

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zavesca 100 mg kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 100 mg miglustata (*Miglustat*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Kapsulas, cietās

Balta kapsula ar uzdrukātu melnu uzrakstu “OGT 918” uz vāciņa un melnu uzrakstu “100” uz pamatdaļas.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zavesca ir indicēts iekšķīgai lietošanai pieaugušiem pacientiem vieglas līdz vidēji smagas 1. tipa Gošē slimības gadījumā. Zavesca lieto tikai tādu pacientu ārstēšanai, kuriem nav piemērojama enzīma aizstājterapija (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Zavesca ir indicēts progresējošas neiroloģiskas simptomātikas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem un bērniem C tipa Nīmana – Pika (*Niemann-Pick*) slimības gadījumā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze attiecīgi Gošē slimības vai C tipa Nīmana – Pika slimības ārstēšanā.

#### Devas

#### Devas 1. tipa Gošē slimības gadījumā

##### *Pieaugušie*

Ieteicamā sākuma deva pieaugušiem pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību ir 100 mg trīs reizes dienā.

Dažiem pacientiem caurejas dēļ var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana līdz 100 mg vienu vai divas reizes dienā.

##### *Pediātriskā populācija*

Zavesca efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 17 gadiem ar 1. tipa Gošē slimību nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Devas C tipa Nīmana – Pika slimības gadījumā

##### *Pieaugušie*

Ieteicamā deva pieaugušiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību ir 200 mg trīs reizes dienā.

### *Pediātriskā populācija*

Ieteicamā deva pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem) ar C tipa Nīmana – Pika slimību ir 200 mg trīs reizes dienā.

Devas pacienti, kuri jaunāki par 12 gadiem, jāpiemēro, ņemot vērā ķermeņa virsmas laukumu, kā tas parādīts turpmāk:

Ķermeņa virsmas laukums (m <sup>2</sup> )	Ieteicamā deva
> 1,25	200 mg trīs reizes dienā
> 0,88 – 1,25	200 mg divas reizes dienā
> 0,73 – 0,88	100 mg trīs reizes dienā
> 0,47 – 0,73	100 mg divas reizes dienā
≤ 0,47	100 mg vienu reizi dienā

Dažiem pacientiem caurejas dēļ var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana.

Terapijas ieguvums no ārstēšanas ar Zavesca pacientiem ir jānovērtē regulāri (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieredze Zavesca lietošanai pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuri jaunāki par 4 gadiem, ir ierobežota.

### *Īpašas populācijas*

#### *Gados vecāki cilvēki*

Nav pieredzes par Zavesca lietošanu pacientiem vecumā no 70 gadiem.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Farmakokinētiskie dati liecina par paaugstinātu sistēmisku miglustata iedarbību pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pacienti ar 1. tipa Gošē slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 50–70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zāļu lietošana jā sāk ar devu 100 mg divas reizes dienā, bet pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 50–70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ar devu 200 mg divas reizes dienā (pacienti, kuri jaunāki par 12 gadiem devu pielāgo atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam).

Pacienti ar 1. tipa Gošē slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 30–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, lietošana jā sāk ar devu 100 mg vienu reizi dienā, bet pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 30–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ar devu 100 mg divas reizes dienā (pacienti, kuri jaunāki par 12 gadiem, devu pielāgo atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam).

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zāļu lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Zavesca lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav izvērtēta.

### *Lietošanas veids*

Zavesca var lietot gan kopā ar ēdienu, gan tukšā dūšā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Trīce

Ārstēšanas laikā aptuveni 37% pacientu, kuri piedalījās klīniskos pētījumos par 1. tipa Gošē slimību un 58% pacientu, kuri piedalījās klīniskā pētījumā par C tipa Nīmana – Pika slimību, ziņoja par trīci ārstēšanas laikā. 1. tipa Gošē slimības gadījumā trīce tika raksturota kā izteikta fizioloģiska roku trīce. Trīce parasti sākās pirmajā ārstēšanas mēnesī un daudzos gadījumos izzuda 1 līdz 3 mēnešu ārstēšanās laikā. Devas samazināšana parasti mazina trīci dažu dienu laikā, taču dažkārt var būt nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana.

##### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi, galvenokārt caureja, tika novēroti vairāk nekā 80% pacientu vai nu ārstēšanas sākumā, vai arī periodiski ārstēšanas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Mehānisms visticamāk ir disaharidāžu, piemēram, saharāzes-izomaltāzes inhibīcija kuņģa-zarnu traktā, kas izraisa diētas disaharidāžu samazinātu uzsūkšanos. Klīniskajā praksē novērots, ka miglustata ierosinātos notikumos kuņģa-zarnu traktā mazina izmaiņas individuālajā diētā (piemēram, samazināta saharozes, laktozes un citu ogļhidrātu uzņemšana), Zavesca lietošana starp ēdienreizēm un/vai pretcaurejas zāļu, piemēram, loperamīda, lietošana. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana. Pacienti ar hronisku caureju vai citiem pastāvīgiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, kurus nemazina šie pasākumi, jāizmeklē atbilstoši klīniskās praksei. Zavesca nav pētīts pacientiem ar nopietnām kuņģa-zarnu trakta slimībām anamnēzē, tai skaitā iekaisīgām zarnu slimībām.

##### Ietekme uz spermatogēnēzi

Vīriešiem Zavesca lietošanas laikā ir jālieto droši kontraceptīvie līdzekļi. Pētījumi ar žurkām liecina, ka miglustats nelabvēlīgi ietekmē spermatogēnēzi un spermas rādītājus, un vājina auglību (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Kamēr nav pieejama papildu informācija, vīriešiem, kuri vēlas radīt pēcnācējus, ir jāpārtrauc Zavesca lietošana un turpmākos 3 mēnešus jālieto drošas kontraceptīvās metodes.

##### Īpašas populācijas

Ierobežotās pieredzes dēļ, pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem Zavesca jālieto piesardzīgi. Nieru funkcija un miglustata klīrenss ir cieši saistīti un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem miglustata iedarbība ir ievērojami pastiprināta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pašlaik nav pietiekamas klīniskās pieredzes, lai šiem pacientiem norādītu ieteicamās devas. Zavesca lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nav ieteicama.

##### 1. tipa Gošē slimība

Lai gan iepriekš neārstētu pacientu grupā ar 1. tipa Gošē slimību nav veikti tieši salīdzinājumi ar enzīma aizstājterapiju (EAT), nav pierādījumu par Zavesca efektivitātes vai drošības priekšrocībām salīdzinājumā ar EAT. EAT ir standarta ārstēšanas veids pacientiem, kuriem nepieciešama ārstēšana 1. tipa Gošē slimības gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Zavesca efektivitāte un drošība nav specifiski izvērtēta pacientiem ar smagu Gošē slimības formu.

Ieteicams regulāri uzraudzīt  $B_{12}$  vitamīna koncentrāciju, jo pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību bieži sastopams  $B_{12}$  vitamīna deficīts.

Zavesca terapijas laikā tika novēroti perifēras neiropātijas gadījumi gan pacientiem ar blakus slimībām, piemēram,  $B_{12}$  vitamīna deficītu vai monoklonālu gammopātiju, gan pacientiem bez tām. Šķiet, ka perifēra neiropātija ir biežāk sastopama pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, salīdzinājumā ar vispārējo populāciju. Visiem pacientiem ir jāveic sākotnēja un atkārtota neiroloģiskā pārbaude.

Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, ieteicama trombocītu skaita kontrole. Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, kuri pārgāja no enzīma aizstājterapijas (EAT) uz Zavesca, tika novērota neliela, ar asiņošanu nesaistīta, trombocītu skaita samazināšanās.

## C tipa Nīmana – Pika slimība

Ieguvumi neiroloģiskas simptomātikas ārstēšanai ar Zavesca pacientiem, kuriem ir C tipa Nīmana – Pika slimība, jānovērtē regulāri, piemēram, ik pēc 6 mēnešiem. Turklāt, vismaz pēc 1 gada ārstēšanas ar Zavesca būtu jāizvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība.

Dažiem pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuri tika ārstēti ar Zavesca, tika novērota neliela, ar asiņošanu nesaistīta, trombocītu skaita samazināšanās. No pacientiem, kuri tika iekļauti klīniskajā pētījumā, 40-50% trombocītu skaits bija mazāks par sākumstāvokļa zemāko normas robežu. Šiem pacientiem ieteicama trombocītu skaita kontrole.

### Pediatriskā populācija

Dažiem pediatrikās populācijas pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību ir ziņots par samazinātu augšanu agrīnajā ārstēšanas fāzē ar miglustatu, kad sākotnējam zaudētā svara pieaugumam dažkārt pievienojās vai sekoja samazināts auguma garuma pieaugums. Bērnu un pusaudžu ārstēšanas laikā ar Zavesca jākontrolē to augšana; lai lemtu par terapijas turpināšanu, individuāli jāizvērtē ieguvuma/riska attiecība.

### Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Ierobežoti dati liecina, ka Zavesca un enzīmu aizstājterapijas ar imiglicerāzi vienlaicīgas lietošanas rezultātā pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību var mazināties miglustata iedarbība (nelielā paralēlu grupu pētījumā novērots  $C_{max}$  samazinājums aptuveni par 22% un AUC samazinājums par 14%). Šis pētījums norādīja arī, ka Zavesca neietekmē vai minimāli ietekmē imiglicerāzes farmakokinētiku.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par miglustata lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pietiekami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, ieskaitot grūtas dzemdības (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Miglustats šķērso placentāro barjeru un to nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai miglustats izdalās mātes pienā. Zavesca nedrīkst lietot zīdīšanas laikā.

### Fertilitāte

Pētījumi ar žurkām liecina, ka miglustats nelabvēlīgi ietekmē spermas rādītājus (kustīgumu un morfoloģiju), un tādējādi vājina auglību (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu). Kamēr nav pieejama papildu informācija, vīriešiem, kuri vēlas radīt pēcnācējus, ieteicams pārtraukt Zavesca lietošanu un turpmākos 3 mēnešus un lietot efektīvas kontracepcijas metodes.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto kontraceptīvie līdzekļi. Vīriešiem Zavesca lietošanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Zavesca nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Kā blakusparādība

ļoti bieži tiek novērots reibonis, un pacienti, kuri cieš no reiboņa, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila pārskats

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots Zavesca klīniskajos pētījumos bija caureja, gāzu uzkrāšanās, sāpes vēderā, svara zudums un trīce (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visbiežāk ziņotā nopietnā nelabvēlīgā blakusparādība, kuru novēroja lietojot Zavesca klīniskajos pētījumos, bija perifērā neiropātija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienpadsmit klīniskajos pētījumos, izmantojot Zavesca devas 50-200 mg trīs reizes dienā, tika ārstēti 247 pacienti ar dažādām indikācijām vidēji 2,1 gadus ilgi. 132 no šiem pacientiem slimoja ar 1. tipa Gošē slimību un 40 ar C tipa Nīmana – Pika slimību. Vairumā gadījumu blakusparādības bija vieglas līdz vidēji izteiktas un līdzīga biežuma gan testējamo indikāciju, gan devu grupā.

##### Nevēlamo blakusparādību uzskatījums tabulā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām paziņots no klīniskajiem pētījumiem un paziņots spontāni, kuras tika novērotas >1% pacientu ir apkopotas tabulā, atbilstoši orgānu sistēmai un sastopamības biežumam (ļoti bieži:  $\geq 1/10$ , bieži:  $\geq 1/100 < 1/10$ , retāk:  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ , reti:  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ , ļoti reti:  $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās reakcijas sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

##### Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi

Bieži Trombocitopēnija

##### Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži Ķermeņa svara samazināšanās, samazināta apetīte

##### Psihiskie traucējumi

Bieži Depresija, bezmiegs, libido samazinājums

##### Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži Trīce

Bieži Perifēra neiropātija, ataksija, amnēzija parestēzija, hipoestēzija, galvassāpes, reibonis

##### Kunģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži Caureja, meteorisms, sāpes vēderā

Bieži Slikta dūša, vemšana, vēdera uzpūšanās/diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, dispepsija

##### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži Muskuļu spazmas, muskuļu vājums

##### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži Sagurums, astēnija, drebuļi un nespēks

##### Izmeklējumi

Bieži Nervu vadītspējas traucējumi

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ķermeņa svara samazināšanās novērota aptuveni 55% pacientu. Visizteiktāko svara samazinājumu novēroja no 6. līdz 12. zāļu lietošanas mēnesim.

Zavesca tika pētīts indikācijās, kur par noteiktām parādībām, piemēram, neiropsiholoģiskiem simptomiem/pazīmēm, kognitīvo disfunkciju un trombocitēmiju, tika ziņots kā par zāļu lietošanas blakusparādībām, bet tās varēja būt arī pamatslimības izraisītas.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

### Simptomi

Akūti pārdozēšanas simptomi nav noteikti. HIV pozitīviem pacientiem klīnisko pētījumu laikā Zavesca tika ordinēts devā līdz 3000 mg/dienā laika periodā līdz sešiem mēnešiem. Novērotās nevēlamās blakusparādības bija šādas: granulocitopēnija, reibonis un parestēzijas. Līdzīgā pacientu grupā, kas saņēma devu 800 mg/dienā vai lielāku, tika novērota arī leukopēnija un neutropēnija.

### Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicama vispārējā medicīniskā aprūpe.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi gremošanas trakta un vielmaiņas produkti, ATĶ kods: A16AX06.

#### 1. tipa Gošē slimība

Gošē slimība ir iedzimts vielmaiņas traucējums, ko izraisa nespēja noārdīt glikozilkeramīdu, kā rezultātā lizosomās veidojas šīs vielas uzkrāšanās un vispārīga organisma patoloģija. Miglustats ir glikozilkeramīda sintāzes, kas atbild par pirmo soli lielākās daļas glikolipīdu sintēzē, inhibitors. *In vitro* glikozilkeramīda sintāzi inhibē miglustats ar 20-37 μM IC<sub>50</sub>. Turklāt eksperimentāli, *in vitro* ir pierādīta inhibitora darbība uz ne-lizosomālu glikozilkeramīdāzi. Inhibitora darbība uz glikozilkeramīda sintēzi veido pamatu substrāta samazināšanas terapijai Gošē slimības gadījumā.

Pivotāls pētījums ar Zavesca tika veikts pacientiem, kuri nespēja vai nevēlējās saņemt EAT. EAT nesaņemšanas iemesli ietvēra apgrūtinātu intravenozo infūziju un piekļūšanu vēnām. 12 mēnešu nesalīdzinošā pētījumā tika iekļauti divdesmit astoņi pacienti ar vieglu līdz vidēji smagu 1. tipa Gošē slimību, un šo pētījumu pabeidza 22 pacienti. 12 mēnešu laikā bija vērojama aknu izmēru samazināšanās vidēji par 12,1% un liesas izmēru samazināšanās vidēji par 19,0%. Tika novērots arī hemoglobīna koncentrācijas pieaugums vidēji par 0,26 g/dl un trombocītu skaita pieaugums vidēji par  $8,29 \times 10^9/l$ . Astoņpadsmit pacienti pēc tam turpināja saņemt Zavesca saskaņā ar brīvprātīgas pagarinātas ārstēšanas protokolu. Klīniskais ieguvums pēc 24 un 36 mēnešiem tika izvērtēts 13 pacientiem. Pēc 3 gadus ilgas nepārtrauktas ārstēšanās ar Zavesca aknu un liesas izmēru vidējais samazinājums bija attiecīgi 17,5% un 29,6%. Trombocītu skaits pieauga vidēji par  $22,2 \times 10^9/l$  un hemoglobīna koncentrācija – vidēji par 0,95 g/dl.

Otrā atklātā, kontrolētā pētījumā trīs ārstēšanas grupās randomizēja 36 pacientus, kas vismaz 2 gadus bija saņēmuši ārstēšanu ar EAT; grupas: ārstēšanas turpināšana ar imiglicerāzi, imiglicerāzi kombinācijā ar Zavesca vai pāriešana uz ārstēšanu ar Zavesca. Šis pētījums tika veikts sešu mēnešu

ilgā randomizētā salīdzinājuma periodā, kam sekoja 18 mēnešus ilgs pagarinājums, kura laikā visi pacienti saņēma Zavesca monoterapiju. Pirmajos 6 mēnešos pacientiem, kuru ārstēšana tika nomainīta ar Zavesca, netika novērotas aknu un liesas izmēru, kā arī hemoglobīna līmeņa izmaiņas. Dažiem pacientiem samazinājās trombocītu skaits un pieauga citotriozidāzes aktivitāte, norādot, ka monoterapija ar Zavesca var būt nepietiekama, lai uzturētu vienādu slimības aktivitātes kontroli visiem pacientiem. 29 pacientiem tika izmantots pagarinājuma periods. Veicot izmeklējumus pēc 6 mēnešiem, slimības kontrole nemainījās pēc 18 un 24 mēnešus ilgas Zavesca monoterapijas (attiecīgi 20 un 6 pacientiem). Nevienam pacientam netika konstatēts 1. tipa Gošē slimības pasliktinājums pēc pāriešanas uz Zavesca monoterapiju.

Iepriekš aprakstītajos divos pētījumos kopējā Zavesca dienas deva bija 300 mg, ko ordinēja trīs dalītās devās. 18 pacientiem tika veikts papildu monoterapijas pētījums, izmantojot kopējo dienas devu 150 mg, un rezultāti liecināja par mazāku efektivitāti salīdzinājumā ar kopējo dienas devu 300 mg.

Atklātā, nesalīdzinošā, 2 gadus ilgā pētījumā tika iesaistīti 42 pacienti ar 1. tipa Gošē slimību, kas vismaz 3 gadus bija saņēmuši ārstēšanu ar EAT un atbilda vismaz 2 gadus ilgas, stabilas slimības kritērijiem. Pacienti pārgāja uz miglustata monoterapiju, lietojot 100 mg trīs reizes dienā. Netika novērotas izmaiņas aknu izmērā (primārais efektivitātes kritērijs) periodā no sākotnējās novērtēšanas līdz terapijas beigām. Sešiem pacientiem miglustata terapija tika priekšlaicīgi pārtraukta, slimības iespējamās pasliktināšanās dēļ, atbilstoši pētījuma protokolam. Trīspadsmit pacienti terapiju pārtrauca nelabvēlīgas blakusparādības dēļ. Periodā no sākotnējā stāvokļa novērtēšanas līdz pētījuma beigām novēroja nelielu vidējā hemoglobīna līmeņa  $[-0,95 \text{ g/dl (95\% TI: } -1,38, -0,53)]$  un trombocītu skaita  $[-44,1 \times 10^9/l (95\% \text{ TI: } -57,6, -30,7)]$  samazināšanos. 24 mēnešus ilgo miglustata terapiju pabeidza divdesmit viens pacients. No tiem 18 pacientiem, kuri sākotnējā novērtējumā iekļāvās noteiktajās aknu un liesas izmēru, hemoglobīna līmeņa un trombocītu skaita terapijas normās, 16 vēl arvien atbilda visām terapijas normām ārstniecības 24 mēnešos.

3 atklātos klīniskos pētījumos tika pētītas 1. tipa Gošē slimības kaulu manifestācijas pacientiem, ārstētiem ar miglustata devu 100 mg trīs reizes dienā 2 gadu laikā ( $n=72$ ). Veicot nekontrolēto datu grupu analīzes, kaulu minerālvielu blīvuma Z-rādītāji jostas skriemelī un augšstilba kaula kakliņā palielinājās par vairāk nekā 0,1 vienību, salīdzinot ar sākumstāvokli 27 (57%) un 28 (65%) pacientiem, kuriem tika veikti garenvirziena kaulu blīvuma mērījumi. Ārstēšanas periodā nebija kaulu krīzes, avaskulāras nekrozes vai lūzumu gadījumu.

### C tipa Nīmana – Pika slimība

C tipa Nīmana – Pika slimība ir ļoti reta, progresējoša un ar laiku letāla neurodeģeneratīva saslimšana, kam raksturīgi intracelulāro lipīdu transportēšanas traucējumi. Neuroloģiskie simptomi tiek uzskatīti par sekundāriem patoloģiskās glikosfingolipīdu uzkrāšanās dēļ neironos un glijas šūnās.

Zavesca drošību un efektivitāti apstiprinoši dati C tipa Nīmana – Pika slimības gadījumā iegūti prospektīvā atklātā klīniskā pētījumā un retrospektīvā pārskatā. Klīniskajā pētījumā piedalījās 29 pieaugušie un pusaudži 12 mēnešu kontrolētā periodā, kam sekoja turpmāka terapija, kas ilga vidēji no 3,9 līdz 5,6 gadiem. Papildus tika reģistrēti 12 pediatrie pacienti nekontrolētā apakšpētījumā, kura kopējais vidējais ilgums bija 3,1 līdz 4,4 gadi. Starp 41 pētījumā reģistrēto pacientu 14 tika ārstēti ar Zavesca vairāk nekā 3 gadus. Pārskatā tika iekļautas 66 pacientu gadījumu sērijas, kuru ārstēšana ar Zavesca nenotika klīniskā pētījuma ietvaros un kuru ārstēšanas vidējais ilgums bija 1,5 gadi. Abos datu apkopojumos tika ietverti gan pediatrie pacienti, gan pusaudži un pieaugušie vecumā no 1 līdz 43 gadiem. Parastā Zavesca deva pieaugušajiem bija 200 mg trīs reizes dienā, bet pediatriekajiem pacientiem tika pielāgota atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam.

Kopumā dati norāda, ka ārstēšana ar Zavesca var samazināt klīniski nozīmīgu neuroloģisko simptomu progresēšanu pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību.



Ieguvums no ārstēšanas ar Zavesca attiecībā uz neiroloģisko simptomātiku pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību jānovērtē regulāri, piemēram, ik pēc 6 mēnešiem. Turklāt, vismaz pēc 1 gada ārstēšanas ar Zavesca būtu jāizvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētiskie miglustata rādītāji tikai izvērtēti veseliem cilvēkiem, nelielam 1. tipa Gošē slimības, Fabrī slimības, ar HIV inficētu pacientu skaitam un pieaugušajiem, jauniešiem un bērniem ar C tipa Nīmana – Pika slimību vai 3. tipa Gošē slimību.

Miglustata kinētika ir lineāra devai un nesaistīta ar laiku. Miglustats veseliem cilvēkiem tiek ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 2 stundas pēc devas ieņemšanas. Absolūtā biopieejamība nav noteikta. Lietošana vienlaikus ar pārtiku samazina absorbcijas ātrumu ( $C_{max}$  samazinājās par 36% un  $t_{max}$  pagarinājās par 2 stundām), taču tam nav statistiski būtiskas ietekmes uz miglustata absorbcijas apjomu (AUC samazinājās par 14%).

Šķietamais miglustata sadalījuma tilpums ir 83 l. Miglustats nesaistās ar plazmas olbaltumvielām. Miglustats galvenokārt tiek izvadīts ekskrecijas ceļā caur nierēm. Ar urīnu neizmainītā veidā izdalās 70-80% devas. Šķietamais perorālais klīrens (CL/F) ir  $230 \pm 39$  ml/min. Vidējais eliminācijas pusperiodes ir 6–7 stundas.

Pēc vienreizējas 100 mg  $^{14}C$ -miglustata devas ordinēšanas veseliem brīvprātīgajiem, 83% radioaktivitātes tika izdalīta ar urīnu un 12% ar fecēm. Urīnā un fecēs tika atklāti arī vairāki metabolīti. Visvairāk ar urīnu izdalītais metabolīts bija miglustata glikuronīds, kas sastādīja 5% devas. Galīgais radioaktivitātes pussabrukšanas periods plazmā bija 150 h, kas liecina par vienu vai vairāku metabolītu klātbūtni ar ļoti garu pussabrukšanas periodu. Šis metabolīts nav identificēts, bet var uzkrāties un sasniegt koncentrācijas, kas pārsniedz miglustata daudzumu līdzsvara koncentrācijā.

Miglustata farmakokinētiskās īpašības pieaugušajiem pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību un C tipa Nīmana – Pika slimību, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, ir līdzīgas.

### Pediātriskā populācija

Informācija par farmakokinētiku tika iegūta par pediātriskiem pacientiem ar 3. tipa Gošē slimību, kuru vecums bija no 3 līdz 15 gadiem, un par pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuru vecums bija no 5 līdz 16 gadiem. Ordinējot 200 mg devu bērniem trīs reizes dienā, atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, tika iegūtas  $C_{max}$  un  $AUC_{\tau}$  vērtības, kas aptuveni divas reizes pārsniedza vērtības, kas tika iegūtas pēc 100 mg devu trīs reizes dienā lietošanas pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, - tas atbilst miglustata farmakokinētikai, kas ir lineāra devai. Līdzsvara koncentrācijā miglustata koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā sešiem 3. tipa Gošē slimības pacientiem bija 31,4–67,2% no koncentrācijas plazmā.

Ierobežoti dati par pacientiem ar Fabrī slimību un nieru darbības traucējumiem liecina, ka CL/F samazinās, samazinoties nieru funkcijai. Lai gan cilvēku skaits ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija neliels, dati liecina par CL/F samazināšanos par aptuveni 40% un 60% attiecīgi vieglu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumos. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem aprobežojas ar diviem pacientiem, kuriem kreatinīna klīrens bija 18 – 29 ml/min robežās, un nav ekstrapolējami ārpus šīm robežām. Šie dati liecina, ka CL/F samazinās vismaz par 70% pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi.

Starp pieejamiem datiem netika novērota būtiska saistība vai tendences starp miglustata farmakokinētiskajiem rādītājiem un demogrāfiskajiem rādītājiem (vecumu, ĶMI, dzimumu vai rasi).

Nav pieejami farmakokinētikas dati pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem un gados vecākiem cilvēkiem (>70 gadiem).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Galvenās izpausmes, kas bija kopīgas visām sugām, bija ķermeņa svara samazināšanās un caureja, un lielāku devu gadījumā – kuņģa un zarnu gļotādas bojājumi (erozijas un čūlas). Dzīvniekiem novērotie efekti, lietojot devas, kas līdzīgas vai nedaudz augstākas par klīniskās iedarbības devu, bija šādi: izmaiņas limfātiskās sistēmas orgānos visās testētajās sugās, transamināžu līmeņa izmaiņas, vakuolu veidošanās vairogdziedzerī un aizkuņģa dziedzerī, katarakta, nefropātija un sirds muskuļa izmaiņas žurkām. Tika uzskatīts, ka šīs izmaiņas ir sekundāras un radušās organisma novājināšanās rezultātā.

Iekšķīga 2 gadus ilga miglustata nozīmēšana *Sprague-Dawley* žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot devas 30, 60 un 180 mg/kg/dienā, palielināja sēklinieku intersticiālo šūnu (Lēdīga šūnu) hiperplāzijas un adenomu sastopamības biežumu žurku tēviņiem visu devu grupās. Zemākās devas sistēmisko iedarbību var salīdzināt ar iedarbību, ko novēro cilvēkam (pamatojoties uz  $AUC_{0-\infty}$ ) vai arī iedarbība bija mazāka, lietojot ieteikto devu. Netika noteikta augstākā devas koncentrācija, kas neizraisa ietekmi (*No Observed Effect Level (NOEL)*), un ietekme nebija atkarīga no devas. Ne žurku tēviņiem, ne mātītēm nenovēroja ar zālēm saistītu audzēju sastopamības biežuma palielināšanos citos orgānos. Mehānistiskos pētījumos tika atklāts žurkām specifisks mehānisms, kas cilvēkiem sastopams reti.

2 gadus ilga iekšķīga miglustata nozīmēšana CD1 peļu tēviņiem un mātītēm, lietojot devas 210, 420 un 840/500 mg/kg/dienā (devu samazinot pēc pusgada), palielināja iekaisīgu un hiperplastisku izmaiņu sastopamības biežumu resnajā zarnā abu dzimumu dzīvniekiem. Pamatojoties uz mg/kg/dienā un korekcijai ņemot vērā fekālās ekskrecijas atšķirības, tas atbilstu 8, 16 un 33/19 reizu lielākām devām par tām, kas maksimāli rekomendētas cilvēkiem (200 mg trīs reizes dienā). Visu devu grupās tika novēroti resnās zarnas karcinomas gadījumi, bet to sastopamība statistiski ticami palielinājās tikai augstāko devu grupā. Nevar izslēgt šo datu nozīmi cilvēkiem. Nenovēroja ar zālēm saistītu audzēju sastopamības biežuma palielināšanos citos orgānos.

Standarta genotoksicitātes testos miglustats neuzrādīja nekādu potenciālu mutagēnai vai klastogēnai iedarbībai.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi žurkām parādīja iedarbību uz sēklinieku sēklu veidojošo epitēliju. Citi pētījumi atklāja izmaiņas spermas rādītājos (kustīgumā un morfoloģijā), kas atbilda novērotajam vairoģības samazinājumam. Šī iedarbība bija vērojama devās, kas bija līdzīgas pacientu devām, taču iedarbība bija atgriezeniska. Miglustats ietekmēja embrija/augļa izdzīvošanu žurkām un trušiem: bija ziņojumi par grūtām dzemdībām, palielinājās pēcimplantācijas embrija/augļa zaudējumu skaits, kā arī palielinājās asinsvadu anomāliju skaits trušiem. Šī iedarbība daļēji var būt saistīta ar toksicitāti mātei.

Gadu ilgā pētījumā žurku mātītēm tika novērotas izmaiņas laktācijā. Šīs iedarbības mehānisms nav zināms.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Kapsulas saturs

nātrija cietes glikolāts,  
povidons (K30),  
magnija stearāts.

#### Kapsulas apvalks

želatīns,  
titāna dioksīds (E171).

#### Uzdrukas tinte

melns dzelzs oksīds (E172),  
šellaka.

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

*ACLAR*/Alumīnija blistera plāksnītes, kārbīņā ir 4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē ir 21 kapsula, kopā iepakojumā ir 84 kapsulas.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/02/238/001

## **9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2002. gada 20. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 08. decembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

### • Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu *un* periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

### • Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**III PIELIKUMS**  
**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KĀRBINĀ**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zavesca 100 mg kapsulas

Miglustat

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 100 mg miglustata

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Kapsula, cietā

84 kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀĻES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**



**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/02/238/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zavesca

**17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikālais identifikators.

**18. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – CILVĒKA NOLASĀMI DATI**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zavesca 100 mg kapsulas

Miglustat

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Janssen-Cilag Int

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Zavesca 100 mg kapsulas

Miglustat

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Zavesca un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zavesca lietošanas
3. Kā lietot Zavesca
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zavesca
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Zavesca un kādam nolūkam to lieto**

Zavesca satur aktīvo vielu miglustatu, kas pieder zāļu grupai, kas ietekmē vielmaiņu. To lieto divu slimību ārstēšanā:

- **Zavesca lieto vieglas līdz vidēji smagas 1. tipa Gošē slimības ārstēšanai pieaugušajiem.**

1. tipa Gošē slimības gadījumā, no Jūsu organisma netiek izdalīta viela, kuras nosaukums ir glikozilkeramīds. Tā tiek uzkrāta noteiktās organisma imūnsistēmas šūnās. Tā rezultātā var palielināties aknas un liesa, rasties izmaiņas asinīs, kā arī veidoties kaulu slimība.

Parasti 1. tipa Gošē slimības ārstēšanai izmanto enzīma aizstājterapiju. Zavesca lieto tikai tad, ja tiek uzskatīts, ka pacientam nav piemērojama enzīma aizstājterapija.

- **Zavesca lieto arī progresējošu neiroloģisko simptomu ārstēšanai C tipa Nīmāna – Pika slimības gadījumā pieaugušajiem un bērniem.**

Ja Jums ir C tipa Nīmāna – Pika slimība, tad Jūsu smadzeņu šūnās pastiprināti uzkrājas taukvielas, piemēram, glikosfingolipīdi. Rezultātā iespējami neiroloģisko funkciju traucējumi, piemēram, lēnas acu kustības, līdzsvara un atmiņas traucējumi, norīšanas grūtības un krampju lēkmes.

Zavesca darbības pamatā ir enzīma glikozilkeramīda sintāzes inhibīcija, kas atbild par pirmo etapu gandrīz visu glikosfingolipīdu sintēzē.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Zavesca lietošanas**

#### **Nelietojiet Zavesca šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret miglustatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Zavesca lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- ja Jums ir nieru slimība;
- ja Jums ir aknu slimība.

Pirms ārstēšanas ar Zavesca uzsākšanas un tās laikā ārsts veiks šādas pārbaudes:

- Jūsu roku un kāju nervu pārbaudi,
- B<sub>12</sub> vitamīna koncentrācijas noteikšanu,
- augšanas kontroli, ja esat bērns vai pusaudzis ar C tipa Nīmana – Pika slimību,
- trombocītu kontroli asinīs.

Šīs pārbaudes nepieciešamas, jo daži pacienti, lietojot Zavesca, ir jutusi nejutīguma vai kņudēšanas sajūtas rokās un pēdās vai ķermeņa svara samazināšanos. Šīs pārbaudes ļaus ārstam izlemt, vai šīs izpausmes ir Jūsu veselības stāvokļa vai Zavesca blakusiedarbību rezultāts (sīkāku informāciju skatīt 4. punktā).

Ja Jums attīstīsies caureja, ārsts var nozīmēt Jums diētas maiņu, lai samazinātu laktozes un ogļhidrātu uzņemšanu, piemēram, saharozi (cukurniedru cukurs) vai lūgt Jums nelietot Zavesca ēdienreizi laikā, vai uz laiku samazināt devu. Dažos gadījumos ārsts var izrakstīt pretcaurejas zāles, piemēram, loperamīdu. Ja šī ārstēšana nemazina caureju vai, ja Jums ir cita veida kuņģa-zarnu trakta sūdzības, sazinieties ar savu ārstu. Tādā gadījumā Jūsu ārsts var izlemt veikt papildu izmeklēšanu.

Vīriešiem, lietojot Zavesca un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jālieto drošas kontracepcijas metodes.

### **Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem (vecumā līdz 18 gadiem) ar 1. tipa Gošē slimību, jo nav zināma to iedarbība šīs slimības gadījumā.

### **Citas zāles un Zavesca**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas satur imiglicerāzi, kuras dažreiz tiek izmantotas kopā ar Zavesca. Tās var mazināt Zavesca daudzumu Jūsu organismā.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Zavesca nedrīkst lietot, ja Jums iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Jūsu ārsts var sniegt Jums sīkāku informāciju. Zavesca lietošanas laikā Jums ir jāizmanto drošas kontracepcijas metodes. Nebarojiet bērnu ar krūti Zavesca lietošanas laikā.

Vīriešiem, lietojot Zavesca un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jālieto drošas kontracepcijas metodes.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Zavesca var izraisīt reiboni. Ja jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

### **Zavesca satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Zavesca**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

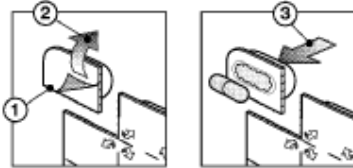
- **1. tipa Gošē slimības gadījumā:** pieaugušajiem parastā deva ir viena kapsula (100 mg) trīs reizes dienā (no rīta, pēcpusdienā, vakarā). Tas nozīmē, ka maksimālā dienas deva ir trīs kapsulas (300 mg).

- **C tipa Nīmana – Pika slimības gadījumā:** pieaugušajiem un pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem) parastā deva ir divas kapsulas (200 mg) trīs reizes dienā (no rīta, pēcpusdienā un vakarā). Tas nozīmē, ka maksimālā dienas deva ir sešas kapsulas (600 mg).

Bērniem jaunākiem **par 12 gadiem** ārsts piemēros devu C tipa Nīmana - Pika slimības ārstēšanai.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var nozīmēt mazāku sākuma devu. Ja, lietojot Zavesca, ciešat no caurejas, Jūsu ārsts var samazināt devu, piemēram, līdz vienai kapsulai (100 mg) vienu vai divas reizes dienā (skatīt 4. punktu). Ārsts pateiks, kāds būs Jūsu ārstēšanas ilgums.

**Lai izņemtu kapsulu:**



1. Atdaliet pa perforācijas līniju
2. Noplēsiet papīru bultiņas virzienā
3. Izspiediet kapsulu cauri folijai

Zavesca var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā. Jums ir jānorij kapsula vesela kopā ar ūdeni.

#### **Ja esat lietojis Zavesca vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis vairāk kapsulu nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. Klīniskos pētījumos Zavesca ir lietots devās, kas ir desmit reizi augstākas par ieteiktajām: tas izraisīja leukocītu skaita samazināšanos un citas blakusparādības, kas līdzīgas aprakstītajām 4. punktā.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Zavesca**

Nākamo kapsulu lietojiet parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot Zavesca**

Zavesca lietošanu nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### Visnopietnākās blakusparādības:

**Daži pacienti ir jutīgi kņudešanas vai nejutīguma sajūtu rokās un pēdās (visbiežāk).** Tās var būt perifērās neiropātijas pazīmes, Zavesca blakusparādības vai veselības stāvokļa rezultāts. Lai to izvērtētu, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar Zavesca veiks Jums dažas pārbaudes (skatīt 2. punktu).

#### **Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, pēc iespējas ātrāk informējiet par to ārstu.**

Ja novērojat **nelielu trīci, galvenokārt roku trīci, konsultējieties** ar ārstu pēc iespējas ātrāk. Trīce bieži izzūd bez nepieciešamības pārtraukt ārstēšanu. Dažreiz ārstam, lai pārtrauktu trīci, var būt nepieciešams samazināt Zavesca devu vai pārtraukt ārstēšanu ar Zavesca.

**Ļoti bieži:** (var rasties vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

Visbiežāk sastopamās blakusparādības ir caureja, meteorisms (zarnu gāzes), abdominālas (vēdera) sāpes, ķermeņa svara samazināšanās un samazināta apetīte.

Neuztraucieties, ja sākot ārstēšanu ar Zavesca, **Jums ir neliela ķermeņa svara samazināšanās.** Šī parādība izzūd, turpinot ārstēšanu.

**Bieži:** (var rasties retāk kā 1 cilvēkam no 10)

Bieži sastopamas ārstēšanas blakusparādības ir galvassāpes, reibonis, parestēzija (nejūtīgums vai kņudēšanas sajūta), koordinācijas traucējumi, hipoestēzija (samazināta taustes sajūta), dispepsija (grēmas), slikta dūša (nelabuma sajūta), aizcietējums un vemšana, vēdera uzpūšanās vai diskomforta sajūta vēderā un trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits). Neiroloģiskie simptomi un trombocitopēnija var būt pamatslimības izraisīti.

Citas iespējamās blakusparādības ir muskuļu spazmas vai vājums, sagurums, drebuļi, depresija, miega traucējumi, aizmāršība un dzimumtieksmes samazināšanās.

Vairumam pacientu viena vai vairākas no šīm blakusparādībām ir novērojamas ārstēšanas sākumā vai periodiski ārstēšanas gaitā. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas un ātri izzūd. Ja blakusparādības rada Jums problēmas, konsultējieties ar savu ārstu. Viņš vai viņa var noteikt mazāku devu vai ieteikt citus medikamentus, lai palīdzētu tās mazināt.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

**Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.** Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Zavesca**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neuzglabāt temperatūrā, kas pārsniedz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Zavesca satur**

**Aktīvā viela** ir miglustats 100 mg.

**Citas sastāvdaļas ir:**

nātrija cietes glikolāts,  
povidons (K30),  
magnija stearāts,

želatīns,  
titāna dioksīds (E171),

melnais dzelzs oksīds (E172),  
šellaks.

**Zavesca ārējais izskats un iepakojums:**

Zavesca ir balta 100 mg kapsula ar uzdrukātu melnu uzrakstu “OGT 918” uz vāciņa un melnu uzrakstu “100” uz pamatdaļas.

Kārbiņā ir 4 blistera plāksnītes; katrā blistera plāksnītē ir 21 kapsula, kopā – 84 kapsulas.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

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

**Ražotājs:**

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**Nederland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +31 76 711 1111



jancil@its.jnj.com

janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.