

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zavesca 100 mg hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 100 mg miglustat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvít hylki með „OGT 918“ prentað með svörtu á hettuna og „100“ prentað með svörtu á neðri hlutann.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zavesca er ætlað til inntöku vegna meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með væga til miðlungsalvarlega Gauchersveiki af tegund 1. Zavesca má eingöngu nota við meðferð sjúklinga þar sem uppbótarmeðferð með ensímum hentar ekki (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Zavesca er ætlað til meðferðar við ágengum einkennum frá taugakerfi hjá sjúklingum, fullorðnum og börnum, með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal fara fram undir stjórn lækna sem þekkingu hafa á meðferð við Gauchersveiki eða Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C, eftir því sem við á.

Skammtar

Skammtar við Gauchersveiki af tegund 1

Fullorðnir

Ráðlagður upphafsskammtur til meðhöndlunar fullorðinna sjúklinga með Gauchersveiki af tegund 1 er 100 mg þrisvar á dag.

Nauðsynlegt kann að vera að minnka skammtinn tímabundið í 100 mg einu sinni eða tvisvar á dag hjá sumum sjúklingum vegna niðurgangs.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun Zavesca hjá börnum og unglíngum á aldrinum 0-17 ára með Gauchersveiki af tegund 1. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Skammtar við Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C er 200 mg þrisvar á dag.

Börn

Ráðlagður skammtur við meðferð hjá unglimum (á aldrinum 12 ára og eldri) með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C er 200 mg þrisvar á dag.

Skammta hjá sjúklingum yngri en 12 ára skal aðlaga skv. líkamsyfirborði eins og sýnt er hér fyrir neðan:

Líkamsyfirborð (m^2)	Ráðlagður skammtur
> 1,25	200 mg þrisvar á dag
> 0,88 – 1,25	200 mg tvisvar á dag
> 0,73 – 0,88	100 mg þrisvar á dag
> 0,47 – 0,73	100 mg tvisvar á dag
≤ 0,47	100 mg einu sinni á dag

Nauðsynlegt kann að vera að minnka skammtinn tímabundið hjá sumum sjúklingum vegna niðurgangs.

Reglulega skal meta ávinning sjúklings af meðferðinni með Zavesca (sjá kafla 4.4).

Takmörkuð reynsla er af notkun Zavesca hjá sjúklingum yngri en 4 ára með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin reynsla er af notkun Zavesca hjá sjúklingum eldri en 70 ára.

Skert nýrnastarfsemi:

Upplýsingar um lyfjahlvörf benda til aukinnar altækrar útsetningar fyrir miglustati hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með aðlagaða kreatínínúthreinsun sem nemur 50-70 ml/mín/1,73 m^2 , ætti að hefja lyfjagjöf með 100 mg skammti tvisvar á dag hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 og með 200 mg skammti tvisvar á dag (aðlöguðum skv. líkamsyfirborði hjá sjúklingum yngri en 12 ára) hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C.

Hjá sjúklingum með aðlagaða kreatínínúthreinsun sem nemur 30-50 ml/mín/1,73 m^2 , ætti að hefja lyfjagjöf með 100 mg skammti einu sinni á dag hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 og með 100 mg skammti tvisvar á dag (aðlöguðum skv. líkamsyfirborði hjá sjúklingum yngri en 12 ára) hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C. Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín/1,73 m^2) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Zavesca hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjagjöf

Zavesca má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skjálfti

Um það bil 37% sjúklinga í klínískum rannsóknum á Gauchersveiki af tegund 1 og 58% sjúklinga í klínískri rannsókn á Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C greindu frá skjálfta við meðferð. Í Gauchersveiki af tegund 1 var skjálftanum lýst sem ýktum handskjálfta af lífeðlisfræðilegum toga. Skjálfti hófst yfirleitt í fyrsta mánuði meðferðar en hjaðnaði í mörgum tilfellum á 1 til 3 mánuðum við áframhaldandi meðferð. Minnkun skammts getur dregið úr skjálftanum, að öllu jöfnu innan nokkurra daga, en í sumum tilfellum þarf að hætta meðferð.

Meltingartruflanir

Vart hefur orðið við einkenni frá meltingarvegi, einkum niðurgang, hjá yfir 80% sjúklinga, annaðhvort við upphaf meðferðar eða af og til meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Sennilegast er að hömlun á ensímum sem brjóta niður tvísykrur í meltingarvegi svo sem súkrósa-ísómaltasa í meltingarvegi valdi þessum áhrifum sem skerða frásog tvísykra úr fæðu. Við klíníska notkun hefur komið í ljós að kvillar í meltingarvegi af völdum miglustats svara einstaklingsbundnum breytingum á mataræði (t.d. minnkaðri neyslu súkrósa, laktósa og annarra kolvetna), inntöku Zavesca á milli máltíða og/eða hægðastemmandi lyfjum svo sem lóperamíði. Hjá sumum sjúklingum getur tímabundin skammtalækkun reynst nauðsynleg. Sjúklinga með langvinnan niðurgang eða önnur þrálát einkenni frá meltingarvegi sem ekki svara þessum úrræðum ætti að rannsaka samkvæmt klínískum venjum. Zavesca hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með sögu um alvarlegan meltingarsjúkdóm, þ.m.t. bólgusjúkdóm í þörmum.

Áhrif á sæðismyndun

Nota skal öruggar getnaðarvarnir á meðan karlkyns sjúklingar taka Zavesca og í 3 mánuði eftir að meðferð er hætt. Hætta skal notkun Zavesca og nota örugga getnaðarvörn í 3 mánuði áður en reynt er að geta barn (sjá kafla 4.6 og 5.3). Rannsóknir á rottum hafa sýnt að miglustat hefur neikvæð áhrif á sæðismyndun og sæðisbreytur auk þess að draga úr frjósemi (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Sérstakir sjúklingahópar

Vegna takmarkaðrar reynslu skal gæta varúðar við notkun Zavesca hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Náin tengsl eru á milli nýrnastarfsemi og úthreinsunar miglustats og útsetning fyrir miglustati eykst marktækt hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki eru ennþá tiltæk næg klínísk gögn um þessa sjúklinga til þess að hægt sé að ráðleggja skammtastærðir. Ekki er mælt með notkun Zavesca hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín/1,73 m²).

Gauchersveiki af tegund 1

Þótt enginn beinn samanburður við ensímuppbótarmeðferð (Enzyme Replacement Therapy, ERT) hafi verið gerður hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 sem ekki hafa fengið meðferð áður, er engin vísbending um virkni eða öryggi Zavesca umfram ensímuppbótarmeðferð. Ensímuppbótarmeðferð er hefðbundin meðferð fyrir sjúklinga sem þurfa meðhöndlun vegna Gauchersveiki af tegund 1 (sjá kafla 5.1). Virkni og öryggi Zavesca hafa ekki verið metin sérstaklega hjá sjúklingum með alvarlega Gauchersveiki.

Mælt er með reglulegri vöktun á þéttni B₁₂ vítamíns vegna hárrar tíðni B₁₂ vítamínsskorts hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1.

Greint hefur verið frá tilvikum úttaugakvilla hjá sjúklingum í Zavesca meðferð, með eða án samhliða kvilla s.s. B₁₂ vítamínsskorts og einstofna gammakvilla. Úttaugakvilli virðist algengari hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 en almennt gerist. Allir sjúklingar eiga að gangast undir grunn- og endurtekið taugamat.

Eftirlit með fjölda blóðflagna er ráðlagt hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1. Væg fækkun á blóðflögum án tengsla við blæðingar kom fram hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 sem skipt hafa af uppótarmeðferð með ensímum yfir á Zavesca.

Niemann-Pick sjúkdómur af tegund C

Meta skal reglulega ávinning af meðferð með Zavesca við einkennum frá taugakerfi hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C, t.d. á 6 mánaða fresti; framhald á meðferð skal endurmeta eftir a.m.k. 1 árs meðferð með Zavesca.

Væg fækkun á blóðflögum án tengsla við blæðingar hefur komið fram hjá sumum sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C sem fengið hafa meðferð með Zavesca. Í klínísku rannsókninni höfðu 40-50% sjúklinga fjölda blóðflagna undir neðri mörkum eðlilegra gilda í upphafi. Eftirlit með fjölda blóðflagna er ráðlagt hjá þessum sjúklingum.

Börn

Greint hefur verið frá skertum vexti hjá sumum börnum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C á fyrstu stigum meðferðar með miglustati þar sem skert aukning á hæð getur fylgt skertri þyngdaraukningu í upphafi eða komið í kjölfar hennar. Fylgjast skal með vexti hjá börnum og unglingum meðan á meðferð með Zavesca stendur; endurmeta skal ávinning/áhættu hjá hverjum og einum fyrir áframhaldandi meðferð.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Takmörkuð gögn benda til þess að samtímis notkun Zavesca og ensímuppbótarmeðferð með ímíglúserasa hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 kunni að leiða til minni útsetningar fyrir miglustati (u.þ.b. 22% lækkun á C_{max} og 14% minnkun AUC sást í lítilli rannsókn með samhlíða hópum). Þessi rannsókn bendir einnig til þess að Zavesca hafi engin eða mjög takmörkuð áhrif á lyfjahvörf ímíglúserasa.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun miglustats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á móður og fósturvísi-fóstur, þ.m.t. minni lífslíkur fósturvísis-fósturs (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Miglustat fer yfir fylgju og má ekki nota á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort miglustat berst í móðurmjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Zavesca.

Frjósemi

Rannsóknir á rottum hafa sýnt að miglustat hefur áhrif á sæðisbreytur (hreyfanleika og útlit) og dregur þannig úr frjósemi (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur á barneignaraldri skulu nota getnaðarvarnir. Nota skal öruggar getnaðarvarnir á meðan karlkyns sjúklingar taka Zavesca og í 3 mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4 og 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zavesca hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um sundl sem algenga aukaverkun og eiga sjúklingar sem finna fyrir sundli ekki að aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum á Zavesca voru niðurgangur, vindgangur, kviðverkur, þyngdartap og skjálfti (sjá kafla 4.4). Algengasta alvarlega aukaverkunin sem greint var frá við meðferð með Zavesca í klínískum rannsóknum var úttaugakvilli (sjá kafla 4.4).

Í 11 klínískum rannsóknum voru 247 sjúklingar meðhöndlaðir með Zavesca við mismunandi ábendingum, með skömmtum sem voru 50-200 mg þrisvar á dag í að meðaltali 2,1 ár. Af þessum sjúklingum höfðu 132 Gauchersveiki af tegund 1 og 40 höfðu Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C. Aukaverkanir voru almennt vægar til miðlungi alvarlegar og komu fram af svipaðri tíðni hvað varðar ábendingar og skammtastærðir sem prófaðar voru.

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu, sem komu fyrir hjá > 1% sjúklinga, eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan eftir líffærakerfi og tíðni (mjög algengar: $\geq 1/10$, algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$, mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$, koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<u>Blóð og eitlar</u>	
Algengar	Blóðflagnafæð
<u>Efnaskipti og næring</u>	
Mjög algengar	Þyngdartap, minnkuð matarlyst
<u>Geðræn vandamál</u>	
Algengar	Þunglyndi, svefnleysi, minnkuð kynhvöt
<u>Taugakerfi</u>	
Mjög algengar	Skjálfti
Algengar	Úttaugakvilli, hreyfiglöp, minnisleysi, náladofi, snertiskynsminnkun, höfuðverkur, sundl
<u>Meltingarfæri</u>	
Mjög algengar	Niðurgangur, vindgangur, kviðverkir
Algengar	Ógleði, uppköst, uppþemba/óþægindi í kviðarholi, hægðatregða, meltingartruflun
<u>Stoðkerfi og stoðvefur</u>	
Algengar	Vöðvakrampar, máttleysi í vöðvum
<u>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>	
Algengar	Þreyta, máttleysi, kuldaþrollur og lasleiki
<u>Rannsóknaniðurstöður</u>	
Algengar	Frávik í rannsóknum á taugaboðum

Lýsing á völdum aukaverknum

Greint hefur verið frá þyngdartapi hjá 55% sjúklinga. Hæsta tíðnin kom fram á milli mánaða 6 og 12.

Zavesca hefur verið rannsakað við ábendingum þar sem ákveðin tilvik, tilkynnt sem aukaverkanir, svo sem einkenni frá taugakerfi, taugasálfræðileg einkenni, vitsmunatruflanir og blóðflagnafæð gætu einnig verið vegna undirliggjandi sjúkdóma.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Ekki hafa fundist nein bráðaeinkenni við ofskömmun. Zavesca hefur verið gefið HIV jákvæðum sjúklingum í klínískum rannsóknum í skammtastærðum allt að 3000 mg/dag í allt að sex mánuði. Aukaverkanir sem vart var við voru m.a. kyrningafæð, svimi og náladofi. Einnig hefur orðið vart við hvítfrumnafæð og daufkyrningafæð hjá svipuðum hópi sjúklinga sem gefin voru 800 mg/dag eða stærri skammtar.

Meðferð

Ráðlagt er að veita almenna læknishjálp við ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC flokkur: A16AX06

Gauchersveiki af tegund 1

Gauchersveiki er arfgengur efnaskiptasjúkdómur sem stafar af því að glúkósýlseramíð er ekki brotið niður. Afleiðingin er uppsöfnun þessa efnis í leysikornum og víðtækar líffæraskemmdir. Miglustat hemur glúkósýlseramíð syntasa, en það er ensímið sem ber ábyrgð á fyrsta skrefinu í nýmyndun flestra glýkólípíða. Miglustat hemur glúkósýlseramíð syntasa *in vitro* með IC₅₀ sem nemur 20-37 míkróm. Að auki hefur verið sýnt fram á hömlunarhrif á glúkósýlseramíðasa utan leysikorna í rannsóknum *in vitro*. Hömlunarhrifin á glúkósýlseramíð syntasa eru forsendan fyrir meðferð sem byggir á minnkun hvarfefnis í Gauchersveiki.

Aðalrannsóknin á Zavesca var gerð á sjúklingum sem ekki gátu eða ekki vildu nota uppbótarmeðferð með ensínum. Meðal ástæðna þess að uppbótarmeðferð með ensínum var ekki notuð má nefna óþægindin af innrennsli í bláæð og erfitt aðgengi að bláæðum. Tuttugu og átta sjúklingar með væga til miðlungsalvarlega Gauchersveiki af tegund 1 voru skráðir í þessa 12 mánaða rannsókn án samanburðar og luku 22 sjúklingar rannsókninni. Eftir 12 mánuði var meðalminnkun á rúmmáli lifrar 12,1% og meðal rúmmálsminnkun milta 19,0%. Í ljós koma að meðalaukning á þéttni blóðrauða var 0,26 g/dl og meðalaukning í fjölda blóðflagna var $8,29 \times 10^9/l$. Átján sjúklingar héldu síðan áfram að fá Zavesca í valfrjálstri framlengdri meðferðaráætlun. Klínískur ávinningur hefur verið metinn eftir 24 og eftir 36 mánuði hjá 13 sjúklingum. Eftir þriggja ára samfellda notkun Zavesca, var meðalminnkun á rúmmáli lifrar 17,5% og meðalminnkun á rúmmáli milta 29,6%. Blóðflagnafjöldi jókst að meðaltali um $22,2 \times 10^9/l$ og meðalaukning á þéttni blóðrauða var 0,95 g/dl.

Í annarri opinni samanburðarrannsókn var 36 sjúklingum, sem fengið höfðu a.m.k. 2 ára uppbótarmeðferð með ensínum, skipt í þrjá meðferðarhópa af handahófi: hjá einum hópi var meðferð

haldið áfram með ímíglúserasa, hjá öðrum hópi var beitt blandaðri meðferð með ímíglúserasa og Zavesca, en hjá þriðja hópnun var skipt alfarið yfir í meðferð með Zavesca. Þessi rannsókn var gerð á 6 mánaða handahófsröðuðu samanburðartímabili og því fylgt eftir með 18 mánaða framlengingu þar sem allir sjúklingar fengu eingöngu Zavesca. Á fyrstu 6 mánuðunum voru rúmmál lifrar og milta og blóðrauðagildi óbreytt hjá sjúklingum sem skiptu yfir í Zavesca. Hjá sumum sjúklinganna varð fækkun á fjölda blóðflagna og aukning í chitotriosidasa-virkni, sem bendir til þess að meðferð með Zavesca eingöngu viðhaldi ekki sömu stjórn á sjúkdómsvirkninni hjá öllum sjúklingum. 29 sjúklingar héldu áfram á framlengingartímabilinu. Við samanburð á mælingum eftir 6 mánuði, var stjórn á sjúkdómnum óbreytt eftir 18 og 24 mánaða einlyfjameðferð með Zavesca (annars vegar 20 sjúklingar og hinsvegar 6). Hröð versnun á Gauchersveiki af tegund 1 kom ekki fram hjá neinum sjúklinganna eftir að skipt var yfir í meðferð með Zavesca eingöngu.

Í ofangreindum tveimur rannsóknum var heildarskammtur Zavesca 300 mg á dag, deilt í þrjá skammta. Enn ein rannsókn með notkun lyfsins einu sér var gerð hjá 18 sjúklingum þar sem heildardagsskammturinn var 150 mg, en niðurstöður þeirrar rannsóknar sýndu fram á minni virkni samanborið við heildardagsskammt sem nemur 300 mg.

Í opinni 2 ára rannsókn án samanburðar voru 42 sjúklingar með Gauchersveiki af tegund 1 skráðir til þátttöku, sem höfðu fengið ensímuppbótarmeðferð í að lágmarki 3 ár og uppfylltu skilyrði um sjúkdóm í jafnvægi í a.m.k. 2 ár. Sjúklingarnir skiptu yfir á einlyfjameðferð með miglustati 100 mg þrisvar á dag. Rúmmál lifrar (aðalverkunarbreyta) var óbreytt frá upphafi til loka meðferðar. Sex sjúklingar hættu meðferð með miglustati fyrir tímum vegna hugsanlegrar versunar sjúkdóms, samkvæmt skilgreiningum rannsóknarinnar. Þrettán sjúklingar hættu meðferð vegna aukaverkunar. Lítil meðallækkun blóðrauða $[-0,95 \text{ g/dl (95\% CI: } -1,38, -0,53)]$ og meðalfækkun blóðflagna $[-44,1 \times 10^9/l (95\% CI: -57,6, -30,7)]$ komu fram frá upphafi til loka rannsóknarinnar. Tuttugu og einn sjúklingur lauk 24 mánaða meðferð með miglustati. Af þeim voru 18 sjúklingar í upphafi innan meðferðarmarkmiða sem sett voru fyrir rúmmál lifrar og milta, þéttni blóðrauða og fjölda blóðflagna og 16 sjúklingar voru enn innan allra þessara meðferðarmarkmiða í mánuði 24.

Einkenni Gauchersveiki af tegund 1 í beinum voru metin í 3 opnum klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 100 mg af miglustati þrisvar á dag í allt að 2 ár ($n = 72$). Í safngreiningu á gögnum án samanburðar, jukust Z-gildi fyrir beinþéttni í lendarhrygg og lærleggshálsi um meira en 0,1 einingu frá grunnildum hjá 27 (57%) og 28 (65%) sjúklinganna í langsum (longitudinal) beinþéttmælingum. Engin tilvik bráðra beinvandamála (bone crisis), blóðþurrðardreps eða beinbrota komu fram á meðferðartímabilinu.

Niemann-Pick sjúkdómur af tegund C

Niemann-Pick sjúkdómur af tegund C sem kemur örsjaldan fyrir, er undantekningarlaust ágengur og á endanum banvænn taugahrönnunarkvilli sem einkennist af skertum flutningi lípíða innan frumna. Einkenni frá taugakerfi eru talin afleiðing óeðlilegrar uppsöfnunar glýkóspingólípíða í tauga- og taugatróðafrumum.

Gögn sem styðja öryggi og verkun Zavesca við Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C eru fengin úr framskyggri (prospective) opinni klínískri rannsókn og afturskyggri (retrospective) könnun. Í klínísku rannsókninni tóku 29 fullorðnir og ungir sjúklingar þátt á 12 mánaða tímabili með samanburði, sem fylgt var eftir með framhaldsmeðferð í að meðaltali 3,9 ár og allt að 5,6 árum. Til viðbótar voru 12 börn skráð í undirannsókn án samanburðar sem stóð yfir í að meðaltali 3,1 ár og allt að 4,4 árum. Af þeim 41 sjúklingi sem skráður var í rannsóknina fengu 14 sjúklingar meðferð með Zavesca í meira en 3 ár. Í könnuninni var skoðaður sjúkdómsferill 66 sjúklinga sem fengu meðferð með Zavesca utan klínísku rannsóknarinnar í að meðaltali í 1,5 ár. Bæði gagnasöfnin hafa að geyma upplýsingar um börn, unglínga og fullorðna sjúklinga, á aldrinum 1 til 43 ára. Skammturinn af Zavesca hjá fullorðnum var venjulega 200 mg þrisvar á dag og var aðlagður skv. líkamsyfirborði hjá börnum.

Í heildina sýna gögnin að meðferð með Zavesca getur dregið úr framgangi einkenna frá taugakerfi sem hafa klíníska þýðingu hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C.

Meta skal reglulega ávinning af meðferð með Zavesca við einkennum frá taugakerfi hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C, t.d. á 6 mánaða fresti; framhald á meðferð skal endurmeta eftir a.m.k. 1 árs meðferð með Zavesca (sjá kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfabreytur miglustats voru metnar hjá heilbrigðum einstaklingum, nokkrum sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1, Fabry sjúkdóm, HIV-smituðum sjúklingum og hjá fullorðnum, unglíngum og börnum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C eða Gauchersveiki af tegund 3.

Lyfjahvörf miglustats virðast hafa línulega fylgni við skammtastærð og vera óháð tíma. Miglustat frásogast hratt hjá heilbrigðum einstaklingum. Hámarksþéttni í plasma er náð u.þ.b. tveim tímum eftir inntöku. Heildaraðgengi hefur ekki verið ákvarðað. Samtímis neysla matar dregur úr frásogshraða (C_{max} lækkaði um 36% og t_{max} seinkaði um 2 tíma) en hefur engin tölfraðilega marktæk áhrif á heildarfrásog miglustats (AUC lækkaði um 14%).

Dreifingarrúmmál miglustats telst vera 83 l. Miglustat binst ekki próteinum í plasma. Brotthvarf miglustats er aðallega með útskilnaði um nýru, þar sem 70-80% af skammtinum eru endurheimt sem óbreytt lyfið í þvagi. Úthreinsun eftir inntöku (apparent oral clearance) (CL/F) telst vera 230 ± 39 ml/mín. Meðal helmingunartími er 6-7 tímar.

Eftir gjöf staks 100 mg skammts af ^{14}C -miglustati hjá heilbrigðum einstaklingum, voru 83% af geislavirkninni endurheimt í þvagi og 12% í hægðum. Nokkur umbrotsefni voru greind í þvagi og hægðum. Mest var af umbrotsefninu miglustatglúkúróníði í þvagi, sem nam 5% af skammtinum. Lokahelmingunartími geislavirkni í plasma var 150 klst. sem bendir til þess að eitt eða fleiri umbrotsefni hafi mjög langan helmingunartíma. Umbrotsefnið sem veldur þessu hefur ekki verið greint, en það gæti safnast upp og náð þéttni umfram þéttni miglustats við jafnvægi.

Lyfjahvörf miglustats eru svipuð hjá fullorðnum sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 og sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C í samanburði við heilbrigða einstaklinga.

Börn

Gögn varðandi lyfjahvörf voru fengin hjá börnum með Gauchersveiki af tegund 3 á aldrinum 3 til 15 ára og sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C á aldrinum 5-16 ára. 200 mg skammtar af miglustati þrisvar á dag hjá börnum, aðlagðir skv. líkamsyfirborði, öllu C_{max} og AUC_{τ} gildum sem voru um það bil tvöföld þau gildi sem fengust eftir 100 mg þrisvar á dag hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1, sem er í samræmi við línuleg lyfjahvörf miglustats í fylgni við skammtastærð. Við jafnvægi var þéttni miglustats í heila- og mænuvökva hjá sex sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 3 31,4-67,2% þéttinnar í plasma.

Takmarkaðar upplýsingar frá sjúklingum með Fabry sjúkdóm og skerta nýrnastarfsemi sýndu að CL/F minnkar með minnkandi nýrnastarfsemi. Þótt fjöldi þeirra sem höfðu lítið og miðlungsskerta nýrnastarfsemi hafi verið mjög lítill benda gögnin til u.þ.b. 40% lækkunar CL/F við lítið skerta nýrnastarfsemi og 60% lækkunar CL/F hjá þeim sem höfðu miðlungsskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Gögn um alvarlega skerta nýrnastarfsemi takmarkast við tvo sjúklinga með kreatínínúthreinsun á bilinu 18-29 ml/mín og er ekki hægt að draga neinar ályktanir um þá sem hafa minni kreatínínúthreinsun. Þessi gögn benda til a.m.k. 70% lækkunar CL/F hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Af fyrirliggjandi gögnum er ekki hægt að sjá neitt marktækt samband eða fylgni milli lyfjahvarfabreyta miglustats og lýðfræðilegra breyta (aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kyns eða kynþáttar).

Engin lyfjahvarfafræðileg gögn eru fyrirliggjandi um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi eða aldraða (> 70 ára).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Megináhrif sem allar tegundir áttu sameiginleg voru þyngdartap og niðurgangur og við stærri skammta, sköddun á slímhúð í maga og görnum (fleiddur og sáramyndun). Áhrif sem greindust hjá dýrum við skammta sem leiddu til svipaðrar eða nokkuð hærri útsetningar en við klíniska notkun voru enn fremur: breytingar í líffærum ónæmiskerfis hjá öllum tegundum sem prófaðar voru, transamínasa breytingar, frymisbólumyndun í skjaldkirtli og brisi, drer, nýrnakvilli og breytingar á hjartavöðva hjá rottum. Þessi áhrif voru talin vera afleiðing veiklunar.

Þegar miglustat var gefið karl- og kvenkyns Sprague Dawley rottum í gegnum magaslöngu í 2 ár, í skammtastærðunum 30, 60 og 180 mg/kg/dag olli það aukinni tíðni offjölgunar millifrumna í eistum (Leydig frumna) og kirtilæxla hjá karlkyns rottum, í öllum skammtastærðum. Altæk útsetning við lægsta skammtinn var lægri eða sambærileg og greinist hjá mönnum (miðað við $AUC_{0-\infty}$) eftir ráðlagðan skammt handa mönnum. NOEL (No Observed Effect Level) var ekki staðfest og áhrifin voru ekki háð skammtastærð. Engin lyfjatengd aukning varð á tíðni æxla í öðrum líffærum hjá karl- eða kvenkyns rottum. Rannsóknir á verkunarhætti hjá rottum leiddu í ljós sértækan verkunarhátt fyrir rottur sem er talinn hafa litla þýðingu fyrir menn.

Þegar miglustat var gefið karl- og kvenkyns CD1 músunum í gegnum magaslöngu í 2 ár, í skammtastærðunum 210, 420 og 840/500 mg/kg/dag (skammtalækkun eftir hálf ár) olli það aukinni tíðni bólgu- og vefjaaukabreytinga í ristli hjá dýrum af báðum kynjum. Miðað við mg/kg/dag og með leiðréttingu á mismun í útskilnaði í hægðum, svöruðu skammtarnir til 8, 16, og 33/19 sinnum hæsta skammts sem ráðlagður er handa mönnum (200 mg þrisvar á dag). Krabbamein í ristlinum kom fram stöku sinnum, við allar skammtastærðir, með tölfræðilega marktækri aukningu við hærri skammta. Ekki er hægt að útiloka að þessar niðurstöður hafi klíniska þýðingu fyrir menn. Engin lyfjatengd aukning varð á tíðni æxla í öðrum líffærum.

Ekkert kom fram sem benti til hættu á stökkbreytandi áhrifum eða litningabreytingum þegar miglustat var metið samkvæmt staðlaðri röð rannsókna á eiturverkun á erfðaeefni.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum sýndu hrörnun og rýrnun sáðpípla. Aðrar rannsóknir sýndu breytingar í sæðisbreytum (þéttni, hreyfanleika og formfræði sæðis) sem samrýmist mælanlegri minnkun á frjósemi. Þessi áhrif urðu við skammta sem voru aðlagðir skv. líkamsyfirborði og voru svipaðir og hjá sjúklingum en voru afturkræf. Miglustat minnkaði lífslíkur fósturvísu/fóstra hjá rottum og kaninum. Greint var frá lengri fæðingum, fósturlát eftir hreiðrun jukust og aukin tíðni æðafrábrigða varð hjá kaninum. Þessi áhrif kunna að hluta að vera tengd eiturverkunum á móður.

Breytingar á mjólkurmyndun í kvenrottum fundust við rannsókn sem stóð í eitt ár. Ferli þessara áhrifa er óþekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Natríumsterkjuglýkólat,
Póvídón (K30),
Magnesíumsterat.

Hylkisskel

Gelatin,
Títantvíoxíð (E171).

Prentblek

Svart járnnoxíð (E172),

Gljálakk.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

ACLAR/ALU þynnupakkningar, afgreiddar í öskju með 4 þynnustrimlum, hver með 21 hylki, samtals 84 hylki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/238/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. nóvember 2002

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. desember 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Zavesca 100 mg hylki

miglustat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 100 mg miglustat.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki.

84 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/02/238/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zavesca

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Zavesca 100 mg hylki

miglustat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag Int

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zavesca 100 mg hylki miglustat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zavesca og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zavesca
3. Hvernig nota á Zavesca
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zavesca
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zavesca og við hverju það er notað

Zavesca inniheldur virka efnið miglustat sem tilheyrir flokki lyfja sem hafa áhrif á efnaskipti. Það er notað við meðferð gegn tveimur sjúkdómum:

- **Zavesca er notað við meðferð gegn vægri til miðlungsalvarlegri Gauchersveiki af tegund 1 hjá fullorðnum.**

Þegar um er að ræða Gauchersveiki af tegund 1 er efni sem nefnist glúkósýlseramíð ekki fjarlægt úr líkamanum. Það safnast upp í ákveðnum frumum í ónæmiskerfi líkamans. Slíkt getur leitt til stækkunar á lifur og milta, breytinga í blóði og beinsjúkdóma.

Hefðbundin meðferð á Gauchersveiki af tegund 1 er ensímuppþótarmeðferð. Zavesca er eingöngu notað þegar ensímuppþótarmeðferð þykir ekki henta sjúklingi.

- **Zavesca er einnig notað við meðferð gegn ágengum einkennum frá taugakerfi vegna Niemann-Pick sjúkdóms af tegund C hjá fullorðnum og hjá börnum.**

Ef þú ert með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C, safnast fita svo sem glýkóspingólípíð upp í frumum í heilanum. Þetta getur valdið truflunum í starfsemi taugakerfisins, svo sem hægum augnhreyfingum, jafnvægi, kyngingum, minni, svo og flogum.

Zavesca verkar með því að hindra ensím sem kallast „glúkósýlseramíð syntasi“ sem stjórnar fyrsta skrefinu í myndun flestra glýkóspingólípíða.

2. Áður en byrjað er að nota Zavesca

Ekki má nota Zavesca

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir miglustati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Zavesca er notað

- ef þú átt við nýrnasjúkdóm að stríða
- ef þú átt við lifrarsjúkdóm að stríða

Læknirinn mun gera eftirfarandi prófanir áður en meðferð með Zavesca hefst og meðan á henni stendur:

- rannsókn til þess að athuga taugar í handleggjum og fótleggjum
- mælingu á B₁₂ vítamín magni
- eftirlit með vexti ef þú ert barn eða unglingur með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C
- eftirlit með fjölda blóðflagna

Ástæða þessara prófana er að sumir sjúklingar fá náladofa eða dofa í hendur og fætur eða léttast meðan þeir taka Zavesca. Prófanirnar hjálpa læknum að ákveða hvort þessi áhrif eru vegna sjúkdómsins eða annars ástands sem þegar er til staðar eða eru vegna aukaverkana Zavesca (frekari upplýsingar í kafla 4).

Ef þú færð niðurgang getur verið að læknirinn biðji þig um að breyta mataræði þínu og minnka neyslu á mjólkursykri og kolvetnum svo sem súkrósa (reyrsykri) eða að taka ekki Zavesca með mat eða að minnka skammtinn af Zavesca tímabundið. Í sumum tilfellum getur læknirinn ávísað hægðastemmandi lyfi eins og lóperamíði. Ráðfærðu þig við lækinn ef þessi úrræði hjálpa ekki gegn niðurganginum eða ef þú færð önnur einkenni frá meltingarvegi. Í slíku tilfalli getur læknirinn ákveðið að gera frekari rannsóknir.

Karlkyns sjúklingar ættu að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á Zavesca meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð er lokið.

Börn og unglingar

Ekki skal gefa börnum né unglingum (yngri en 18 ára) lyfið sem eru með Gaucherveiki af tegund 1, vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið verkar á þennan sjúkdóm.

Notkun annarra lyfja samhliða Zavesca

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækinn vita ef þú notar lyf sem innihalda ímíglúserasa, sem eru stundum notuð samhliða Zavesca. Þau geta minnkað magn Zavesca í líkama þínum.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Þú átt ekki að taka Zavesca ef þú ert þunguð eða hyggst verða þunguð. Læknir þinn mun veita þér frekari upplýsingar. Þú verður að nota öruggar getnaðarvarnir á meðan þú ert að taka Zavesca. Þú skalt ekki vera með barn á brjósti á meðan þú tekur Zavesca.

Karlkyns sjúklingar skulu nota öruggar getnaðarvarnir á meðan Zavesca er tekið og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Zavesca getur valdið sundli. Akið ekki og notið hvorki tæki né vélar ef vart verður við sundli.

Zavesca inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Zavesca

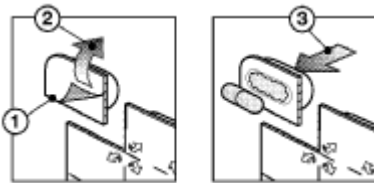
Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- **Við Gauchersveiki af tegund 1:** Venjulegur skammtur fyrir fullorðna er eitt hylki (100 mg), þrisvar á dag (morgun, eftirmiðdag, kvöld). Þetta þýðir daglegt hámark sem nemur þremur hylkjum (300 mg).
- **Við Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C:** Venjulegur skammtur fyrir fullorðna og unglunga (eldri en 12 ára) er tvö hylki (200 mg) þrisvar á dag (morgun, eftirmiðdag, kvöld). Þetta þýðir daglegt hámark sem nemur sex hylkjum (600 mg).

Fyrir börn **yngrri en 12 ára** mun læknirinn aðlaga skammtinn við Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C.

Ef þú ert með nýrnvandamál gætir þú fengið lægri upphafsskammt. Læknirinn kann að minnka skammtinn, t.d. í eitt hylki (100 mg) einu sinni eða tvisvar á dag ef þú færð niðurgang þegar þú tekur Zavesca (sjá kafla 4). Læknirinn gefur þér upplýsingar um hversu löng meðferðin verður.

Til að ná í hylki:



1. Rífið frá við gataröð
2. Flettið pappírnum frá við örvar
3. Þrýstið hylkinu í gegnum álþynnuna

Zavesca má taka með eða án matar. Hylkin á að gleypa heil og taka þau með glasi af vatni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Leitaðu strax ráða hjá læknum ef þú tekur fleiri hylki en þér hefur verið sagt að gera. Í klínískum rannsóknum hefur Zavesca verið notað í skömmtum allt að 3.000 mg: þetta olli fækkun hvítra blóðkorna og öðrum aukaverkunum svipuðum þeim sem lýst er í kafla 4.

Ef gleymist að taka Zavesca

Taktu næsta hylki á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Zavesca

Ekki hætta að taka Zavesca án þess að ræða við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar:

Nokkur sjúklingar hafa fundið fyrir náladofa í höndum og fótum (algengt). Þetta gætu verið einkenni úttaugakvilla, vegna aukaverkana Zavesca eða vegna ástands sem þegar var fyrir hendi.

Læknirinn mun gera nokkrar prófanir áður en meðferð með Zavesca hefst og meðan á henni stendur til þess að meta þetta (sjá kafla 2).

Ef þú færð eitthvert þessara einkenna skalt þú láta lækninn vita eins fljótt og unnt er.

Ef þú færð örlítinn skjálfta, yfirleitt **handskjálfta**, **láttu lækni vita** eins fljótt og auðið er. Skjálftinn hættir oft án þess að hætta þurfi meðferðinni. Stundum þarf læknirinn að minnka Zavesca skammtinn eða stöðva Zavesca meðferðina til þess að stöðva skjálftann.

Mjög algengar: (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Algengustu aukaverkanirnar eru niðurgangur, vindgangur, kviðverkir (magaverkir), þyngdartap og minnkuð matarlyst.

Ekki hafa áhyggjur **þó þú léttist** við upphaf meðferðar með Zavesca. Flestir hætta að léttast þegar líður á meðferðina.

Algengar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Algengar aukaverkanir við meðferð eru m.a. höfuðverkur, sundl, náladofi, óeðlileg samhæfing hreyfinga, snertiskynsminnkun, meltingartruflanir (brjóstsviði), ógleði, hægðatregða og uppköst, uppþemba eða óþægindi í kvið og blóðflagnafæð. Einkenni frá taugum og blóðflagnafæð geta verið vegna undirliggjandi sjúkdóms.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru vöðvakrampar eða máttleysi, þreyta, kuldahrollur og lasleiki, þunglyndi, erfiðleikar við svefn, gleymaska og minnkuð kynhvöt.

Flestir sjúklingar fá eina eða fleiri af þessum aukaverkunum við upphaf meðferðar eða öðru hverju meðan á meðferð stendur. Flest tilfelli eru lítilvæg og hverfa nokkuð fljótlega. Ef einhver þessara aukaverkana veldur vandræðum skal haft samband við lækni. Hann gæti minnkað skammtinn af Zavesca eða mælt með öðrum lyfjum til að hafa hemil á aukaverkunum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zavesca

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkingar og aðrar upplýsingar

Zavesca inniheldur

Virka innihaldsefnið er miglustat 100 mg.

Önnur innihaldsefni eru:

Natríumsterkjuglýkólat,
Póvídón (K30),
Magnesíumsterat.

Gelátín,
Títantvíoxíð (E171).

Svart járnóxíð (E172),
Gljálakk.

Lýsing á útliti Zavesca og pakkningastærðir

Zavesca er hvítt 100 mg hylki með „OGT 918“ prentað með svörtu á hettuna og „100“ prentað með svörtu á neðri hlutann.

Askja með 4 þynnustrímlum sem innihalda 21 hylki hver, samtals 84 hylki.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.