

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zavesca 100 mg kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 100 mg miglustata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, trda

Bele kapsule, ki imajo v črni barvi na pokrovčku natisnjeno "OGT 918", na ovoju pa "100".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zavesca je indicirano za peroralno zdravljenje odraslih bolnikov z blago do zmerno obliko Gaucherjeve bolezni tipa 1. Zdravilo Zavesca smemo uporabljati samo za zdravljenje bolnikov, za katere encimsko nadomestno zdravljenje ni primerno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Zavesca je indicirano za zdravljenje progresivne nevrološke manifestacije pri odraslih bolnikih in pediatričnih bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo vrste C (glejte poglavji 4.4, in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj vodijo zdravniki z izkušnjami zdravljenja Gaucherjeve ali Niemann-Pickove bolezni, kot je ustrezno.

Odmerjanje

Odmerjanje pri Gaucherjevi bolezni tipa 1

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje odraslih bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 je 100 mg trikrat dnevno.

Pri nekaterih bolnikih bo morda zaradi diareje treba začasno znižati odmerek na 100 mg enkrat ali dvakrat dnevno.

Pediatrična populacija

Učinkovitost zdravila Zavesca pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, še ni bila dokazana. Podatkov ni na voljo.

Odmerjanje pri Niemann-Pickovi bolezni tipa C

Odrasli

Priporočeni odmerek za zdravljenje odraslih in bolnikov z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je 200 mg trikrat dnevno.

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerek za zdravljenje mladostnikov (starih 12 let in več) z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je 200 mg trikrat dnevno.

Odmerjanje pri bolnikih, starih manj kot 12 let, je treba prilagoditi na podlagi površine telesa, kot je prikazano spodaj:

Površina telesa (m ²)	Priporočeni odmerek
> 1,25	200 mg trikrat dnevno
> 0,88 - 1,25	200 mg dvakrat dnevno
> 0,73 - 0,88	100 mg trikrat dnevno
> 0,47 - 0,73	100 mg dvakrat dnevno
≤ 0,47	100 mg enkrat dnevno

Začasno zmanjšanje odmerka je lahko potrebno pri nekaterih bolnikih zaradi driske.

Koristi zdravljenja z zdravilom Zavesca je treba pri bolnikih redno preverjati (glejte poglavje 4.4).

Izkušenj z zdravljenjem z zdravilom Zavesca pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, starih pod 4 leta, je malo.

Posebne populacije

Starejši

Ni izkušenj z zdravljenjem bolnikov, starih več kot 70 let, z zdravilom Zavesca.

Okvarjeno delovanje ledvic

Farmakokinetični podatki kažejo povečano sistemsko izpostavljenost miglustatu pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s prilagojenim očistkom kreatinina 50–70 ml/min/1,73 m² uporabo začnemo z odmerkom 100 mg dvakrat dnevno pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in z odmerkom 200 mg dvakrat dnevno (prilagojeno na površino telesa pri bolnikih, starih manj kot 12 let) pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C.

Pri bolnikih s prilagojenim očistkom kreatinina 30–50 ml/min/1,73 m² uporabo začnemo z odmerkom 100 mg enkrat dnevno pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in pri odmerku 100 mg dvakrat dnevno (prilagojeno na površino telesa pri bolnikih, starih manj kot 12 let) pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C. Uporabe pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²) ne priporočamo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvarjeno delovanje jeter

Zdravila Zavesca pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter niso ovrednotili.

Način uporabe

Zdravilo Zavesca se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tremor

Približno 37 % bolnikov v kliničnih preskušanjih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in 58 % bolnikov v kliničnih preskušanjih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je poročalo o tremorju med zdravljenjem. Pri Gaucherjevi bolezni tipa 1 so bili ti tremorji so opisovali kot pretirano fiziološko tresenje rok.

Tremor se je običajno pojavil v prvem mesecu zdravljenja in v mnogih primerih izzvenel v času zdravljenja med 1. in 3. mesecem. Običajno lahko znižanje odmerka tremor v nekaj dneh zmanjša, včasih pa je potrebna prekinitev zdravljenja.

Gastrointestinalne motnje

Pri več kot 80 % bolnikov so na začetku zdravljenja ali občasno med zdravljenjem opazili neželene učinke na prebavila, zlasti diarejo (glejte poglavje 4.8). Mehanizem je najverjetneje inhibicija disaharidaz v črevesju, kot je sukraza-izomaltaza v prebavilih, kar povzroči zmanjšano absorpcijo disaharidov iz hrane. V klinični praksi so opazili prebavne dogodke, ki jih je izzval miglustat, in ki so ustrezali individualni spremembi prehrane (na primer zmanjšanju vnosa saharoze, laktoze in drugih ogljikovih hidratov), jemanju zdravila Zavesca med obroki ali jemanju zdravil proti diareji, na primer loperamida, ali obojega. Pri nekaterih bolnikih bo morda treba začasno znižati odmerek. Bolnike s kronično diarejo ali drugimi trdovratnimi prebavnimi težavami, ki se na te ukrepe ne odzovejo, je treba preiskati skladno s klinično prakso. Zdravila Zavesca pri bolnikih z anamnezo pomembnega obolenja prebavil, vključno z vnetno črevesno boleznijo, niso vrednotili.

Učinek na spermatogenezo

Bolniki moškega spola naj v času jemanja zdravila Zavesca uporabljajo zanesljive kontracepcijske metode. Študije na podganah so pokazale, da miglustat neželeno vpliva na spermatogenezo in parametre spermijev ter zmanjšuje plodnost (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Dokler ne bo na voljo več informacij, svetujemo, da naj moški bolniki, preden bi radi spočeli otroka, nehajo jemati zdravilo Zavesca in naj uporabljajo zanesljivo metodo kontracepcije še nadaljnje 3 mesece po prenehanju jemanja zdravila Zavesca.

Posebne populacije

Zaradi malo izkušenj moramo zdravilo Zavesca pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter uporabljati previdno. Delovanje ledvic močno vpliva na očistek miglustata, izpostavljenost miglustatu je opazno višja pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavje 5.2). Za sedaj nimamo dovolj kliničnih izkušenj s temi bolniki, da bi lahko podali priporočila glede odmerjanja. Uporabe Zavesce pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ne priporočamo.

Gaucherjeva bolezen tipa 1

Čprav neposredne primerjave z zdravljenjem z encimskim nadomestnim zdravljenjem (ERT - Enzyme Replacement Therapy) pri bolnikih z Gaucherevo boleznijo tipa 1, ki predhodno niso bili zdravljeni, niso bile opravljene, ni dokazov, da bi bilo zdravilo Zavesca učinkovitejše ali varnejše kot ERT. ERT je standardna oskrba za bolnike, ki potrebujejo zdravljenje Gaucherjeve bolezni tipa 1 (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost in varnost zdravila Zavesca nista bili specifično ocenjeni pri bolnikih s hudo Gaucherjevo boleznijo.

Zaradi visoke prevalence pomanjkanja vitamin B₁₂ pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 se priporoča redno spremljanje ravni vitamina B₁₂.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zavesca, s sočasnim stanjem, kot sta pomanjkanje vitamina B₁₂ in monoklonska gamopatija ali brez teh stanj, so opazili primere periferne nevropatije. Kaže, da je periferna nevropatija pogostejša pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 v primerjavi s splošno populacijo. Vse bolnike je treba ob izhodišču in kasneje ponovno nevrološko oceniti.

Pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 se priporoča nadziranje števila trombocitov. Pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, ki so prešli iz zdravljenja z ERT na zdravilo Zavesca, so opazili blago zmanjšanje števila trombocitov, ki ni bilo povezano s krvavitvami.

Niemann-Pickova bolezen tipa C

Koristi zdravljenja z zdravilom Zavesca pri nevroloških manifestacijah pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je treba redno preverjati, npr. vsakih 6 mesecev; za nadaljevanje terapije se je treba ponovno odločiti po vsaj 1-letnem zdravljenju z zdravilom Zavesca.

Pri nekaterih bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, zdravljenih z zdravilom Zavesca, so opazili blago zmanjšanje števila trombocitov, ki ni bilo povezano s krvavitvami. Pri bolnikih, vključenih v klinično preskušanje, je 40 % - 50 % bolnikov imelo število trombocitov pod spodnjo mejo normalnega ob izhodišču. Zato se pri teh bolnikih priporoča spremljanje števila trombocitov.

Pediatrična populacija

Pri nekaterih pediatričnih bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C so poročali o zmanjšani rasti v zgodnji fazi zdravljenja z miglustatom, kjer lahko manjša rast spremlja začetno zmanjšano pridobitev teže ali ji sledi. Med zdravljenjem z zdravilom Zavesca je treba spremljati rast pediatričnih bolnikov in mladostnikov; razmerje med koristmi in tveganji je treba ponovno oceniti posamično za vsakega bolnika pred nadaljevanjem zdravljenja.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Malo podatkov kaže, da lahko sočasna uporaba zdravil Zavesca in nadomestka encima z imiglucerozo pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 povzroči znižanje izpostavljenosti miglustatu (v majhni študiji s paralelnimi skupinami so opazili približna znižanja 22 % C_{max} in 14 % AUC). Ta študija je tudi pokazala, da zdravilo Zavesca nima ali ima le majhen učinek na farmakokinetiko imigluceraze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih podatkov o uporabi miglustata pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno z distocijo (glejte 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Miglustat prehaja skozi placento in ga med nosečnostjo ne smemo uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se miglustat izloča v materino mleko. Zdravila Zavesca se ne sme jemati v času dojenja.

Plodnost

Študije pri podganah so pokazale, da miglustat negativno vpliva na parametre sperme (gibljivost in obliko), s čimer zmanjša plodnost (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Dokler ne bo na voljo več informacij, je treba moškim svetovati, da pred zaploditvijo prenehajo uporabljati zdravilo Zavesca in še 3 mesece potem uporabljajo zanesljivo metodo kontracepcije.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški morajo ves čas uporabe zdravila Zavesca uporabljati zanesljiv način kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zavesca ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o omotičnosti kot o pogostem neželenem učinku, zato bolniki z omotičnostjo ne smejo voziti ali uporabljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah z zdravilom Zavesca, so bili driska, flatulenca, bolečina v trebuhu, izguba telesne mase in tremor (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejši resni neželeni učinek, o katerem so poročali pri zdravljenju z zdravilom Zavesca v kliničnih študijah, je bila periferna nevropatija (glejte poglavje section 4.4).

V 11 kliničnih preskušanjih z različnimi indikacijami so 247 bolnikov zdravili z zdravilom Zavesca z odmerki 50-200 mg trikrat dnevno. Povprečno zdravljenje je trajalo 2,1 leti. Med temi bolniki jih je imelo 132 Gaucherjevo bolezen tipa 1 in 40 Niemann-Pickovo bolezen tipa C. Neželeni učinki so bili v glavnem blagi do zmerni in so se pojavljali s podobno pogostnostjo za vse preskušane indikacije in odmerke.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih preskušanj in spontanega poročanja, ki so se pojavili pri > 1 % bolnikov, so navedeni v spodnji preglednici, razvrščeni po organskem sistemu in pogostnosti (zelo pogosti: $\geq 1/10$, pogosti: $\geq 1/100 < 1/10$, občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$, zelo redki: $< 1/10.000$). Znotraj vsake pogostnostne skupine so neželeni učinki naštetni po padajoči resnosti.

<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	
Pogosto	trombocitopenija
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	
Zelo pogosto	izguba telesne mase, zmanjšan apetit
<u>Psihiatrične motnje</u>	
Pogosto	depresija, nespečnost, zmanjšan libido
<u>Bolezni živčevja</u>	
Zelo pogosto	tremor
Pogosto	periferna nevropatija, ataksija, amnezija, parestezije, hipoestezija, glavobol, omotičnost
<u>Bolezni prebavil</u>	
Zelo pogosto	diareja, flatulenca, bolečine v trebuhu
Pogosto	navzea, bruhanje, trebušna distenzija/nelagodje v trebuhu, zaprtje, dispepsija
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	
Pogosto	mišični krči, oslabeledost mišic
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	
Pogosto	utrujenost, astenija, mrzlice in splošno slabo počutje
<u>Preiskave</u>	
Pogosto	nenormalne študije prevodnosti živcev

Opis izbranih neželenih učinkov

O izgubi telesne mase so poročali pri približno 55 % bolnikov. Največjo prevalenco so opazili med 6 in 12 meseci.

Zdravilo Zavesca so preučevali v zvezi z indikacijami, pri katerih bi bili lahko nekateri neželeni učinki, kot so nevrološki in nevropsihološki simptomi/znaki, kognitivna disfunkcija in trombocitopenija tudi posledica bolezni, zaradi katere se bolnik zdravi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Prepoznali niso nobenih akutnih simptomov prevelikega odmerjanja. Zdravilo Zavesca so v kliničnih preskušanjih uporabljali v odmerkih do 3000 mg/dan do šest mesecev pri bolnikih s HIV. Opažani neželeni učinki so bili granulocitopenija, omotičnost in parestezije. Levkopenijo in nevtropenijo so opazili pri podobni skupini bolnikov, ki so jemali 800 mg/dan ali več.

Ravnanje

Pri prevelikem odmerjanju se priporoča splošna zdravstvena nega.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za boleznih prebavil in presnove. Oznaka ATC: A16AX06.

Gaucherjeva bolezen tipa 1

Gaucherjeva bolezen je dedna presnovna motnja, ki jo povzroča neuspešna razgradnja glukozilceramida, kar povzroči shranjevanje te snovi v lizosomih in razširjeno patologijo. Miglustat je zaviralec glukozilceramid-sintaze, ki je odgovoren za prvi korak v sintezi večine glikolipidov. Glukozilceramid-sintazo *in vitro* zavira miglustat z IC₅₀, ki je 20-37 μM. Poleg tega je bilo zaviralno delovanje na ne-lizosomalni glikozilceramidazi dokazana eksperimentalno *in vitro*. Zaviralno delovanje na glukozilceramid-sintazo je podlaga za zdravljenje z zmanjšanjem substrata pri Gaucherjevi bolezni.

Ključno preskušanje zdravila Zavesca so opravili pri bolnikih, ki se niso mogli ali hoteli zdraviti z ERT. Razloga za nezdravljenje z ERT sta bila breme intravenskega infundiranja in težave z venskim pristopom. V 12-mesečno neprimerjalno študijo so vključili 28 bolnikov z blago do zmerno obliko Gaucherjeve bolezni tipa 1, študijo je zaključilo 22 bolnikov. Po 12 mesecih je bilo povprečno zmanjšanje volumna jeter 12,1 % in povprečno zmanjšanje volumna vranice 19,0 %. Opažali so povprečno povišanje koncentracije hemoglobina za 0,26 g/dl ter povprečno povečanje koncentracije trombocitov za $8,29 \times 10^9/l$. 18 bolnikov je nato nadaljevalo z jemanjem zdravila Zavesca v neobveznem podaljšanem programu zdravljenja. Po 24 in 36 mesecih so pri 13 bolnikih ocenili klinično korist. Po treh letih stalnega jemanja zdravila Zavesca je bilo povprečno zmanjšanje volumna jeter 17,5 % in vranice 29,6 %. Povprečno povečanje koncentracije trombocitov je bilo $22,2 \times 10^9/l$, povprečno povišanje koncentracije hemoglobina pa 0,95 g/dl.

V drugi odprti kontrolirani študiji so v tri skupine zdravljenja naključno razporedili 36 bolnikov, ki so se že vsaj 2 leti zdravili z ERT: nadaljevanje zdravljenja z imiglucerozo, kombinacija imigluceraze in zdravila Zavesca ali prehod na zdravilo Zavesca. To študijo so izpeljali prek 6-mesečnega

randomiziranega primerjalnega obdobja, ki mu je sledilo 18-mesečno podaljšanje, v katerem so vsi bolniki prejeli monoterapijo zdravila Zavesca. Pri bolnikih, ki so prešli na zdravilo Zavesca, se prvih 6 mesecev volumna jeter in vranice ter ravni hemoglobina niso spremenili. Pri nekaterih bolnikih je prišlo do zmanjšanja koncentracije trombocitov in povečanja aktivnosti hitotriozidaze, kar kaže, da monoterapija z zdravilom Zavesca morebiti ne zadostuje za vzdrževanje enakega nadzora nad boleznijo pri vseh bolnikih. V podaljšanju je nadaljevalo 29 bolnikov. V primerjavi z meritvami pri 6 mesecih je bil nadzor bolezni po 18 in 24 mesecih monoterapije z zdravilom Zavesca nespremenjen (20 oz. 6 bolnikov). Noben od bolnikov ni kazal hitrega poslabšanja stanja Gaucherjeve bolezni vrste 1 po prehodu na monoterapijo z zdravilom Zavesca.

V dveh zgoraj omenjenih študijah so jemali skupni dnevni odmerek 300 mg zdravila Zavesca, razdeljen na tri ločene odmerke. Dodatno so izvedli študijo z monoterapijo pri 18 bolnikih, ki so prejeli skupni dnevni odmerek 150 mg, rezultati pa kažejo na zmanjšano učinkovitost v primerjavi s skupnim dnevnim odmerkom 300 mg.

Odrpta, neprimerjalna, 2-letna študija z vključenimi 42 bolniki z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, ki so vsaj 3 leta prejeli ERT in so izpolnjevali kriterije bolezni, stabilne vsaj 2 leti. Bolniki so prešli iz monoterapije z miglustatom 100 mg dvakrat na dan. Jetni volumen (primarna spremenljivka učinkovitosti) se od izhodišča do konca zdravljenja ni spremenil. Šest bolnikov je predčasno zaključilo zdravljenje zaradi možnega poslabšanja bolezni, kot je bilo opredeljeno v študiji. Trinajst bolnikov je zdravljenje zaključilo zaradi neželenega učinka. Med izhodiščem in koncem študije so opazili majhno povprečno zmanjšanje hemoglobina $[-0,95 \text{ g/dl (95-odstotni IZ: } -1,38, -0,53)]$ in število trombocitov $[-44,1 \times 10^9/l \text{ (95-odstotni IZ: } -57,6, -30,7)]$. Enaindvajset bolnikov je zaključilo 24-mesečno zdravljenje z miglustatom. Med njimi je bilo 18 bolnikov ob izhodišču znotraj uveljavljenih terapevtskih ciljev za volumen jeter in vranice, ravni hemoglobina in število trombocitov, 16 bolnikov pa je ostalo znotraj vseh teh terapevtskih ciljev v 24. mesecu.

Manifestacije Gaucherjeve bolezni vrste 1 na kosteh so bile ocenjene v 3 odprtih kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z miglustatom 100 mg trikrat dnevno do 2 leti ($n = 72$). V zbrani analizi nekontroliranih podatkov so se vrednosti Z mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice in vratu stegenice povečale za več kot 0,1 enoto od izhodišča pri 27 (57 %) in 28 (65 %) bolnikov pri vzdolžni smeri merjenja gostote kosti. Ni bilo primerov kostne krize, avaskularne nekroze ali zloma v času zdravljenja.

Niemann-Pickova bolezen tipa C

Niemann-Pickova bolezen tipa C je zelo redka, vedno progresivna in končno smrtna nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilno zmanjšano intracelično prehajanje maščob. Nevrološke manifestacije se obravnavajo kot sekundarne na nenormalno kopičenje glikosfingolipidov v nevronalnih in glialnih celicah.

Podatki, ki podpirajo varnost in učinkovitost zdravila Zavesca pri Niemann-Pickovi bolezni tipa C so bili zbrani v prospektivnem odprtem kliničnem preskušanju in v retrospektivni analizi. V klinično preskušanje je bilo vključenih 29 odraslih bolnikov in mladostnikov v 12-mesečnem kontroliranem obdobju, ki mu je sledil podaljšek zdravljenja s povprečnim skupnim trajanjem 3,9 let in do 5,6 let. V nekontrolirano podštudijo je bilo za celokupno povprečno obdobje 3,1 leta in do 4,4 let vključenih 12 pediatričnih bolnikov. Med 41 bolniki, vključenimi v preskušanje, je bilo 14 bolnikov zdravljenih z zdravilom Zavesca več kot 3 leta. Študija je vključevala klinično serijo 66 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Zavesca, izven kliničnega preskušanja s povprečnim trajanjem 1,5 let. Oba niza podatkov sta vključevala pediatrične bolnike, mladostnike in odrasle bolnike, pri čemer je bil starostni razpon od 1 do 43 let. Običajni odmerek zdravila Zavesca pri odraslih bolnikih je bil 200 mg trikrat dnevno, ustrezno prilagojen na površino telesa pri pediatričnih bolnikih.

Na splošno so podatki pokazali, da lahko zdravljenje z zdravilom Zavesca zmanjša napredovanje klinično značilnih nevroloških simptomov pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C.

Koristi zdravljenja z zdravilom Zavesca pri nevroloških manifestacijah pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je treba redno preverjati, npr. vsakih 6 mesecev; za nadaljevanje terapije se je treba ponovno odločiti po vsaj 1-letnem zdravljenju z zdravilom Zavesca (glejte poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre miglustata so ovrednotili pri zdravih osebah, pri majhnem številu bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, pri bolnikih, okuženih z virusom HIV in pri odraslih, mladoletnikih in otrocih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C ali Gaucherjevo boleznijo tipa 3.

Kinetika miglustata je videti linearno odvisna od odmerka in neodvisna od časa. Pri zdravih osebah se miglustat hitro absorbira. Najvišje koncentracije v plazmi dosega približno 2 uri po odmerku. Absolutna biološka uporabnost ni bila ugotovljena. Sočasno jemanje s hrano zniža raven absorpcije (C_{\max} se je znižal za 36 % in t_{\max} podaljšal za 2 uri), vendar nima statistično značilnega učinka na absorpcijo miglustata (AUC se je znižala za 14 %).

Navidezni volumen porazdelitve miglustata je 83 l. Miglustat se ne veže na beljakovine v plazmi. Miglustat se pretežno izloča skozi ledvice, pri čemer znaša rekuperacija nespremenjenega zdravila v urin 70-80 % odmerka. Navidezni peroralni očistek (CL/F) je 230 ± 39 ml/min. Povprečni razpolovni čas je 6–7 ur.

Po uporabi enega odmerka 100 mg ^{14}C -miglustata pri zdravih prostovoljcih je bilo 83 % radioaktivno označenega zdravila izločenega z urinom in 12 % z blatom. V urinu in blatu so bili identificirani številni presnovki. V urinu je bilo največ presnovka miglustat glukuronida, ki je predstavljal 5 % odmerka. Končna razpolovna doba radioaktivnosti v plazmi je bila 150 h, kar kaže na prisotnost enega ali več presnovkov z zelo dolgo razpolovno dobo. Presnovek, ki to povzroča, ni bil opredeljen, vendar se lahko kopiči in doseže koncentracije, ki presežejo koncentracije miglustata v stanju dinamičnega ravnovesja.

Farmakokinetika miglustata je podobna pri odraslih bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, primerjano pri odraslih osebah.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni pri pediatričnih bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 3, starih 3 do 15 let, in pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, starih 5–16 let. Odmerjanje 200 mg trikrat dnevno pri otrocih, prilagojeno na površino telesa, je povzročilo vrednosti C_{\max} in AUC_t , ki so bile približno dvakratne od tistih, pridobljenih po odmerku 100 mg trikrat dnevno pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, kar je skladno z farmakokinetiko miglustata, linearno z odmerkom. V stanju dinamičnega ravnovesja je koncentracija miglustata v cerebrospinalni tekočini šestih bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 3 predstavljala 31,4–67,2 % koncentracije v plazmi.

Malo podatkov za bolnike s Fabryjevo boleznijo in okvarjenim delovanjem ledvic je pokazalo, da se CL/F s slabšanjem ledvičnega delovanja zmanjšuje. Medtem ko je bilo število bolnikov z blago in zmerno okvarjenim delovanjem ledvic zelo majhno, podatki kažejo na zmanjšanje CL/F za približno 40 % pri blago in 60 % pri zmerno okvarjenem delovanju ledvic (glejte poglavje 4.2). Podatki za hudo okvarjeno delovanje ledvic so omejeni na dva bolnika, ki sta imela očistek kreatinina v območju 18–29 ml/min in podatkov ne moremo ekstrapolirati pod to območje. Ti podatki kažejo na zmanjšanje CL/F za vsaj 70 % pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic.

V območju razpoložljivih podatkov ni opaziti pomembnih razmerij ali usmeritev med farmakokinetičnimi parametri miglustata in demografskimi spremenljivkami (starost, indeks telesne mase, spol ali rasa).

Na voljo ni nobenih farmakokinetičnih podatkov za bolnike z okvarjenim delovanjem jeter ali starostnike (> 70 let).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glavni učinki, skupni vsem vrstam, so bili hujšanje in diareja ter, pri višjih odmerkih, poškodbe sluznice prebavil (erozije in ulceracije). Poleg tega so tu še učinki, zabeleženi pri živalih pri odmerkih, ki povzročijo ravni izpostavljenosti, ki so podobne ali malo višje kot klinične ravni izpostavljenosti: spremembe v limfoidnih organih pri vseh testiranih vrstah, spremembe vrednosti transaminaz, vakuolizacija ščitnice in trebušne slinavke, katarakte, nefropatija ter spremembe miokarda pri podganah. Te ugotovitve veljajo za sekundarne za oslabitvijo.

Dajanje miglustata samcem in samicam podgan Sprague-Dawley po sondi 2 leti v odmerkih 30, 60 in 180 mg/kg/dan je povzročilo povišano incidenco hiperplazije testikularnih intersticijskih (Leydigovih) celic in adenomov pri samcih pri vseh odmerkih. Sistemska izpostavljenost pri najnižjem odmerku je bila pod tisto, ki so jo opazili pri ljudeh (na podlagi $AUC_{0-\infty}$) ob priporočenem odmerjanju, ali primerljiva z njo. Ravni brez opaženega učinka (NOEL - "No Observed Effect Level") niso ugotovili, učinek ni bil odvisen od odmerka. Drugih z zdravilom povezanih povišanj incidenc tumorjev katerega koli drugega organa pri samcih ali samicah podgan ni bilo. Študije mehanizmov so pokazale mehanizem, specifičen za podgano, ki je običajno majhnega pomena za človeka.

Dajanje miglustata samcem in samicam miši CD1 po sondi 2 leti v odmerkih 210, 420 in 840/500 mg/kg/dan (zmanjšanje odmerka na pol leta) je povzročilo povišano incidenco vnetnih in hiperplastičnih lezij v debelem črevesu pri obeh spolih..
Odmerki, ki temeljijo na mg/kg/dan in korekciji zaradi razlik pri izločanju fecesa, ustrezajo 8, 16 in 33/19-kratnem najvišjem priporočenem odmerku pri človeku (200 mg trikrat dnevno). Karcinomi debelega črevesa so se pojavili občasno pri vseh odmerkih, s statistično signifikantnim povečanjem pri največjem odmerku.
Pomembnost teh ugotovitev za človeka ni mogoče izključiti. Drugih z zdravilom povezanih povišanj incidenc tumorjev katerega koli organa ni bilo.

Miglustat ni pokazal nobenega potenciala za mutagene ali klastogene učinke v standardnem nizu testov genotoksičnosti.

Študije toksičnosti pri večkratnem odmerjanju na podganah so pokazale učinke na semenski epitelij v modih. Druge študije so odkrile spremembe v parametrih spermijev (giblivos in morfoloģija), skladne z opažanim zmanjšanjem plodnosti. Ti učinki so se pojavili pri ravneh izpostavljenosti, podobnih tistim pri bolnikih, a so bili reverzibilni. Miglustat je vplival na preživetje zarodkov/plodov pri podganah in zajcih, poročali so o distociji, povečale so se izgube po implantaciji in povečala se je incidenca žilnih nepravilnosti pri zajcih. Ti učinki so lahko delno povezani s toksičnostjo pri materi.

V enoletni študiji so opazili spremembe pri dojenju pri podganjih samicah. Mehanizem tega učinka ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

natrijev karboksimetilškrob
povidon (K30)
magnezijev stearat

Ovoj kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)

Tiskarsko črnilo

črn železov oksid (E172)
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

ACLAR/ALU pretisni omoti, štiri pretisni omoti na škatlo, vsak pretisni omot vsebuje 21 kapsul, skupaj 84 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/238/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 20. november 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 8. december 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Zavesca 100 mg kapsule

miglustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 100 mg miglustata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

kapsula, trda

84 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/238/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zavesca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Zavesca 100 mg kapsule

miglustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag Int

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zavesca 100 mg kapsule miglustat

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Zavesca in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zavesca
3. Kako jemati zdravilo Zavesca
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zavesca
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zavesca in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zavesca vsebuje učinkovino miglustat, ki spada v skupino zdravil, ki vplivajo na presnovo. Uporablja se za zdravljenje dveh bolezni:

- **Zdravilo Zavesca se uporablja za zdravljenje blage do zmerne Gaucherjeve bolezni tipa 1 pri odraslih.**

Pri Gaucherjevi bolezni tipa 1 se snov, imenovana glukozilceramid, ne odstranjuje iz telesa. Namesto tega se kopiči v določenih celicah imunskega sistema. To lahko povzroči povečanje jeter in vranice, spremembe v krvi in kostno bolezen.

Običajno zdravljenje Gaucherjeve bolezni tipa 1 je encimsko nadomestno zdravljenje. Zdravilo Zavesca se jemlje le, kadar bolnik za encimsko nadomestno zdravljenje ni primeren.

- **Zdravilo Zavesca se uporablja tudi za zdravljenje progresivnih nevroloških simptomov pri Niemann-Pickovi bolezni tipa C pri odraslih in otrocih.**

Če imate Niemann-Pickovo bolezen tipa C, se v celicah vaših možganov kopičijo maščobe kot so glikosfingolipidi. To lahko povzroči motnje nevroloških funkcij kot so počasno gibanje očesa, ravnotežje, požiranje, spomin in epileptične napade.

Zdravilo Zavesca deluje tako, da zavira delovanje encima, ki se imenuje 'glukozilceramid sintaza', ki je odgovoren za prvi korak sinteze večine glikosfingolipidov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zavesca

Ne jemljite zdravila Zavesca:

- če ste alergični na miglustat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zavesca se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom

- če imate ledvično bolezen
- če imate jetrno bolezen

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Zavesca bo vaš zdravnik opravil naslednje preiskave:

- pregled živcev v vaših rokah in nogah
- meritev ravni vitamina B₁₂
- nadziranje rasti, če ste otrok ali mladostnik z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C
- nadziranje števila trombocitov v krvi

Razlog za te preiskave je, da so nekateri bolniki med jemanjem zdravila Zavesca izkusili omrtvičenost ali mravljinčenje v rokah in stopalih ali zmanjšanje telesne mase. Te preiskave bodo zdravniku v pomoč pri presoji, ali so ti učinki posledica vaše bolezni ali drugega obstoječega stanja ali posledica neželenih učinkov zdravila Zavesca (za dodatne informacije glejte poglavje 4).

Če boste imeli drisko, vam bo morda zdravnik svetoval, da spremenite svojo prehrano tako, da zmanjšate vnos laktoze in ogljikovih hidratov, kot je saharoza (namizni sladkor), ali ne jemljete zdravila Zavesca skupaj s hrano ali začasno znižate svoj odmerek. V nekaterih primerih bo zdravnik lahko predpisal zdravilo proti driski, na primer loperamid. Če driska po teh ukrepih ne bo izzvenela ali če imate še druge prebavne težave, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom. V takem primeru se bo zdravnik morda odločil za dodatne preiskave.

Bolniki moškega spola morajo v času jemanja, ter 3 mesece po prenehanju jemanja zdravila Zavesca, uporabljati zanesljive kontracepcijske metode.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom (starim manj kot 18 let) z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, saj njegov učinek na to bolezen ni znan.

Druga zdravila in zdravilo Zavesca

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika, če jemljete zdravila, ki vsebujejo imiglucerozo, ki se včasih jemljejo skupaj z zdravilom Zavesca. Ta zdravila lahko znižajo količino zdravila Zavesca v vašem telesu.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali nameravate zanositi, zdravila Zavesca ne smete jemati. Več informacij lahko dobite pri zdravniku. V času jemanja zdravila Zavesca morate uporabljati učinkovite metode preprečitve zanositve. V času jemanja zdravila Zavesca ne smete dojit.

Moški bolniki morajo med jemanjem zdravila Zavesca in 3 mesece po končanju zdravljenja uporabljati zanesljivo zaščito proti zanositvi (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Zavesca ste lahko omotični. Če ste omotični, ne vozite in ne upravljajte z nobenim orodjem ali stroji.

Zdravilo Zavesca vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Zavesca

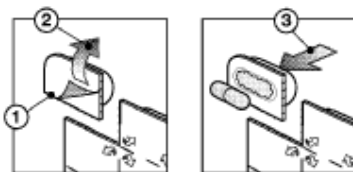
Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- **Za 1 Gaucherjevo bolezen tipa 1:** Za odrasle je običajni odmerek ena kapsula (100 mg) trikrat dnevno (zjutraj, popoldne, zvečer). To pomeni največ tri kapsule (300 mg) dnevno.
- **Za Niemann-Pickovo bolezen tipa C:** Za odrasle in mladostnike (stare več kot 12 let) je običajni odmerek dve kapsuli (200 mg) trikrat dnevno (zjutraj, popoldan in zvečer). To pomeni največ šest kapsul zdravila dnevno (600 mg).

Za otroke, **stare manj kot 12 let**, bo zdravnik odmerek prilagodil za Niemann-Pickovo bolezen tipa C.

Če imate težave s svojimi ledvicami, lahko dobite manjši začetni odmerek. Vaš zdravnik lahko zmanjša vaš odmerek, npr. na eno kapsulo (100 mg) enkrat ali dvakrat dnevno, če imate med jemanjem zdravila Zavesca drisko (glejte poglavje 4). Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo bo zdravljenje trajalo.

Odstranitev kapsule:



1. Ločite po perforaciji.
2. Pri puščici odluščite papir.
3. Kapsulo potisnite skozi folijo.

Zdravilo Zavesca lahko jemljete s hrano ali brez nje. Kapsulo morate pogoltniti cele s kozarcem vode.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zavesca, kot bi smeli

Če ste vzeli več kapsul, kot vam je bilo naročeno, se takoj posvetujte z zdravnikom. V kliničnih preizkušanjih so zdravilo Zavesca jemali v odmerkih, ki so bili 10-krat višji kot priporočen odmerek. To je povzročilo zmanjšanje števila belih krvničk in druge neželene učinke, ki so bili podobni opisanim v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zavesca

Kapsulo vzemite ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zavesca

Ne prenehajte uporabljati zdravila Zavesca, ne da se o tem pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejši neželeni učinki:

Nekateri bolniki izkusijo mravljinčenje ali otrplost rok ali nog (to so opazili pogosto). To so morda znaki periferne nevropatije, ki nastanejo zaradi neželenih učinkov zdravila Zavesca, morda pa

so vzrok zanje obstoječe bolezni. Vaš zdravnik bo to ocenil z nekaj preskusi pred zdravljenjem z zdravilom Zavesca in med zdravljenjem (glejte poglavje 2).

Če opazite katerega koli od teh učinkov, čim prej obvestite zdravnika.

Če med zdravljenjem z zdravilom Zavesca **izkusite blag tremor**, običajno **tresenje rok**, to čim prej **sporočite** zdravniku. Tremor pogosto izgine brez potrebe prekinitve zdravljenja z zdravilom Zavesca. Lahko se zgodi, da bo moral vaš zdravnik, da bi odpravil tremor, znižati vaš odmerek zdravila Zavesca ali prekiniti zdravljenje z njim.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
Najbolj pogosti neželeni učinki so driska, flatulenca (vetrovi), bolečine v trebuhu, izguba telesne mase in zmanjšanje apetita.

Če po začetku zdravljenja z zdravilom Zavesca **izgubite nekaj telesne mase**, to ni razlog za zaskrbljenost. Z nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Zavesca bolniki običajno prenehajo izgubljati telesno maso.

Pogosti: pojavijo se lahko pri do 1 od 10
Pogosti neželeni učinki vključujejo glavobol, omotičnost, parestezije (mravljinčenje ali omrtvičenost), nenormalno koordinacijo, hipoestezijo (zmanjšana zmožnost čutenja na dotik), dispepsijo (zgago), navzeo (občutek slabosti), zaprtje in bruhanje, oteklost trebuha ali nelagodje v trebuhu in trombocitopenijo (zmanjšanje števila trombocitov). Nevrološki simptomi in trombocitopenija so lahko posledica bolezni, zaradi katere se zdravite.

Drugi možni neželeni učinki so mišični krči ali slabost, utrujenost, mrzlice in splošno slabo počutje, depresijo, težave s spanjem, pozabljivost in zmanjšan libido.

Pri večini bolnikov se pojavi eden ali več teh neželenih učinkov, običajno na začetku zdravljenja ali občasno med zdravljenjem. Večina neželenih učinkov je blagih in kmalu izzvenijo. Kadar neželeni učinki povzročajo skrbi ali neprijetnosti, se posvetujte s svojim zdravnikom, ki vam bo morda znižal odmerek zdravila Zavesca ali, za nadzor nad neželenimi učinki, priporočil druga zdravila.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zavesca

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake »EXP«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zavesca

Učinkovina je 100 mg miglustata.

Druge sestavine zdravila so:

natrijev karboksimetilškrob
povidon (K30)
magnezijev stearat
želatina
titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)
šelak

Izgled zdravila Zavesca in vsebina pakiranja

Zdravilo Zavesca je bela 100 mg kapsula, ki ima v črni barvi na pokrovčku natisnjeno "OGT 918", na ovoju pa "100".

Škatla s 4 pretisnimi omoti, vsak pretisni omot vsebuje 21 kapsul, skupaj torej 84 kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec:

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

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
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV

Malta

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

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

Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.