

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Zavesca 100 mg, cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 100 mg de miglustato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsulas brancas, tendo “OGT 918” impresso a preto na tampa e “100” impresso a preto no corpo da cápsula.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Zavesca é indicado para tratamento oral de doentes adultos com doença de Gaucher tipo 1, ligeira a moderada. Zavesca só pode ser utilizado no tratamento de doentes nos quais a terapêutica enzimática de substituição é inadequada (ver secção 4.4 e 5.1).

Zavesca é indicado para o tratamento de manifestações neurológicas progressivas em doentes adultos e pediátricos com doença de Niemann-Pick tipo C (ver secções 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser orientado por médicos com conhecimentos no tratamento da doença de Gaucher ou doença de Niemann-Pick tipo C, conforme apropriado.

#### Posologia

##### Posologia na doença de Gaucher tipo 1

##### Adulto

A dose inicial recomendada para o tratamento de doentes adultos com a doença de Gaucher tipo 1 é de uma cápsula de 100 mg, três vezes por dia.

O aparecimento de diarreia determinou a necessidade de reduzir temporariamente a dose para uma cápsula de 100 mg, uma ou duas vezes por dia, em alguns doentes.

##### *População pediátrica*

A eficácia de Zavesca em crianças e adolescentes com idades entre os 0-17 anos com doença de Gaucher tipo 1 não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

##### Posologia na doença de Niemann-Pick tipo C

##### Adulto

A dose recomendada para o tratamento de doentes adultos com doença de Niemann-Pick tipo C é 200 mg três vezes por dia.

### População pediátrica

A dose recomendada para o tratamento de doentes adolescentes (12 anos de idade e mais) com doença de Niemann-Pick tipo C é 200 mg três vezes por dia.

A dosagem em doentes com idade inferior a 12 anos deve ser ajustada com base na área de superfície corporal como ilustrado abaixo:

Área superfície corporal (m <sup>2</sup> )	Posologia recomendada
> 1,25	200 mg três vezes por dia
> 0,88 – 1,25	200 mg duas vezes por dia
> 0,73 – 0,88	100 mg três vezes por dia
> 0,47 – 0,73	100 mg duas vezes por dia
≤ 0,47	100 mg uma vez por dia

O aparecimento de diarreia determinou a necessidade de reduzir temporariamente a dose em alguns doentes.

O benefício do tratamento com Zavesca para o doente deve ser avaliado numa base regular (ver secção 4.4).

Existe experiência limitada com a utilização de Zavesca em doentes com a doença de Niemann-Pick tipo C com idade inferior a 4 anos.

### Populações especiais

#### Idosos

Não existe experiência com uso de Zavesca em doentes com mais de 70 anos de idade.

#### Compromisso renal

Os dados de farmacocinética indicam uma exposição sistémica aumentada a miglustato em doentes com compromisso renal. Em doentes com uma depuração da creatinina ajustada de 50-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a administração de Zavesca deverá ser iniciada com uma dose de 100 mg, duas vezes por dia em doentes com doença de Gaucher tipo 1 e com uma dose de 200 mg duas vezes por dia (ajustada à área de superfície corporal em doentes com idade inferior a 12 anos) em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C.

Em doentes com uma depuração da creatinina ajustada de 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a administração de Zavesca deve iniciar-se com uma dose de 100 mg uma vez por dia em doentes com doença de Gaucher tipo 1 e com uma dose de 100 mg duas vezes por dia (ajustada à área de superfície corporal em doentes com idade inferior a 12 anos) em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C. Não é recomendada a utilização em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.4 e 5.2).

#### Compromisso hepático

Zavesca não foi avaliado em doentes com compromisso hepático.

#### Modo de administração

Zavesca pode ser tomado com ou sem alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Tremor

Aproximadamente 37% dos doentes em ensaios clínicos na doença de Gaucher tipo 1 e 58% dos doentes num ensaio clínico na doença de Niemann-Pick tipo C descreveram tremor em tratamento. Na doença de Gaucher tipo 1, estes tremores foram descritos como um tremor fisiológico exagerado das mãos. Regra geral, o tremor apareceu no primeiro mês de tratamento e, em muitos casos, desapareceu no espaço de 1 a 3 meses de tratamento continuado. A redução da dose pode melhorar o tremor, regra geral no espaço de dias mas pode, por vezes, ser necessária a descontinuação do tratamento.

### Perturbações gastrointestinais

Os acontecimentos gastrointestinais, principalmente diarreia, foram observados em mais de 80% dos doentes, tanto no início do tratamento ou intermitentemente, durante o tratamento (ver secção 4.8). O mecanismo de ação é, muito possivelmente, a inibição das dissacaridasas intestinais, tal como a isomaltase-sacarase no trato gastrointestinal, levando a uma absorção reduzida dos dissacáridos dietéticos. Na prática clínica, tem-se observado que os acontecimentos gastrointestinais induzidos pelo miglustato respondem à alteração individualizada da dieta (por exemplo, redução da ingestão de sacarose, lactose e de outros hidratos de carbono), à toma de Zavesca entre as refeições e/ou aos medicamentos antidiarreicos como a loperamida. Em alguns doentes, pode ser necessária uma redução temporária da dose. Os doentes com diarreia crónica ou outros acontecimentos gastrointestinais persistentes que não respondam a estas intervenções devem ser examinados de acordo com a prática clínica. Zavesca não tem sido avaliado em doentes com uma história de doença gastrointestinal importante, incluindo doença inflamatória intestinal.

### Efeitos na espermatogénese

Devem ser utilizados métodos contraceptivos eficazes pelos doentes do sexo masculino durante o tratamento com Zavesca e durante 3 meses após descontinuação. Zavesca deve ser descontinuado e os métodos contraceptivos eficazes mantidos nos 3 meses seguintes antes de tentar conceber (ver secções 4.6 e 5.3). Estudos realizados no rato revelaram que o miglustato afeta negativamente a espermatogénese e os parâmetros espermáticos, e reduz a fertilidade (ver secções 4.6 e 5.3).

### Populações especiais

Devido à experiência limitada, Zavesca deve ser utilizado com cuidado nos doentes com compromisso renal ou hepático. Existe uma relação estreita entre a função renal e a depuração do miglustato, e a exposição ao miglustato está aumentada de forma marcada nos doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2). Atualmente, a experiência clínica nestes doentes é insuficiente para ser possível fornecer recomendações posológicas. Não se recomenda o uso de Zavesca em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Doença de Gaucher tipo 1

Apesar de não se terem procedido a comparações diretas com a Terapêutica Enzimática de Substituição (TES) no tratamento de doentes até então nunca tratados com doença de Gaucher tipo 1, não existe evidência de uma vantagem em termos de eficácia ou segurança de Zavesca relativamente à TES. A TES constitui o padrão de cuidados dos doentes que necessitam de tratamento para a doença de Gaucher tipo 1 (ver secção 5.1). Não foi especificamente avaliada a eficácia e segurança de Zavesca em doentes com doença de Gaucher grave.

Recomenda-se a monitorização regular do nível de vitamina B<sub>12</sub> devido à elevada prevalência de deficiência de vitamina B<sub>12</sub> nos doentes com doença de Gaucher tipo 1.

Foram descritos casos de neuropatia periférica em doentes tratados com Zavesca, com ou sem doenças concomitantes, como deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e gamapatia monoclonal. A neuropatia periférica parece ser mais frequente em doentes com doença de Gaucher tipo 1 quando comparada à população geral. Todos os doentes devem ser submetidos a uma avaliação neurológica inicial e repetida.

É recomendada a monitorização da contagem de plaquetas em doentes com doença de Gaucher tipo 1. Foram observadas diminuições ligeiras nas contagens de plaquetas sem associação a hemorragia em doentes com doença de Gaucher tipo 1 que foram trocados de TES para Zavesca.

### Doença de Niemann-Pick tipo C

O benefício do tratamento com Zavesca para as manifestações neurológicas em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C deve ser avaliado numa base regular, por ex. a cada 6 meses; a continuação da terapêutica deve ser reavaliada após, pelo menos, 1 ano de tratamento com Zavesca.

Foram observadas em alguns doentes com doença de Niemann-Pick tipo C tratados com Zavesca reduções ligeiras na contagem de plaquetas, sem associação a hemorragia. Em doentes incluídos no ensaio clínico, 40%-50% tiveram contagens plaquetárias abaixo do limite mínimo normal na linha de base. É recomendada a monitorização da contagem de plaquetas nestes doentes.

#### População pediátrica

Tem sido descrito crescimento reduzido em alguns doentes pediátricos com doença de Niemann-Pick tipo C, na fase precoce de tratamento com miglustato, onde o ganho inicial reduzido de peso pode ser acompanhado por, ou seguido de, um ganho reduzido de altura. O crescimento deve ser monitorizado em doentes pediátricos e adolescentes durante o tratamento com Zavesca; o balanço risco/benefício deve ser reavaliado numa base individual para efeitos de continuação de tratamento.

#### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Dados limitados sugerem que a administração concomitante de Zavesca e substituição enzimática com imiglucerase em doentes com doença de Gaucher tipo 1 pode resultar numa exposição diminuída ao miglustato (num pequeno estudo de grupo paralelo foram observadas reduções aproximadas de 22% na  $C_{max}$  e 14% na AUC). Este estudo indicou igualmente que Zavesca tem um efeito nulo ou reduzido sobre a farmacocinética de imiglucerase.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de miglustato em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade materna e embrio-fetal, incluindo sobrevivência embrio-fetal diminuída (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Miglustato atravessa a placenta e não deve ser usado durante a gravidez.

#### Amamentação

Não se sabe se o miglustato é excretado no leite materno. Zavesca não deve ser tomado durante o período de amamentação.

#### Fertilidade

Estudos no rato mostraram que miglustato afeta adversamente os parâmetros do esperma (mobilidade e morfologia) reduzindo, por isso, a fertilidade (ver secções 4.4 e 5.3).

#### Contraceção em homens e mulheres

Devem ser usados métodos contraceptivos em mulheres com potencial para engravidar. Devem ser mantidos métodos contraceptivos eficazes enquanto os doentes do sexo masculino estiverem a tomar Zavesca e durante 3 meses após a descontinuação (ver secções 4.4 e 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Zavesca sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. As tonturas têm sido referidas como uma reação adversa frequente e, como tal, os doentes que sofrem de tonturas não devem conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes, notificadas em estudos clínicos com Zavesca foram diarreia, flatulência, dor abdominal, perda de peso e tremor (ver secção 4.4). A reação adversa grave mais frequente notificada em estudos clínicos com tratamento com Zavesca foi neuropatia periférica (ver secção 4.4).

Foram tratados 247 doentes com Zavesca em doses de 50-200 mg três vezes por dia, em 11 ensaios clínicos em diferentes indicações, durante um período médio de 2,1 anos. Destes doentes, 132 tinham doença de Gaucher tipo 1 e 40 tinham doença de Niemann-Pick tipo C. As reações adversas foram, de um modo geral, de gravidade ligeira a moderada e ocorreram com uma frequência semelhante entre as indicações e doses testadas.

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas dos ensaios clínicos e notificações espontâneas, ocorrendo em >1% dos doentes, são apresentadas no quadro abaixo por sistema de classes de órgãos e frequência (muito frequentes:  $\geq 1/10$ , frequentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , pouco frequentes:  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ , raros:  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ , muito raros:  $< 1/10000$ ). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

##### Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes Trombocitopenia

##### Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes Perda de peso, diminuição do apetite

##### Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes Depressão, insónia, líbido diminuída

##### Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes Tremor

Frequentes Neuropatia periférica, ataxia, amnésia, parestesia, hipoestesia, cefaleias, tonturas

##### Doenças gastrointestinais

Muito frequentes Diarreia, flatulência, dor abdominal

Frequentes Náuseas, vômitos, desconforto/distensão abdominal, obstipação, dispepsia

##### Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes Espasmos musculares, fraqueza muscular

##### Perturbações gerais e reações no local de administração

Frequentes Fadiga, astenia, calafrios e mal-estar

##### Exames complementares de diagnóstico

Frequentes Estudos de condução nervosa alterada

##### Descrição de reações adversas selecionadas

Foi notificada perda de peso em 55% dos doentes. A prevalência mais marcada foi observada entre os 6 e os 12 meses.

Zavesca tem sido estudado em indicações onde determinados acontecimentos notificados como reações adversas, tais como sinais/sintomas neurológicos e neurofisiológicos, disfunção cognitiva e trombocitopenia, podiam também ser devidos às doenças de base.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

### **4.9 Sobredosagem**

#### Sintomas

Não foram identificados sintomas agudos de sobredosagem. Zavesca foi administrado a doses até 3000 mg/dia, por um período até seis meses, em doentes VIH positivos, no decorrer de ensaios clínicos. Os acontecimentos adversos observados incluíram granulocitopenia, tonturas e parestesia. Leucopenia e neutropenia foram igualmente observadas num grupo semelhante de doentes submetidos a doses iguais ou superiores a 800 mg/dia.

#### Abordagem

São recomendados cuidados médicos gerais em caso de sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do aparelho digestivo e do metabolismo, Código ATC: A16AX06

#### Doença de Gaucher tipo 1

A doença de Gaucher é uma perturbação metabólica hereditária, provocada por uma incapacidade em degradar a glicosilceramida, o que resulta num armazenamento lisossomal deste material e estado patológico generalizado. O miglustato é um inibidor da glicosilceramida sintetase, a enzima responsável pelo primeiro passo na síntese da maioria dos glicolípidos. *In vitro*, a glicosilceramida sintetase é inibida pelo miglustato com uma IC<sub>50</sub> de 20-37 µM. Adicionalmente, foi demonstrada experimentalmente *in vitro* uma ação inibitória numa glicosilceramidase não lisossomal. A ação inibidora na glicosilceramida sintetase constitui o fundamento lógico para a terapêutica de redução de substrato na doença de Gaucher.

O ensaio piloto de Zavesca foi levado a cabo em doentes incapazes ou não dispostos a receber a TES. Os motivos para não receber a TES incluíram a carga das infusões intravenosas e dificuldades no acesso venoso. Vinte e oito doentes com doença de Gaucher tipo 1 ligeira a moderada foram inscritos neste estudo não comparativo de 12 meses, tendo 22 doentes concluído o estudo. Ao fim de 12 meses, observou-se uma redução média do volume do fígado de 12,1% e uma redução média do volume do baço de 19,0%. Verificou-se um aumento médio da concentração de hemoglobina de 0,26 g/dl e um aumento médio da contagem de plaquetas de  $8,29 \times 10^9/l$ . Dezoito doentes continuaram então a receber Zavesca, sob um protocolo opcional de prolongamento do tratamento. Os benefícios clínicos foram estudados aos 24 meses e aos 36 meses em 13 doentes. Após 3 anos de tratamento contínuo com Zavesca, as reduções médias do volume do fígado e do baço corresponderam a 17,5% e 29,6%, respetivamente. Observou-se um aumento médio de  $22,2 \times 10^9/l$  na contagem de plaquetas, e um aumento médio de 0,95 g/dl na concentração de hemoglobina.

Um segundo estudo aberto, controlado, aleatorizou 36 doentes que foram submetidos a um mínimo de 2 anos de tratamento com TES, em três grupos de tratamento: continuando a receber imiglucerase,

imiglucerase em associação com Zavesca ou comutação para Zavesca. Este estudo foi conduzido por um período de comparação aleatorizado de 6 meses seguido de uma extensão de 18 meses onde todos os doentes receberam Zavesca em monoterapia. Nos primeiros 6 meses, nos doentes que passaram para Zavesca, os volumes do fígado e do baço e os níveis de hemoglobina estiveram inalterados. Em alguns doentes verificaram-se reduções da contagem de plaquetas e aumentos na atividade da quitotriosidase o que indica que a monoterapia com Zavesca pode não manter o mesmo controlo da atividade da doença em todos os doentes. Continuaram no período de extensão 29 doentes. Quando comparadas com as medições aos 6 meses, o controlo da doença estava inalterado após 18 e 24 meses de monoterapia com Zavesca (20 e 6 doentes, respetivamente). Nenhum doente apresentou deterioração rápida de doença de Gaucher tipo 1 após a comutação para monoterapia com Zavesca.

Nos dois estudos anteriores foi utilizada uma dose diária total de 300 mg de Zavesca, dividida em 3 doses. Um estudo adicional de monoterapia foi levado a cabo em 18 doentes, numa dose diária total de 150 mg, e os resultados indicam uma eficácia reduzida, em comparação com uma dose diária total de 300 mg.

Foram inseridos 42 doentes com doença de Gaucher tipo 1 num estudo aberto de 2 anos, não comparativo, que tinham recebido um mínimo de 3 anos de TES e que preencheram os critérios de doença estável por, pelo menos, 2 anos. Os doentes foram trocados para monoterapia com miglustato 100 mg três vezes por dia. O volume hepático (variável de eficácia primária) esteve inalterado desde a linha de base até ao fim do tratamento. Seis doentes tiveram tratamento com miglustato prematuramente descontinuado por potencial agravamento da doença, tal como definido no estudo. Treze doentes descontinuaram o tratamento devido a um acontecimento adverso. Foram observadas pequenas diminuições médias na hemoglobina [ $-0,95$  g/dl (95% IC:  $-1,38$ ;  $-0,53$ )] e na contagem de plaquetas [ $-44,1 \times 10^9/l$  (95% IC:  $-57,6$ ;  $-30,7$ )] entre a linha de base e o final do estudo. Vinte e um doentes completaram 24 meses de tratamento com miglustato. Destes, 18 doentes na linha de base tinham objetivos terapêuticos definidos para volumes hepático e esplênico, níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas e 16 doentes permaneceram dentro de todos estes objetivos terapêuticos ao Mês 24.

As manifestações ósseas da doença de Gaucher tipo 1 foram avaliadas em 3 ensaios clínicos abertos em doentes tratados com miglustato 100 mg três vezes por dia por um período até 2 anos ( $n=72$ ). Numa análise de dados mistos não controlados, os *Z-scores* da densidade mineral óssea na coluna lombar e colo do fémur aumentaram mais de 0,1 unidades desde a linha de base em 27 (57%) e 28 (65%) dos doentes com medições longitudinais de densidade óssea. Não houveram acontecimentos de crises ósseas, necrose avascular ou fratura durante o período de tratamento.

### Doença de Niemann-Pick tipo C

A doença de Niemann-Pick tipo C é uma doença neurodegenerativa muito rara, invariavelmente progressiva e eventualmente fatal, caracterizada por tráfego intracelular lipídico comprometido. As manifestações neurológicas são consideradas secundárias à acumulação alterada de glicosfingolípido nas células gliais e neuronais.

Os dados para suportar a segurança e eficácia de Zavesca na doença de Niemann-Pick tipo C são provenientes de um ensaio clínico aberto, prospetivo e de um inquérito retrospectivo. O ensaio clínico incluiu 29 doentes jovens e adultos num período controlado de 12 meses, seguido de uma extensão de tratamento numa duração média total de 3,9 anos e até 5,6 anos. Adicionalmente, foram introduzidos 12 doentes pediátricos num subestudo não controlado durante uma duração média total de 3,1 anos e até 4,4 anos. Entre os 41 doentes introduzidos no ensaio, 14 doentes foram tratados com Zavesca durante mais de 3 anos. O inquérito incluiu séries de casos de 66 doentes tratados com Zavesca fora do ensaio clínico durante uma duração média de 1,5 anos. Ambos os conjuntos de dados incluíram doentes pediátricos, adolescentes e adultos com um intervalo de idades entre 1 e 43 anos. A dose habitual de Zavesca em doentes adultos foi de 200 mg três vezes por dia e foi ajustada de acordo com a área de superfície corporal nos doentes pediátricos.

Globalmente, os dados demonstram que o tratamento com Zavesca pode reduzir a progressão de sintomas neurológicos clinicamente relevantes em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C.



O benefício do tratamento com Zavesca para as manifestações neurológicas em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C deve ser avaliado numa base regular, por ex. a cada 6 meses; a continuação da terapêutica deve ser reavaliada após, pelo menos, 1 ano de tratamento com Zavesca (ver secção 4.4).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos de miglustato foram analisados em indivíduos saudáveis, num pequeno número de indivíduos afetados pela doença de Gaucher tipo 1, doença de Fabry, doentes infetados com VIH, e em doentes adultos, adolescentes e crianças com doença de Niemann-Pick tipo C ou doença de Gaucher tipo 3.

A cinética de miglustato parece ser linear em relação à dose e independente do tempo. Em indivíduos saudáveis, miglustato é rapidamente absorvido. As concentrações máximas no plasma são atingidas cerca de 2 horas após administração da dose. A biodisponibilidade absoluta não foi determinada. A administração concomitante de alimentos diminui a taxa de absorção (a  $C_{max}$  sofreu uma redução de 36% e o  $t_{max}$  um atraso de 2 horas), mas não tem qualquer efeito estatisticamente significativo na extensão da absorção de miglustato (a AUC diminuiu cerca de 14%).

O volume de distribuição aparente de miglustato é de 83 l. Miglustato não se liga às proteínas plasmáticas. Miglustato é principalmente eliminado por excreção renal, com recuperação urinária do fármaco inalterado, sendo responsável por 70-80% da dose. A depuração oral aparente (CL/F) é de  $230 \pm 39$  ml/min. A semivida média é de 6-7 horas.

Após a administração de uma dose única de 100 mg  $^{14}C$ -miglustato a voluntários saudáveis, 83% da radioatividade foi recuperada na urina e 12% nas fezes. Foram identificados vários metabolitos na urina e nas fezes. O metabolito mais abundante na urina foi o miglustato glucoronido responsável por 5% da dose. A semivida terminal de radioatividade no plasma foi de 150 h sugerindo a presença de um ou mais metabolitos com tempo de semivida muito longo. O metabolito responsável por isto não foi identificado, mas pode acumular e atingir concentrações excedendo as de miglustato no estado estacionário.

A farmacocinética de miglustato é semelhante em doentes adultos com doença de Gaucher tipo 1 e doentes com doença de Niemann-Pick tipo C quando comparado com indivíduos saudáveis.

### População pediátrica

Os dados de farmacocinética foram obtidos em doentes pediátricos com doença de Gaucher tipo 3 com idades entre 3-15 anos e doentes com doença de Niemann-Pick tipo C com idades entre 5-16 anos. A posologia em crianças de 200 mg três vezes por dia ajustada à superfície de área corporal resultou em valores de  $C_{max}$  e  $AUC_{\tau}$  que foram aproximadamente duas vezes aquelas obtidas após 100 mg três vezes por dia em doentes com doença de Gaucher tipo 1, consistente com a farmacocinética dose-linear de miglustato. No estado estacionário, a concentração de miglustato no líquido cefalorraquidiano de seis doentes com doença de Gaucher tipo 3 foi 31,4-67,2% da do plasma.

Dados limitados em doentes com doença de Fabry e compromisso renal revelaram que a CL/F diminui com a diminuição da função renal. Enquanto o número de doentes com compromisso renal ligeiro e moderado era muito baixo, os dados sugerem um decréscimo na CL/F aproximado de 40% e 60% respetivamente, no caso do compromisso renal ligeiro e moderado (ver secção 4.2). Os dados referentes a compromisso renal grave limitam-se a dois doentes com uma depuração da creatinina no intervalo de 18 - 29 ml/min e não podem ser extrapolados abaixo deste intervalo. Estes dados sugerem uma diminuição da CL/F de, pelo menos, 70% em doentes com compromisso renal grave.

Nos dados disponíveis não se observaram relações ou tendências significativas entre os parâmetros farmacocinéticos de miglustato e as variáveis demográficas (idade, IMC, sexo ou raça).

Não se dispõem de dados farmacocinéticos em doentes com compromisso hepático ou nos idosos (> 70 anos).

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os principais efeitos comuns a todas as espécies incluíram perda de peso e diarreia e, em doses mais altas, lesões da mucosa gastrointestinal (erosões e ulceração). Outros efeitos observados em animais em doses que resultam em níveis de exposição semelhantes a ou moderadamente mais altos do que o nível de exposição clínica incluíram: alterações dos órgãos linfóides em todas as espécies testadas, alterações da transaminase, vacuolização da tiroide e do pâncreas, cataratas, nefropatia e alterações miocárdicas em ratos. Estes achados foram considerados secundários à debilitação.

A administração de miglustato a ratos *Sprague-Dawley* macho e fêmea por tubo oral (*oral gavage*), durante 2 anos, com doses de 30, 60 e 180 mg/Kg/dia resultou numa incidência aumentada de hiperplasia e adenomas das células intersticiais testiculares (células de *Leydig*) em ratos macho a todas as doses. A exposição sistêmica à dose mais baixa foi inferior ou comparável àquela observada em humanos (baseado na  $AUC_{0-\infty}$ ) à dose humana recomendada. Não foi estabelecido um *No Observed Effect Level* (NOEL) e o efeito não foi dependente da dose. Não houve aumento relacionado com o fármaco na incidência de tumores, em ratos macho ou fêmea, em qualquer outro órgão. Estudos mecanísticos revelaram um mecanismo específico do rato que é considerado de pouca relevância para os humanos.

A administração de miglustato a ratinhos *CD1* macho e fêmea por tubo oral (*oral gavage*), durante 2 anos, com doses de 210, 420 e 840/500 mg/Kg/dia (redução de dose após meio ano) resultou numa incidência aumentada de lesões inflamatórias e hiperplásticas no intestino grosso em ambos os sexos. Baseado em mg/Kg/dia e corrigido para diferenças na excreção fecal, as doses correspondem a 8, 16 e 33/19 vezes a dose humana recomendada mais elevada (200 mg três vezes por dia). Os carcinomas no intestino grosso ocorreram ocasionalmente a todas as doses com aumento estatisticamente significativo no grupo da dose mais alta. Não pode ser excluída uma relevância destes resultados para os humanos. Não houve aumento relacionado com o fármaco na incidência de tumores em qualquer outro órgão.

O miglustato não demonstrou qualquer potencial para efeitos mutagénicos ou clastogénicos na bateria padrão de testes de genotoxicidade.

Os estudos de toxicidade de dose repetida, realizados com ratos, revelaram degenerescência e atrofia dos túbulos seminíferos. Outros estudos revelaram alterações nos parâmetros espermáticos (concentração espermática, motilidade e morfologia), consistentes com uma redução da fertilidade observada. Estes efeitos ocorreram em doses de exposição ajustadas à área de superfície corporal semelhantes aos observados em doentes, mas demonstraram ser reversíveis. Miglustato diminuiu a sobrevivência embrio-fetal em ratos e coelhos. Foi comunicada a ocorrência de parto prolongado, as perdas pós-implantações estiveram aumentadas e verificou-se uma incidência aumentada das anomalias vasculares em coelhos. Estes efeitos podem estar parcialmente relacionados com a toxicidade materna.

Foram observadas alterações no aleitamento em ratos do sexo feminino num estudo com a duração de 1 ano. Desconhece-se o mecanismo deste efeito.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Conteúdo da cápsula

Amidoglicolato de sódio,  
Povidona (K30),  
Estearato de magnésio.

#### Invólucro capsular

Gelatina,  
Dióxido de titânio (E171).

#### Tinta de impressão

Óxido de ferro preto (E172)

Goma-laca.

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

5 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tiras de *blisters* ACLAR/ALU fornecidas numa caixa com 4 tiras de *blisters*, cada uma contendo 21 cápsulas, num total de 84 cápsulas.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/238/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 2002

Data da última renovação: 08 de dezembro de 2012

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zavesca 100 mg, cápsulas  
miglustato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 100 mg de miglustato

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula  
84 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/238/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zavesca

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**“BLISTER”**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zavesca 100 mg, cápsulas

miglustato

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag Int

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Zavesca 100 mg cápsulas miglustato

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Zavesca e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zavesca
3. Como tomar Zavesca
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zavesca
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Zavesca e para que é utilizado**

Zavesca contém a substância ativa miglustato que pertence a um grupo de medicamentos que alteram o metabolismo. É usado para tratar duas doenças:

- **Zavesca é usado para tratar a doença de Gaucher tipo 1 ligeira a moderada em adultos.**

Na doença de Gaucher tipo 1, uma substância chamada glicosilceramida não é removida do seu organismo. Começa a acumular-se em determinadas células do sistema imunológico do organismo. Isto pode resultar numa dilatação do fígado e baço, alterações no sangue e doença óssea.

O tratamento habitual da doença de Gaucher tipo 1 consiste na terapêutica enzimática de substituição. Zavesca só é utilizado quando um doente é considerado inadequado para o tratamento com a terapêutica enzimática de substituição.

- **Zavesca também é usado para tratar sintomas neurológicos progressivos na doença de Niemann-Pick tipo C em adultos e em crianças.**

Se tem doença de Niemann-Pick tipo C, as gorduras tais como os glicosíngolípidos acumulam-se nas células do seu cérebro. Isto pode resultar em distúrbios nas funções neurológicas tais como movimentos lentos dos olhos, equilíbrio, deglutição (engolir), memória e em convulsões.

Zavesca funciona por inibição da enzima chamada “glicosilceramida sintetase” que é responsável pela primeira etapa na síntese da maioria dos glicosíngolípidos.

#### **2. O que precisa saber antes de tomar Zavesca**

##### **Não tome Zavesca**

- se tem alergia ao miglustato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zavesca

- se sofrer de doença renal
- se sofrer de doença hepática

O seu médico realizará os seguintes testes antes e durante o tratamento com Zavesca:

- um exame para verificar os nervos nos braços e pernas
- medição dos níveis de vitamina B<sub>12</sub>
- monitorização do crescimento se for uma criança ou adolescente com doença de Niemann-Pick tipo C
- monitorização da contagem de plaquetas sanguíneas

O motivo para estes testes prende-se com o facto de alguns doentes se queixarem de formigueiro ou entorpecimento nas mãos e pés ou uma diminuição no peso corporal ao tomar Zavesca. Os testes ajudarão o médico a decidir se estes efeitos são devidos à sua doença ou a outras doenças já existentes ou aos efeitos indesejáveis de Zavesca (ver secção 4 para obtenção de pormenores adicionais).

Se tiver diarreia, o seu médico poderá pedir-lhe para alterar a sua dieta para reduzir a sua ingestão de lactose e hidratos de carbono tal como a sacarose (açúcar de cana), ou para não tomar Zavesca juntamente com os alimentos ou para reduzir temporariamente a sua dose. Em alguns casos, o médico pode receitar medicamentos antidiarreicos como a loperamida. Se a sua diarreia não responder a estas medidas, ou se tiver qualquer outra queixa abdominal, consulte o seu médico. Neste caso, o seu médico pode decidir realizar exames adicionais.

Os doentes do sexo masculino devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o seu tratamento com Zavesca, e nos 3 meses que se seguirem à finalização do tratamento.

### **Crianças e adolescentes**

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes (com menos de 18 anos) com doença de Gaucher tipo 1 porque não se sabe se funciona nesta doença.

### **Outros medicamentos e Zavesca**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos que contenham imiglucerase, que são por vezes utilizados ao mesmo tempo que o Zavesca. Estes podem diminuir a quantidade de Zavesca no seu organismo.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Não deve tomar Zavesca se estiver grávida ou se planeia engravidar. O seu médico pode fornecer-lhe mais informações. Tem de usar medidas contraceptivas eficazes enquanto estiver a tomar Zavesca. Não amamente enquanto estiver a tomar Zavesca.

Os doentes do sexo masculino devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o seu tratamento com Zavesca, e nos 3 meses que se seguirem à finalização do tratamento.

Se está grávida, a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Zavesca pode fazê-lo sentir tonturas. Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas no caso de sentir tonturas.

### **Zavesca contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Zavesca**

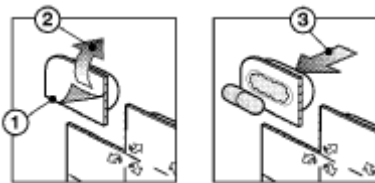
Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- **Para doença de Gaucher tipo 1:** Para adultos, a dose habitual é de uma cápsula (100 mg), três vezes por dia (manhã, tarde, noite). Isto significa um máximo diário de três cápsulas (300 mg).
- **Para doença de Niemann-Pick tipo C:** Para adultos e adolescentes (com mais de 12 anos), a dose habitual é duas cápsulas (200 mg) três vezes por dia (manhã, tarde e noite). Isto significa um máximo diário de seis cápsulas (600 mg).

Para crianças com **menos de 12 anos de idade**, o seu médico irá ajustar a dose para a doença de Niemann-Pick tipo C.

Se tiver um problema com os seus rins, poderá receber uma dose inicial inferior. O seu médico pode reduzir a sua dose, por ex. para uma cápsula (100 mg) uma ou duas vezes por dia, se sofrer de diarreia enquanto estiver a tomar Zavesca (ver secção 4). O seu médico dir-lhe-á quanto tempo durará o seu tratamento.

#### Para retirar a cápsula:



1. Separar nas perfurações
2. Puxar para trás o papel nas setas
3. Empurrar o produto através da folha

Zavesca pode ser tomado com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água.

#### Se tomar mais Zavesca do que deveria

Se tomar mais cápsulas do que o que foi indicado, consulte de imediato o seu médico. Zavesca tem sido utilizado em ensaios clínicos em doses até 3000 mg: isto causou diminuições de glóbulos brancos e outros efeitos indesejáveis semelhantes aos descritos na secção 4.

#### Caso se tenha esquecido de tomar Zavesca

Tome a cápsula seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### Se parar de tomar Zavesca

Não interrompa o tratamento com Zavesca sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### Efeitos indesejáveis mais sérios:

#### **Alguns doentes têm tido formigamento ou entorpecimento nas mãos e pés (visto frequentemente).**

Estes podem ser sinais de neuropatia periférica, devido aos efeitos indesejáveis de Zavesca ou podem ser causados por doenças já existentes. O seu médico irá proceder à realização de alguns testes antes e durante o tratamento com Zavesca para avaliar estas reações (ver secção 2).

**Se tiver algum destes efeitos, procure aconselhamento do seu médico o mais rapidamente possível.**

**Se tiver um ligeiro tremor**, habitualmente **mãos a tremer**, procure aconselhamento do seu médico o mais rapidamente possível. Regra geral, o tremor desaparece sem ser necessário interromper o tratamento. Por vezes, o seu médico necessitará de reduzir a dose ou suspender o tratamento com Zavesca para parar o tremor.

**Muito frequentes:** (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

Os efeitos indesejáveis mais comuns são diarreia, flatulência (gases), dor abdominal (estômago), perda de peso e apetite diminuído.

**Se perder algum peso** quando iniciar o tratamento com Zavesca não se preocupe. As pessoas habitualmente param de perder peso com a continuação do tratamento.

**Frequentes:** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Os efeitos indesejáveis frequentes do tratamento incluem cefaleias, tonturas, parestesia (formigueiro ou entorpecimento), coordenação alterada, hipoestesia (sensação diminuída ao tato), dispepsia (azia), náuseas (má disposição), obstipação e vômitos, inchaço ou desconforto do abdómen (estômago) e trombocitopenia (níveis reduzidos de plaquetas no sangue). Os sintomas neurológicos e a trombocitopenia podem ser devidos à doença de base.

Outros efeitos indesejáveis possíveis são espasmos ou fraqueza musculares, fadiga, calafrios e mal-estar, depressão, dificuldade em dormir, esquecimento e diminuição da libido.

A maior parte dos doentes apresentam um ou mais destes efeitos indesejáveis, geralmente no início do tratamento ou em intervalos no decorrer do tratamento. A maior parte dos casos são ligeiros e desaparecem de um modo bastante rápido. Se algum destes efeitos indesejáveis causar problemas, consulte o seu médico, que poderá reduzir a dose de Zavesca ou recomendar outros medicamentos para ajudar a controlar os efeitos indesejáveis.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Zavesca**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não tome este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não toma. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Zavesca**

A substância ativa é miglustato 100 mg.

**Os outros componentes são:**

Amidoglicolato de sódio,  
Povidona (K30),  
Estearato de magnésio.

Gelatina,  
Dióxido de titânio (E171).

Óxido de ferro preto (E172),  
Goma-laca.

### **Qual o aspeto de Zavesca e conteúdo da embalagem**

Zavesca é uma cápsula branca de 100 mg, tendo “OGT 918” impresso a preto na tampa e “100” impresso a preto no corpo da cápsula.

Caixa com 4 tiras de *blisters*, cada uma contendo 21 cápsulas, num total de 84 cápsulas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

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

### **Fabricante:**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

### **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

### **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

### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00



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 Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

### **Latvija**

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

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em:**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.