesce ili preporučiti drugi lijek koji bi pomogao kontrolirati te nuspojave.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zavescu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne uzimate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zavesca sadrži

Djelatna tvar je miglustat 100 mg.

Drugi sastojci su:

Natrijev škroboglikolat

Povidon (K30)

Magnezijev stearat

Želatina

Titanijev dioksid (E171)

Crni željezov oksid (E172)

Šelak

Kako Zavesca izgleda i sadržaj pakiranja

Zavesca je bijela kapsula od 100 mg sa "OGT 918" otisnutim crnom bojom na kapici i "100" otisnutim crnom bojom na tijelu.

Kutija s 4 blister stripa, svaki blister strip sadrži 21 kapsulu što je ukupno 84 kapsule.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet .

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: +420 221 968 006
+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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u:

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.