

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Zavesca 100 mg kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 100 mg miglustatu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biele kapsuly s čiernym vytlačeným nápisom „OGT 918“ na vrchnej časti kapsuly a s čiernym vytlačeným nápisom „100“ na spodnej časti kapsuly.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Zavesca je indikovaná na liečbu Gaucherovej choroby typu 1, mierneho až stredného stupňa u dospelých pacientov. Zavesca sa môže použiť iba v terapii pacientov, pre ktorých nie je vhodná substitučná enzýmová terapia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Zavesca je indikovaná na liečbu progredujúcich neurologických príznakov dospelých a detských pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C (pozri časť 4.4, a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu má viesť lekár, ktorý je dobre informovaný o liečbe Gaucherovej choroby respektíve Niemannovej-Pickovej choroby typu C.

#### Dávkovanie

##### *Dávkovanie u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1*

###### *Dospelí*

Odporúčaná úvodná dávka pre terapiu dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 je 100 mg trikrát denne.

V prípade výskytu hnačiek môže byť nevyhnutné u niektorých pacientov dočasne znížiť dávku na 100 mg jeden alebo dvakrát denne.

###### *Pediatrická populácia*

Účinnosť Zavescy u detí a dospievajúcich vo veku od 0 – 17 rokov s Gaucherovou chorobou typu 1 nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

##### *Dávkovanie u pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C*

###### *Dospelí*

Odporúčaná dávka pre terapiu dospelých pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg trikrát denne.

### *Pediatrická populácia*

Odporúčaná dávka u dospievajúcich pacientov (vek 12 a viac rokov) s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg trikrát denne.

Dávkovanie u pacientov mladších ako 12 rokov je potrebné upraviť vzhľadom k povrchu tela podľa nasledujúcej tabuľky:

Plocha tela (m <sup>2</sup> )	Odporúčaná dávka
> 1,25	200 mg trikrát denne
> 0,88 – 1,25	200 mg dvakrát denne
> 0,73 – 0,88	100 mg trikrát denne
> 0,47 – 0,73	100 mg dvakrát denne
≤ 0,47	100 mg jedenkrát denne

V prípade výskytu hnačiek môže byť nevyhnutné u niektorých pacientov dávku dočasne znížiť.

Prínos terapie Zavescou je potrebné pravidelne prehodnocovať (pozri časť 4.4).

Skúsenosti s podávaním Zavescy pacientom s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C, mladších ako 4 roky, sú obmedzené.

### Špeciálne populácie

#### *Starší pacienti*

Neexistujú žiadne skúsenosti s používaním Zavescy u pacientov starších ako 70 rokov.

#### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické údaje u pacientov s poruchou funkcie obličiek naznačujú zvýšenú systémovú expozíciu k miglustatu. Pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 a s upraveným klírensom kreatinínu 50-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sa na začiatku musí podať dávka 100 mg dvakrát denne. Pacientom s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C a s upraveným klírensom kreatinínu 50-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (u pacientov mladších ako 12 rokov upravenej na povrch tela) sa na začiatku musí podať dávka 200 mg dvakrát denne.

Pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 a s upraveným klírensom kreatinínu 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sa na začiatku musí podať dávka 100 mg jedenkrát denne. Pacientom s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C a s upraveným klírensom kreatinínu 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (u pacientov mladších ako 12 rokov upravenej na povrch tela) sa na začiatku musí podať dávka 100 mg dvakrát denne. Liečba pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### Porucha funkcie pečene

Zavesca nebola hodnotená u pacientov s poruchou funkcie pečene.

#### Spôsob podávania

Zavescu možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

## Tras

V klinických štúdiách udávalo počas liečby približne 37 % pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 a približne 58 % pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C trasenie. U pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 bolo toto trasenie popisované ako zosilnený fyziologický tras rúk. Trasenie obvykle začalo v priebehu prvého mesiaca liečby a v mnohých prípadoch sa vyriešilo medzi prvým až tretím mesiacom liečby. Zníženie dávky môže viesť k zlepšeniu trasenia v priebehu niekoľkých dní, avšak v niektorých prípadoch je potrebné liečbu ukončiť.

## Poruchy gastrointestinálneho traktu

Gastrointestinálne príhody, najmä hnačka, boli pozorované u viac ako 80 % pacientov, buď na začiatku alebo občas v priebehu liečby (pozri časť 4.8). Mechanizmom je s najvyššou pravdepodobnosťou inhibícia disacharidáz tenkého čreva ako napríklad sacharáza-izomaltáza, ktorá v gastrointestinálnom trakte vedie k zníženiu vstrebávania disacharidov z potravy. V klinickej praxi bolo pozorované, že miglustatom indukované gastrointestinálne príhody reagujú na individuálne zmeny stravovania (ako napríklad zníženie príjmu sacharózy, laktózy a iných glycidov), užívanie Zavescy medzi jedlami a/alebo na lieky proti hnačke, ako loperamid. U niektorých pacientov môže byť nutné dočasné zníženie dávky. Pacienti s chronickou hnačkou lebo inými pretrvávajúcimi gastrointestinálnymi príhodami, ktoré nereagujú na tieto zásahy, majú byť vyšetrovaní v súlade s klinickou praxou. Zavesca nebola hodnotená u pacientov s anamnézou závažného gastrointestinálneho ochorenia vrátane zápalového ochorenia čriev.

## Ovplyvnenie spermatogenézy

Pacienti mužského pohlavia majú počas terapie používať spoľahlivú antikoncepciu. Štúdie na potkanoch ukázali, že miglustat nepriaznivo ovplyvňuje spermatogenézu, parametre spermíí a znižuje plodnosť (pozri časti 4.6 a 5.3). Skôr ako budú k dispozícii ďalšie informácie, odporúča sa, aby pacienti mužského pohlavia pred splodením dieťaťa prerušili liečbu Zavescou a používali spoľahlivú antikoncepciu ešte 3 mesiace po skončení liečby Zavescou.

## Špeciálne populácie

Kvôli nedostatčným skúsenostiam majú Zavescu obozretne užívať pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Existuje úzky vzťah medzi renálnou funkciou a klírensom miglustatu. Systémová expozícia miglustatu je u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek výrazne zvýšená (pozri časť 5.2). Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností nie sú v súčasnosti známe odporúčané dávkovania pre pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene. Užívanie lieku pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa neodporúča.

## Gaucherova choroba typu 1

Aj keď sa u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 neuskutočnilo žiadne bezprostredné porovnanie so substitučnou enzýmovou terapiou (SET) pri liečbe dovtedy neliečených pacientov, neexistuje žiadny dôkaz o výhode Zavescy z hľadiska účinnosti alebo bezpečnosti oproti SET. SET je štandardnou terapiou pre pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 (pozri časť 5.1). Účinnosť a bezpečnosť Zavescy nebola špeciálne hodnotená u pacientov s vážnou Gaucherovou chorobou.

Z dôvodu častého výskytu nedostatku vitamínu B<sub>12</sub> u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 sa odporúča pravidelné sledovanie hladiny vitamínu B<sub>12</sub>.

U pacientov liečených Zavescou boli pozorované prípady periférnej neuropatie, niekedy sprevádzané deficitom vitamínu B<sub>12</sub> a monoklonálnou gamapatiou. Periférna neuropatia sa v porovnaní s celkovou populáciou zdá byť častejšia u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1. Všetci pacienti sa majú podrobiť neurologickému vyšetreniu na začiatku a opätovne počas liečby.

U pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 sa odporúča pravidelné monitorovanie počtu trombocytov. V skupine pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, u ktorých došlo k zmene liečby z SET na liečbu Zavescou, bolo pozorované mierne zníženie počtu trombocytov bez spojitosti s krvácaním.

## Niemannova-Pickova choroba typu C

Prínos liečby Zavescou na progredujúce neurologické príznaky pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C treba pravidelne prehodnotiť, napríklad každých 6 mesiacov; pokračovanie liečby sa má prehodnotiť najmenej po jednom roku liečby Zavescou.

U niektorých pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C liečených Zavescou bola zaznamenaná mierna redukcia počtu trombocytov, ktorá neasociovala s krvácaním. V klinických štúdiách 40 %-50 % pacientov malo počet trombocytov pod dolnou hranicou normálu východiskových hodnôt. U týchto pacientov sa odporúča monitorovať počet trombocytov.

## Pediatrická populácia

U niektorých pediatrických pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C, ktorí boli v počiatočnej fáze choroby liečení miglustatom, bolo hlásené spomalenie rastu, pričom úvodná redukcia prírastku hmotnosti môže byť sprevádzaná alebo nasledovaná redukciou rastu. U pediatrických a dospievajúcich pacientov liečených Zavescou je potrebné monitorovať rast; individuálne zvážiť pomer prínos/riziko a rozhodnúť o pokračovaní terapie.

## Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Obmedzené údaje naznačujú, že súčasné podávanie Zavescy a enzýmovej substitučnej terapie s imiglucerázou pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 môže mať za následok zníženie účinku miglustatu (približné zníženie o 22 %  $C_{max}$  a o 14 % AUC bolo pozorované v malej štúdii paralelných skupín). Táto štúdia tiež ukazuje, že Zavesca nemá žiadny alebo iba obmedzený vplyv na farmakokinetiku imiglucerázy.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití miglustatu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, vrátane narušenia priebehu pôrodu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Miglustat prechádza placentou. Zavesca sa nemá užívať počas gravidity.

### Laktácia

Nie je známe, či sa miglustat vylučuje do ľudského mlieka. Zavesca sa nemá užívať počas dojčenia.

### Fertilita

Štúdie na potkanoch ukázali, že miglustat nežiaduco ovplyvňuje parametre spermií (motilitu a morfológiu) a tak znižuje fertilitu (pozri časti 4.4 a 5.3). Kým nebudú dostupné ďalšie informácie, odporúča sa, aby pacienti mužského pohlavia počas užívania Zavescy a 3 mesiace po jeho ukončení používali spoľahlivú antikoncepciu.

Ženy v produktívnom veku majú používať antikoncepciu. Muži majú počas užívania Zavescy používať spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 5.3).

#### 4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zavesca má zanedbateľný vplyvna schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ako častý nežiaduci účinok boli hlásené závraty, a pacienti trpiaci závratmi nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky v klinických štúdiách so Zavescou boli hnačky, flatulencia, bolesť brucha, strata telesnej hmotnosti a tras (pozri časť 4.4). Najčastejšie hláseným vážnym nežiaducim účinkom v klinických štúdiách bola periférna neuropatia (pozri časť 4.4).

V 11 klinických štúdiách s rôznymi indikáciami bolo Zavescou v dávke 50-200 mg trikrát denne liečených 247 pacientov. Liečba trvala priemerne 2,1 roka. Z týchto pacientov malo 132 pacientov Gaucherovu chorobu typu 1 a 40 pacientov malo Niemannovu-Pickovu chorobu typu C. Nežiaduce účinky boli miernej až strednej závažnosti. Vyskytovali sa s podobnou frekvenciou pri všetkých indikáciách a testovaných dávkach.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky z klinických štúdií alebo spontánných hlásení, vyskytujúce sa u > 1 % pacientov, sú zoradené v nasledujúcej tabuľke podľa systému a periodicity výskytu (veľmi časté:  $\geq 1/10$ , časté:  $\geq 1/100$  až <  $1/10$ , menej časté:  $\geq 1/1000$  až <  $1/100$ , zriedkavé:  $\geq 1/10\ 000$  až <  $1/1\ 000$ , veľmi zriedkavé: <  $1/10\ 000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

##### Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté trombocytopénia

##### Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté úbytok telesnej hmotnosti, znížená chuť do jedla

##### Psychické poruchy

Časté depresia, insomnie, zníženie libida

##### Poruchy nervového systému

Veľmi časté tras

Časté periférna neuropatia, ataxia, amnézia, parestézia, zníženie citlivosti, bolesti hlavy, závraty

##### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté hnačka, flatulencia, bolesti brucha

Časté nevoľnosť, vracanie, abdominálna distenzia/diskomfort, zápcha, dyspepsia

##### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté svalové kŕče, svalová slabosť

##### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté únava, slabosť, tras, celková nevoľnosť

##### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté abnormálne výsledky štúdií vedenia nervového impulzu

## Opis vybraných nežiaducich účinkov

Úbytok telesnej hmotnosti bol hlásený u približne 55 % pacientov. Najväčšia prevalencia bola pozorovaná medzi 6 a 12 mesiacom.

Zavesca bola sledovaná aj v indikáciách, kedy hlásené nežiaduce účinky ako napríklad neurologické a neuropsychologické príznaky/prejavy, kognitívna dysfunkcia a trombocytopenia mohli byť spôsobené základným stavom.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

Akútne príznaky z predávkovania neboli zistené. Počas klinického skúšania bola Zavesca podávaná HIV pozitívnym pacientom v dávkach do 3 000 mg/deň po dobu až šiestich mesiacov. Zistené nežiaduce účinky zahŕňali: granulocytopeniu, závraty a parestézie. V podobnej skupine pacientov, ktorí dostávali 800 mg/deň alebo vyššiu dávku, sa tiež zistili leukopénia a neutropénia.

### Liečba

V prípade predávkovania sa odporúča štandardná lekárska starostlivosť.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX06

#### Gaucherova choroba typu 1

Gaucherova choroba je vrodená metabolická porucha, spôsobená zlyhaním odbúravania glukozylceramidu, ktoré má za následok ukladanie tejto látky v lyzozómoch a rozsiahle patologické príznaky. Miglustat je inhibitor enzýmu glukozylceramidsyntázy, ktorý je zodpovedný za prvý krok v syntéze väčšiny glykolipidov. Štúdie *in vitro* ukázali, že miglustat s koncentráciou IC<sub>50</sub> 20-37 µM inhibuje glukozylceramid syntázu. Taktiež sa experimentálne *in vitro* ukázalo inhibičné pôsobenie na nelyzozomálnu glykozylceramidázu. Základným princípom liečby je inhibičný účinok na glukozylceramid syntázu, ktorý vedie k redukcii množstva substrátu pri Gaucherovej chorobe.

Pivotná štúdia so Zavescou bola uskutočnená s pacientmi neschopnými alebo neochotnými podrobiť sa liečbe SET. Dôvody pre neprijatie SET zahŕňali: zaťaženie intravenóznymi infúziami a ťažkosti s prístupom k cievam. Do 12-mesačnej neporovnávacej štúdie bolo zaradených 28 pacientov s miernym až stredným stupňom Gaucherovej choroby typu 1 a 22 pacientov štúdiu dokončilo. V 12. mesiaci bolo priemerné zmenšenie objemu pečene 12,1 % a priemerné zmenšenie objemu sleziny 19,0 %. Bolo pozorované priemerné zvýšenie koncentrácie hemoglobínu o 0,26 g/dl a priemerné zvýšenie počtu trombocytov o  $8,29 \times 10^9/l$ . V liečbe Zavescou ďalej pokračovalo 18 pacientov, podľa dobrovoľného rozšíreného liečebného protokolu. Klinický účinok bol posudzovaný v 24. a 36. mesiaci u 13 pacientov. Po 3 rokoch nepretržitej liečby preparátom Zavesca bolo priemerné zmenšenie pečene 17,5 % a sleziny 29,6 %. Počet trombocytov bol priemerne zvýšený o  $22,2 \times 10^9/l$  a koncentrácia hemoglobínu priemerne o 0,95 g/dl.

Druhá otvorená kontrolovaná štúdia randomizovala 36 pacientov, ktorí boli liečení minimálne dva roky SET v troch skupinách: pokračovanie s imiglucerázou, imigluceráza v kombinácii so Zavescou alebo prechod na liečbu Zavescou. Táto štúdia prebehla ako 6 mesačná porovnávacia štúdia,

za ktorou nasledovalo 18 mesačné predĺženie počas ktorého užívali všetci pacienti Zavescu v monoterapii. Počas prvých 6 mesiacov, u pacientov, ktorí prešli na Zavescu, neboli zaznamenané žiadne zmeny objemu pečene, a sleziny a hladiny hemoglobínu ostali nezmenené. U niektorých pacientov sa však znížil počet trombocytov a zvýšila aktivita chitotriozidázy, čo naznačuje, že monoterapia liekom Zavesca nemusí udržať nezmenenú kontrolu nad aktivitou ochorenia u všetkých pacientov. V predĺženej terapii pokračovalo 29 pacientov. Oproti výsledkom po 6 mesiacoch bola kontrola aktivity ochorenia po 18 a 24 mesiacoch liečby Zavescou v monoterapii nezmenená (u 20 resp. 6 pacientov). Po prechode na monoterapiu Zavescou sa u žiadneho z pacientov nezaznamenalo zhoršenie Gaucherovej choroby typu 1.

V obidvoch vyššie uvedených štúdiách bola použitá celková denná dávka 300 mg Zavescy, podávaná v 3 jednotlivých dávkach. Dodatočná štúdia monoterapie prebehla na 18 pacientoch s celkovou dennou dávkou 150 mg a výsledky ukázali, v porovnaní s celkovou dennou dávkou 300 mg, zníženú účinnosť.

Otvorená nekomparatívna dvojročná štúdia zahrnula 42 pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, ktorí užívali minimálne počas troch rokov SET a ktorí počas minimálne dvoch rokov spĺňali kritéria stabilného ochorenia. Terapia pacientov bola zmenená na monoterapiu miglustatom 100 mg trikrát denne. Veľkosť pečene (primárna premenná efektivity) sa nezmenila od začiatku sledovania až po jeho koniec. Šesť pacientov prerušilo liečbu miglustatom predčasne v súvislosti s potenciálnym zhoršením ochorenia, tak ako to bolo zadefinované v štúdiu. Trinásť pacientov prerušilo terapiu v súvislosti s nežiaducimi účinkami. Od začiatku do konca štúdie bolo zaznamenané mierne zníženie hemoglobínu [ $-0,95$  g/dl (95 % IS:  $-1,38 - 0,53$ )] a počtu trombocytov [ $-44,1 \times 10^9/l$  (95 % IS:  $-57,6 - 30,7$ )]. Dvadsaťjeden pacientov ukončilo 24-mesačnú liečbu miglustatom. Z týchto, 18 pacientov malo na začiatku veľkosť pečene a sleziny, hladinu hemoglobínu a počet trombocytov v rámci stanovených terapeutických cieľov a 16 z nich ostalo v rozmedzí týchto terapeutických cieľov aj v dvadsiatom štvrtom mesiaci.

Kostné prejavy Gaucherovej choroby typu 1 boli hodnotené v 3 otvorených klinických štúdiách u pacientov liečených miglustatom v dávke 100 mg trikrát denne počas 2 rokov ( $n = 72$ ). Výsledky čiastkovej analýzy nekontrolovaných údajov ukázali zvýšenie Z skóre kostnej denzity v driekovej chrbtici a stehennej kosti o viac ako 0,1 jednotiek oproti pôvodnej hodnote u 27 (57 %) a 28 (65 %) pacientov s longitudinálnym sledovaním kostnej denzity. Počas terapie neboli zaznamenané žiadne záchvaty bolesti kostí (bone crisis), nevaskulárne nekrózy ani zlomeniny.

### Niemannova-Pickova choroba typu C

Niemannova-Pickova choroba typu C je veľmi vzácna, invariabilne/konštantne progredujúca choroba s eventuálne smrteľnou neurodegeneratívnou poruchou, charakterizovaná poruchou intracelulárneho pohybu lipidov. Neurologické príznaky sú sekundárne k abnormálnej akumulácii glykosfingolipidov v neuronálnych bunkách a gliách.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti Zavescy v liečbe Niemannovej-Pickovej choroby typu C pochádzajú z prospektívnej otvorenej klinickej štúdie a retrospektívnej analýzy. Klinická štúdia zahŕňala 29 dospelých a mladých pacientov, ktorí boli sledovaní počas 12 mesiacov kontrolovanej liečby a následného predĺženia o priemernej dĺžke 3,9 až 5,6 rokov. Navyše počas 3,1 až 4,4 rokov bolo v rámci nekontrolovanej podskupiny sledovaných 12 detských pacientov. Z 41 pacientov zaradených do štúdie, 14 pacientov bolo liečených Zavescou viac ako 3 roky. Analýza zahŕňala zhodnotenie terapie 66 pacientov, ktorí boli liečení Zavescou priemerne 1,5 roka mimo klinickej štúdie. Údaje z obidvoch sledovaní zahŕňajú detských, adolescentných a dospelých pacientov vo veku od 1 – 43 rokov. Obvyklá dávka Zavescy u dospelých pacientov bola 200 mg trikrát denne a u detských pacientov bola upravená vzhľadom k povrchu tela.

Celkovo u pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C údaje ukazujú, že liečba Zavescou môže redukovať progresiu klinicky relevantných neurologických príznakov.



Prínos liečby Zavescou na neurologické príznaky Niemannovej-Pickovej choroby typu C treba pravidelne prehodnotiť, napríklad každých 6 mesiacov, pokračovanie liečby sa má prehodnotiť najmenej po jednom roku liečby Zavescou (pozri časť 4.4).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre miglustatu boli stanovené u zdravých dobrovoľníkov na malom počte pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, Fabryho chorobou, HIV-pozitívnych pacientov, a u dospelých, adolescentov a detí s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C alebo Gaucherovou chorobou typu 3.

Zdá sa, že kinetika miglustatu je dávkovo lineárna a od času nezávislá. U zdravých dobrovoľníkov sa miglustat rýchlo absorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje približne 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť nebola stanovená. Súčasné podanie potravy znižuje stupeň absorpcie ( $C_{\max}$  bolo znížené o 36 % a  $t_{\max}$  oneskorené o 2 h), ale nemá štatisticky významný vplyv na rozsah absorpcie miglustatu (AUC znížené o 14 %).

Distribučný objem miglustatu je 83 l. Miglustat sa neviaže na plazmatické bielkoviny. Miglustat sa vylučuje najmä renálnou exkréciou a množstvo nezmeneného liečiva v moči je 70 – 80 % podanej dávky. Perorálny klírens (CL/F) je  $230 \pm 39$  ml/min a priemerný biologický polčas 6–7 h.

Po podaní jednotlivej dávky 100 mg miglustatu označeného rádionuklidom  $^{14}\text{C}$  zdravým dobrovoľníkom bolo 83 % rádioaktivity identifikovanej v moči a 12 % v stolici. V moči a stolici boli nájdené viaceré metabolity. Najčastejším metabolitom v moči bol miglustatglukuronid, ktorý predstavoval 5 % dávky. Eliminačný polčas rádioaktivity v plazme bol 150 hodín, naznačujúc prítomnosť jedného alebo viacerých metabolitov s veľmi dlhým polčasom. Metabolit, ktorý je za toto zodpovedný, nebol doposiaľ identifikovaný, môže sa však kumulovať a dosiahnuť koncentrácie prevyšujúce koncentráciu miglustatu v ustálenom stave.

Farmakokinetika miglustatu u dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 a Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je porovnateľná s farmakokinetikou zdravých dobrovoľníkov.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u detských pacientov boli získané od detí s Gaucherovou chorobou typu 3 vo veku od 3 do 15 rokov a detí s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C vo veku od 5 do 16 rokov. U detí dávkovanie v dávke 200 mg trikrát denne upravené vzhľadom k povrchu tela vyústilo do  $C_{\max}$  a  $\text{AUC}_{\tau}$ , ktoré predstavujú približne dvojnásobok po dávke 100 mg trikrát denne u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, zodpovedajúc dávkovo lineárnej farmakokinetike miglustatu. V ustálenom stave bola koncentrácia miglustatu v cerebrospinálnom moku šiestich pacientov s Gaucherovou chorobou typu 3 31,4–67,2 % plazmatickej koncentrácie.

Obmedzené údaje u pacientov s Fabryho chorobou a poruchou funkcie obličiek ukázali, že CL/F sa s klesajúcou funkciou obličiek znižuje. Aj keď počty jedincov s ľahkým a miernym stupňom poruchy funkcie obličiek boli veľmi nízke, údaje naznačujú približné zníženie CL/F o 40 % pri ľahkom a o 60 % pri miernom stupni renálneho poškodenia (pozri časť 4.2). Údaje pre ťažkú poruchu funkcie obličiek sú obmedzené na dvoch pacientov s klírensom kreatinínu v rozsahu 18-29 ml/min a nemôžu byť extrapolované pod tieto hodnoty. Tieto údaje naznačujú zníženie CL/F aspoň o 70 % u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

V rozsahu dostupných údajov neboli zaznamenané významné vzťahy alebo trendy medzi farmakokinetickými parametrami miglustatu a demografickými premennými (vek, BMI, pohlavie alebo rasa).

Farmakokinetické údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo u starších ľudí (> 70 rokov) nie sú dostupné.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Najdôležitejšie účinky, spoločné u všetkých druhov, boli úbytok hmotnosti, hnačka a pri vyšších dávkach poškodenia sliznice gastrointestinálneho traktu (erózie a ulcerácie). Ďalšie účinky pozorované na zvieratách pri dávkach, ktoré majú za následok podobnú až mierne vyššiu systémovú expozíciu než v klinickej praxi boli: zmeny lymfatických orgánov u všetkých testovaných druhov, zmeny transamináz, vakuolizácia štítnej žľazy a pankreasu, katarakta, nefropatia a zmeny myokardu u potkanov. Tieto nálezy boli považované za druhotné pod vplyvom oslabenia organizmu.

Podávanie miglustatu samcom a samiciam potkanov Sprague-Dawley žalúdočnou sondou počas 2 rokov v dávkach 30, 60 a 180 mg/kg/deň malo za následok zvýšený výskyt hyperplazie testikulárnych intersticiálnych buniek (Leydigove bunky) a adenómov u samcov potkanov pri všetkých silách dávky. Systémová expozícia pri najnižšej dávke bola nižšia alebo porovnateľná s výsledkami pozorovanými u ľudí (na základe  $AUC_{0-\infty}$ ) pri dávke odporúčanej pre humánne použitie. Dávka nevyvolávajúca žiadny efekt (NOEL) nebola zistená a účinok nebol závislý na dávke. U samcov alebo samic potkanov nebolo pozorované zvýšenie výskytu nádorov v súvislosti s podávaním lieku v žiadnom inom orgáne. Štúdie mechanizmu u potkanov ukázali mechanizmus špecifický pre potkanov, ktorý je málo relevantný pre ľudí.

Podávanie miglustatu samcom a samiciam myší CD1 žalúdočnou sondou počas 2 rokov v dávkach 210, 420 a 840/500 mg/kg/deň (zníženie dávky po pol roku) malo za následok zvýšený výskyt zápalových a hyperplastických lézií v hrubom čreve u obidvoch pohlaví. Na základe dávkovania v mg/kg/deň s korekciou na rozdiely vo vylučovaní stolicou odpovedali dávky 8, 16 a 33/19 násobku najvyššej odporúčanej dávky pre ľudí (200 mg trikrát denne). Niekedy sa vyskytli karcinómy hrubého čрева pri všetkých dávkach so štatisticky významným nárastom v skupine s najvyšším dávkovaním. Relevanciu týchto nálezov pre ľudí nie je možné vylúčiť. Nebolo zistené žiadne zvýšenie výskytu nádorov v akomkoľvek orgáne v súvislosti s účinnou látkou.

V štandardnom rade testov genotoxicity nevykazoval miglustat žiadny potenciál pre mutagénny alebo klastogénny účinok.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch ukázali vplyv na semenotvorný epitel semenníkov. Iné štúdie, v súlade s pozorovaným znížením plodnosti, odhalili zmeny parametrov spermií (pohyblivosti a štruktúry). Tieto následky sa vyskytli pri plazmatických hladinách podobných plazmatickým hladinám u pacientov, ale vykazovali reverzibilitu. Miglustat ovplyvnil prežívanie embrya a plodu potkanov a králikov, bolo pozorované narušenie priebehu pôrodu, zvýšili sa postimplantačné straty a objavil sa zvýšený výskyt cievnych anomálií u králikov. Tieto účinky môžu čiastočne súvisieť s toxicitou pre matku.

V 1-ročnej štúdií u samic potkanov boli pozorované zmeny v laktácii. Mechanizmus tohto účinku nie je známy.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Kapsula obsahuje

karboxymetyľškrob, sodná soľ,  
povidón (K30),  
stearan horečnatý.

#### Obal kapsuly

želatína,  
oxid titaničitý (E171).

Tlačová farba  
čierny oxid železitý (E172),  
šelak.

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

ACLAR/ALU blistre, dodávané ako škatuľa so štyrmi blistermi, každý blister obsahuje 21 kapsúl, celkom 84 kapsúl.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/02/238/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2002  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. decembra 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Actelion Manufacturing GmbH

Emil-Barell-Strasse 7

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zavesca 100 mg kapsuly

Miglustat

**2. LIEČIVO**

Každá kapsula obsahuje 100 mg miglustatu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

84 kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/02/238/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zavesca

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zavesca 100 mg kapsuly

Miglustat

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Janssen-Cilag Int

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Zavesca 100 mg kapsuly Miglustat

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Zavesca a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zavescu
3. Ako užívať Zavescu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zavescu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Zavesca a na čo sa používa**

Zavesca obsahuje liečivo miglustat, ktoré patrí do skupiny liekov ovplyvňujúcich metabolizmus. Zavesca sa používa na liečbu dvoch chorôb:

- **Zavesca je určená na liečbu dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, mierneho až stredného stupňa.**

U pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 sa chemická látka nazývaná glukozylceramid nevylučuje z tela. Začína sa ukladať do niektorých buniek imunitného systému. To môže vyvolať zväčšenie pečene a sleziny, zmeny v krvnom obraze a chorobu kostí.

Obvyklý spôsob liečby Gaucherovej choroby typu 1 je substitučná enzýmová terapia. Zavesca sa používa iba vtedy, ak liečba substitučnou enzýmovou terapiou nie je u pacienta vhodná.

- **Zavesca je tiež určená na liečbu progredujúcich neurologických príznakov u dospelých a detských pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.**

Ak máte Niemannovu-Pickovu chorobu typu C, tuky (ako napríklad glukosfingolipidy) sa ukladajú do buniek vášho mozgu. Toto môže mať za následok poruchy neurologických funkcií ako je pomalý pohyb očí, rovnováha, prehĺtanie, pamäť a kŕče.

Zavesca inhibuje enzým nazývaný „glukozylceramid syntáza“, ktorý je zodpovedný za prvý krok syntézy väčšiny glykosfingolipidov.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zavescu**

**Neužívajte Zavescu**

- ak ste alergický na miglustat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

## **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Zavesco, oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi

- či trpíte chorobou obličiek
- či trpíte chorobou pečene

Váš lekár pred začatím liečby Zavescou a v priebehu liečby vykoná tieto testy:

- vyšetrenie nervov na horných a dolných končatinách
- meranie hladiny vitamínu B<sub>12</sub>
- ak ste dieťa alebo dospelávajúci s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C, bude sledovať rast
- bude sledovať počet krvných doštičiek (trombocytov)

Skúšky sa vykonávajú, pretože niektorí pacienti počas liečby Zavescou cítili mravčenie alebo trpnutie v rukách a nohách alebo sa u nich zaznamenal pokles telesnej hmotnosti. Skúšky pomôžu lekárovi pri rozhodovaní, či tieto účinky vyplývajú z ochorenia, celkového stavu pacienta alebo ide o vedľajšie účinky Zavescy (pre ďalšie podrobnosti, pozri časť 4).

Ak máte hnačku, váš lekár vás môže požiadať o zmenu stravy za účelom zníženia príjmu laktózy a cukrov ako napríklad sacharóza (trstinový cukor) alebo aby ste neužívali Zavesco spolu s jedlom alebo o dočasné zníženie dávky. V niektorých prípadoch lekár môže predpísať lieky proti hnačke ako je loperamid. Ak hnačka nereaguje na tieto opatrenia alebo máte iné brušné problémy, obráťte sa na svojho lekára. V takomto prípade môže lekár rozhodnúť o vykonaní ďalších vyšetrení.

Pacienti mužského pohlavia majú počas užívania Zavescy a 3 mesiace po jej ukončení používať spoľahlivú kontrolu počatia (antikoncepčnú metódu).

## **Deti a dospelávajúci**

Nedávajte tento liek deťom a dospelávajúcim (mladším ako 18 rokov) s Gaucherovou chorobou typu 1, pretože nie je známe, či účinkuje pri tejto chorobe.

## **Iné lieky a Zavesca**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Oznámte svojmu lekárovi, či užívate lieky s obsahom imiglucerázy, ktoré sa niekedy užívajú súčasne so Zavescou. Tieto lieky môžu znižovať množstvo Zavescy vo vašom tele.

## **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Nesmiete užívať Zavesco, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Váš lekár vám poskytne viac informácií. Počas liečby Zavescou musíte používať účinnú ochrannú metódu pred otehotnením. Nedoďte, kým užívate Zavesco.

Pacienti mužského pohlavia majú počas užívania Zavescy a 3 mesiace po jej ukončení používať spoľahlivú kontrolu počatia (antikoncepčnú metódu).

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Zavesca môže u vás vyvolať závraty. Ak máte závraty, nevedte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

## **Zavesca obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### 3. Ako užívať Zavescu

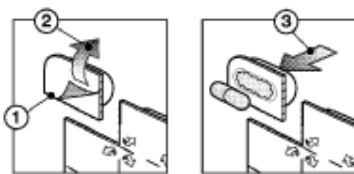
Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- **Gaucherova choroba typu 1:** Zvyčajná dávka pre dospelých je 1 kapsula (100 mg) trikrát denne (ráno, na obed a večer). To znamená maximálne 3 kapsuly (300 mg) denne.
- **Niemannova-Pickova choroba typu C:** Zvyčajná dávka pre dospelých a dospievajúcich (starších ako 12 rokov) je 2 kapsuly (200 mg) trikrát denne (ráno, na obed a večer). To znamená maximálne 6 kapsúl (600 mg) denne.

Lekár upraví dávku deťom **mladším ako 12 rokov** s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár vám možno zníži začiatočnú dávku. Ak užívate Zavescu a máte hnačky, váš lekár vám možno zníži vašu dávku, napríklad na jednu kapsulu (100 mg) jeden alebo dvakrát denne (pozri časť 4). váš lekár vám oznámi ako dlho bude vaša liečba trvať.

#### Výber kapsuly:



1. Oddelíte v mieste perforácie
2. Odstráňte papier v smere šípky
3. Pretlačte liek cez fóliu

Zavesca sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Prehltnite celú kapsulu a zapite ju pohárom vody.

#### Ak užijete viac Zavescy, ako máte

Ak užijete viac kapsúl, než vám bolo predpísané, poraďte sa ihneď so svojim lekárom. Zavesca bola v klinických štúdiách užívaná v dávkach desaťkrát vyšších, ako je odporúčaná dávka: toto spôsobilo pokles počtu bielych krviniek a ďalšie vedľajšie účinky podobné tým, ktoré sú popísané v časti 4.

#### Ak zabudnete užiť Zavescu

Užite ďalšiu kapsulu vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### Ak prestanete užívať Zavescu

Neprestaňte užívať Zavescu bez vedomia svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

#### Najväčšie vedľajšie účinky:

**Niektorí pacienti pociťovali trpnutie alebo mravčenie na rukách a nohách (pozorované často).**

Toto môžu byť prejavy periférnej neuropatie, ako vedľajšieho účinku Zavescy alebo môžu vyplývať z aktuálneho stavu pacienta. Na sledovanie týchto vedľajších účinkov vám váš lekár vykoná niekoľko testov pred a počas liečby Zavescou (pozri časť 2).

**Pokiaľ sami spozorujete niektorý z týchto účinkov, oznámte to čím skôr svojmu lekárovi.**

**Pokiaľ pocítite slabé trasenie**, najmä v rukách, **ohláste to čo najskôr svojmu lekárovi**. Trasenie často vymizne aj bez ukončenia liečby. Niekedy však bude musieť váš lekár kvôli traseniu dávku znížiť alebo liečbu ukončiť.

**Veľmi časté:** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Najčastejšie vedľajšie účinky sú hnačka, nadúvanie (vetry), bolesti brucha (žalúdku), pokles telesnej hmotnosti a pokles chuti do jedla.

**Ak** na začiatku liečby Zavescou **chudnete**, neobávajte sa. Ľudia väčšinou počas liečby prestanú chudnúť.

**Časté:** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Časté vedľajšie účinky liečby zahŕňajú bolesť hlavy, závraty, parestéziu (trpnutie alebo mravčenie), poruchy koordinácie, zníženie citlivosti (hmatu), dyspepsiú (pálenie záhy), pocit nevoľnosti, zápchu a vracanie, nadúvanie alebo diskomfort (ťažkosti) v brušnej dutine (žalúdku) a trombocytopéniu (pokles počtu krvných doštičiek). Neurologické poruchy a trombocytopéniá môžu vyplývať aj zo samotného ochorenia.

Iné vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, sú svalové kŕče alebo slabosť, únava, tras a celková nevoľnosť, depresia, poruchy spánku, zábudlivosť a pokles libida (sexuálnej túžby).

Väčšina pacientov zaznamená jeden alebo viac vedľajších účinkov, obvykle na začiatku alebo občas v priebehu liečby. Väčšina prípadov má mierny priebeh a relatívne rýchlo odoznie. Pokiaľ vám niektoré z týchto vedľajších účinkov spôsobujú problémy, oznámte to svojmu lekárovi. Lekár(ka) môže znížiť dávku Zavescy alebo odporučiť liečbu na potlačenie vedľajších účinkov.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

**Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.**

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### **5. Ako uchovávať Zavescu**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

#### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Zavesca obsahuje**

**Liečivo** je miglustat 100 mg.

**Ďalšie zložky sú:**

karboxymetyľškrob, sodná soľ,

povidón (K30),  
stearan horečnatý.

želatína,  
oxid titaničitý (E171).

čierny oxid železitý (E172),  
šlak.

#### **Ako vyzerá Zavesca a obsah balenia**

Zavesca sú biele 100 mg kapsuly s čiernym vytlačeným nápisom „OGT 918“ na vrchnej časti kapsuly a s čiernym vytlačeným nápisom „100“ na spodnej časti kapsuly.

Balenie obsahuje 4 blistre, každý po 21 kapsúl, s celkovým počtom kapsúl v balení 84.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:**

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

#### **Výrobca:**

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

#### **Malta**

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



jacdk@its.jnj.com

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **Ireland**

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

#### **Ísland**

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

#### **Italia**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

#### **România**

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

#### **Slovenija**

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

#### **Slovenská republika**

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

#### **Suomi/Finland**

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

**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

**Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.