

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zavesca 100 mg kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg miglustatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Białe kapsułki z czarnym nadrukiem „OGT 918” na wieczku i z czarnym nadrukiem „100” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zavesca jest wskazany do stosowania doustnego w leczeniu łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych. Produkt Zavesca może być stosowany wyłącznie w leczeniu pacjentów, u których nie może być prowadzona enzymatyczna terapia zastępcza (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt Zavesca jest wskazany do stosowania w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera lub chorobą Niemann-Picka typu C.

Dawkowanie

Dawkowanie w chorobie Gauchera typu I

Dorośli

Zalecana dawka początkowa w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Gauchera typu I wynosi 100 mg trzy razy na dobę.

U niektórych pacjentów, z powodu biegunki, konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki do 100 mg raz lub dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności produktu Zavesca u dzieci i młodzieży z chorobą Gauchera typu I w wieku od 0 do 17 lat. Brak dostępnych danych.

Dawkowanie w chorobie Niemann-Picka typu C

Dorośli

Zalecana dawka w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Niemann-Picka typu C wynosi 200 mg trzy razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka w leczeniu młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) z chorobą Niemann-Picka typu C wynosi 200 mg trzy razy na dobę.

Dawkowanie u pacjentów w wieku poniżej 12 lat należy ustalić w zależności od powierzchni ciała, jak przedstawiono poniżej:

Powierzchnia ciała (m ²)	Zalecana dawka
> 1,25	200 mg trzy razy na dobę
> 0,88 – 1,25	200 mg dwa razy na dobę
> 0,73 – 0,88	100 mg trzy razy na dobę
> 0,47 – 0,73	100 mg dwa razy na dobę
≤ 0,47	100 mg raz na dobę

U niektórych pacjentów konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki z powodu biegunki.

Skuteczność leczenia produktem Zavesca należy regularnie oceniać u każdego pacjenta (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Zavesca u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C w wieku poniżej 4 lat jest ograniczone.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu Zavesca u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

Zaburzenie czynności nerek

Dane farmakokinetyczne wskazują na zwiększoną ogólnoustrojową ekspozycję na miglustat u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. U pacjentów, u których klirens kreatyniny w przeliczeniu na powierzchnię ciała wynosi 50–70 ml/min/1,73 m², leczenie rozpoczyna się od podania dawki 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz 200 mg dwa razy na dobę (u pacjentów w wieku poniżej 12 lat w przeliczeniu na powierzchnię ciała) u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C.

U pacjentów, u których klirens kreatyniny w przeliczeniu na powierzchnię ciała wynosi 30–50 ml/min/1,73 m² pc., leczenie rozpoczyna się od podania dawki 100 mg raz na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz dawki 100 mg dwa razy na dobę (u pacjentów w wieku poniżej 12 lat w przeliczeniu na powierzchnię ciała) u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m² pc.), (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono oceny produktu Zavesca u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt Zavesca można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Drżenie

U około 37% pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz 58% pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C, uczestniczących w badaniach klinicznych, zanotowano drżenie w trakcie leczenia. Tego rodzaju drżenie w przypadku choroby Gauchera typu I opisano jako nadmierne drżenie fizjologiczne rąk. Drżenie zazwyczaj rozpoczyna się w pierwszym miesiącu leczenia i w wielu przypadkach ustępuje po 1 do 3 miesiącach leczenia. Zmniejszenie dawki zwykle w ciągu kilku dni może być złagodzić drżenie, lecz czasami konieczne może być przerwanie leczenia.

Zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego

Zdarzenia związane z przewodem pokarmowym, głównie biegunkę, obserwowano u ponad 80% pacjentów na początku leczenia lub okresowo w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8). Etiologia biegunki jest najprawdopodobniej związana z jelitowym hamowaniem aktywności jelitowych disacharydaz, takich jak sacharaza-izomaltaza w obrębie przewodu pokarmowego, prowadząc do zmniejszenia wchłaniania disacharydów z pokarmu. Z obserwacji klinicznych wynika, że wywołane przez miglustat działania dotyczące układu pokarmowego ustępowały po indywidualnej zmianie diety (np. zmniejszeniu spożycia sacharozy, laktozy i innych węglowodanów), zażywaniu produktu Zavesca pomiędzy posiłkami i (lub) po podaniu leków przeciwbiegunkowych, np. loperamidu. U niektórych pacjentów konieczne może być przejściowe zmniejszenie dawki. U pacjentów z przewlekłą biegunką lub innego rodzaju uporczywymi objawami ze strony przewodu pokarmowego, u których opisane postępowanie nie przyniosło poprawy, należy przeprowadzić diagnostykę zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. Nie prowadzono badań produktu Zavesca u pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano ciężkie choroby przewodu pokarmowego, w tym chorobę zapalną jelita grubego.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C, leczonych produktem leczniczym Zavesca, zgłaszano przypadki choroby Leśniowskiego-Crohna. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe są częstymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Zavesca. Dlatego u pacjentów z przewlekłą biegunką i (lub) bólem brzucha, którzy nie reagują na leczenie lub w przypadku pogorszenia stanu klinicznego, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wpływ na spermatogenezę

Podczas stosowania produktu leczniczego Zavesca przez mężczyzn oraz przez 3 miesiące po jego odstawieniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zavesca i stosować skuteczne metody antykoncepcyjne przez następne 3 miesiące przed podjęciem próby zapłodnienia (patrz punkty 4.6 i 5.3). Badania na szczurach wykazały, że miglustat wywiera szkodliwy wpływ na spermatogenezę i właściwości spermy oraz zmniejsza płodność (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Specjalne populacje pacjentów

Z powodu ograniczonego doświadczenia, produkt Zavesca należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Istnieje ścisła zależność między czynnością nerek, a klirensiem miglustatu. Ekspozycja na miglustat znacznie zwiększa się u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Niewystarczające obecnie doświadczenie

kliniczne nie pozwala na określenie zalecanego dawkowania dla tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu Zavesca u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m² pc.).

Choroba Gauchera typu I

Mimo, że nie przeprowadzono żadnych bezpośrednich porównań z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) w terapii nieleczonych wcześniej pacjentów z chorobą Gauchera typu I, nie ma dowodu na przewagę tak skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania produktu Zavesca nad enzymatyczną terapią zastępczą. Enzymatyczna terapia zastępcza to standardowy sposób opieki nad pacjentami, którzy wymagają leczenia w chorobie Gauchera typu I (patrz punkt 5.1). Nie przeprowadzono konkretnych badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Zavesca u pacjentów z ciężką postacią choroby Gauchera.

Zaleca się regularne monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ w związku z często występującym niedoborem witaminy B₁₂ u pacjentów z chorobą Gauchera typu I.

Zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zavesca z równocześnie występującymi stanami, takimi jak niedobór witaminy B₁₂ i monoklonalna gammopatia lub bez takich stanów. Neuropatia obwodowa wydaje się występować częściej u pacjentów z chorobą Gauchera typu I w porównaniu do populacji ogólnej. U wszystkich pacjentów należy wykonać ocenę neurologiczną przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia.

U pacjentów z chorobą Gauchera typu I zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi. U pacjentów z chorobą Gauchera typu I, u których zmieniono leczenie ETZ na produkt Zavesca, zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi niezwiązane z występowaniem krwawień.

Choroba Niemann-Picka typu C

Skuteczność leczenia objawów neurologicznych produktem Zavesca u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C powinna być badana regularnie, np. co 6 miesięcy; kontynuacja leczenia powinna być ponownie zatwierdzona po upływie co najmniej 1 roku leczenia produktem Zavesca.

U niektórych pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C leczonych produktem Zavesca, zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi, niezwiązane z występowaniem krwawień. Liczba płytek krwi u 40-50% pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym, była mniejsza na początku badania niż dolna granica normy. U takich pacjentów zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi.

Spowolniony wzrost dzieci i młodzieży

U niektórych dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C we wczesnej fazie leczenia miglustatem zaobserwowano spowolnienie wzrostu, które może towarzyszyć lub następować po zmniejszonym przyroście masy ciała. Należy monitorować rozwój dzieci i młodzieży leczonych produktem Zavesca. W przypadku kontynuowania leczenia należy ponownie poddać indywidualnej ocenie stosunek korzyści do ryzyka.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce, więc uznaje się, że jest „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ograniczone dane sugerują, że jednoczesne podawanie produktów Zavesca i imiglucerazy w ramach enzymatycznej terapii zastępczej pacjentom z chorobą Gauchera typu I, może powodować zmniejszoną ekspozycję na miglustat (w czasie badania w małych grupach równoległych

zaobserwowano zmniejszenie wartości C_{max} o około 22% i wartości AUC o ok. 14%). To badanie wskazało również, że Zavesca nie wywiera żadnego wpływu lub wywiera ograniczony wpływ na farmakokinetykę imigluceraży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania miglustatu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na matkę oraz zarodek i płód, w tym zmniejszoną przeżywalność zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Miglustat przenika przez barierę łożyskową i nie należy go stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy miglustat przenika do mleka kobiet. Produktu Zavesca nie należy przyjmować w czasie karmienia piersią.

Płodność

Badania na szczurach wykazały niekorzystne działania miglustatu na parametry nasienia (ruchliwość i morfologię), prowadzące do zmniejszenia płodności (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować środki antykoncepcyjne. Podczas stosowania produktu leczniczego Zavesca przez mężczyzn oraz przez 3 miesiące po jego odstawieniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne (patrz punkty 4.4 i 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Zavesca wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Często obserwowanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy i pacjenci, u których występują zawroty głowy, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych produktu leczniczego Zavesca były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała i drżenie (patrz punkt 4.4). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym podczas leczenia produktem leczniczym Zavesca w badaniach klinicznych była neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.4).

W 11 badaniach klinicznych w różnych wskazaniach 247 pacjentów było leczonych produktem Zavesca w dawkach 50–200 mg trzy razy na dobę, średnio przez okres 2,1 roku. Spośród tych pacjentów 132 miało chorobę Gauchera typu I, natomiast 40 chorobę Niemann-Picka typu C. Działania niepożądane na ogół były nasilone w stopniu łagodnym do umiarkowanego i występowały z podobną częstością w poszczególnych wskazaniach i badanych dawkach.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, występujące u >1% pacjentów, są wymienione w poniższej tabeli, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania (bardzo często: $\geq 1/10$, często: $\geq 1/100$, $< 1/10$, niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rzadko: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$, bardzo rzadko: $< 1/10\,000$). W obrębie każdej

grupy o określonej częstotliwości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często małopłytkowość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu

Zaburzenia psychiczne

Często depresja, bezsenność, osłabienie libido

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często drżenie

Często neuropatia obwodowa, ataksja, niepamięć, parestezje, niedoczulica, ból głowy, zawroty głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha

Często nudności, wymioty, wzdęcia brzucha/dyskomfort, zaparcie, niestrawność

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często skurcze mięśni, osłabienie mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często zmęczenie, astenia, dreszcze i złe samopoczucie

Badania diagnostyczne

Często nieprawidłowe wyniki badań przewodzenia nerwowego

Opis wybranych działań niepożądanych

U 55% pacjentów zgłaszano zmniejszenie masy ciała. Najczęściej było ono obserwowane pomiędzy 6. i 12. miesiącem.

Produkt Zavesca badano we wskazaniach, w których niektóre zdarzenia zgłaszane jako działania niepożądane, takie jak neurologiczne i neuropsychologiczne objawy przedmiotowe/podmiotowe, zaburzenia czynności poznawczych i małopłytkowość, mogą być również spowodowane chorobą podstawową.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.*

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie zidentyfikowano ostrych objawów przedawkowania. W czasie badań klinicznych produkt Zavesca podawano w dawkach do 3000 mg/dobę przez okres do sześciu miesięcy pacjentom zakażonym wirusem HIV. Zaobserwowane działania niepożądane to: granulocytopenia, zawroty głowy oraz parestezje. Leukopenię i neutropenię zaobserwowano także w podobnej grupie pacjentów, którym podawano dawkę 800 mg na dobę lub większą.

Leczenie

W razie przedawkowania zaleca się ogólną opiekę medyczną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty lecznicze wpływające na układ pokarmowy i metabolizm.

Kod ATC: A16AX06

Choroba Gauchera typu I

Choroba Gauchera jest wrodzonym zaburzeniem metabolicznym, spowodowanym przez niemożność rozkładu glukozyloceramidu, co powoduje jego odkładanie się w lizosomach i wielonarządowe zmiany chorobowe. Miglustat jest inhibitorem syntazy glukozyloceramidu, enzymu odpowiedzialnego za pierwszy etap syntezy większości glikolipidów. *In vitro* syntaza glukozyloceramidu jest hamowana przez miglustat z IC₅₀ wynoszącym 20-37 µM. Dodatkowo zostało wykazane eksperymentalnie *in vitro* działanie hamujące nielizosomalną glikozyloceramidazę. Działanie hamujące syntazę glukozyloceramidu jest podstawą terapii polegającej na redukcji substratów w chorobie Gauchera.

Decydujące badanie produktu Zavesca przeprowadzono u pacjentów, którzy nie byli w stanie lub poddawali się niechętnie enzymatycznej terapii zastępczej. Powodem niepoddania się enzymatycznej terapii zastępczej było obciążenie wlewami dożylnymi oraz trudności z dostępem do żył. W tych 12-miesięcznych nieporównawczych badaniach wzięło udział dwudziestu ośmiu pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą Gauchera typu I; badania ukończyło 22 pacjentów. W 12. miesiącu zaobserwowano średnie zmniejszenie objętości wątroby o 12,1% oraz średnie zmniejszenie objętości śledziony o 19,0%. Zaobserwowano średnie zwiększenie stężenia hemoglobiny o 0,26 g/dl i średnie zwiększenie liczby płytek krwi o $8,29 \times 10^9/l$. Następnie, osiemnastu pacjentów nadal przyjmowało produkt Zavesca zgodnie z protokołem przewidzianym dla opcjonalnego rozszerzenia badania. Ocenę korzyści klinicznych sporządzono w 24. i 36. miesiącu u 13 pacjentów. Po 3 latach nieprzerwanego leczenia produktem Zavesca, średnie zmniejszenie objętości wątroby i śledziony wynosiło, odpowiednio, 17,5% oraz 29,6%. Zaobserwowano średnie zwiększenie liczby płytek krwi o $22,2 \times 10^9/l$ oraz średnie zwiększenie stężenia hemoglobiny o 0,95 g/dl.

W drugim otwartym badaniu z grupą kontrolną 36 pacjentów, których poddawano trwającemu minimum 2 lata leczeniu za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej, przydzielono losowo do trzech grup leczenia: kontynuacja za pomocą imiglucerazy, imigluceraza w skojarzeniu z produktem Zavesca lub zmiana na produkt Zavesca. To badanie przeprowadzano w randomizowanym 6-miesięcznym okresie porównawczym, po którym nastąpiło 18-miesięczne rozszerzenie badania, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Zavesca w monoterapii. W trakcie pierwszych 6 miesięcy u pacjentów, którzy przeszli na produkt Zavesca, objętość wątroby i śledziony oraz stężenia hemoglobiny pozostały bez zmian. U niektórych pacjentów zaobserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi oraz zwiększenie aktywności chitotriozydazy, co wskazuje, że monoterapia produktem Zavesca może nie zapewniać utrzymania takiej samej kontroli aktywności choroby u wszystkich pacjentów. W badaniu rozszerzonym udział kontynuowało 29 pacjentów. W porównaniu z danymi zgromadzonymi po 6 miesiącach, kontrola choroby pozostała bez zmian po 18 i 24 miesiącach monoterapii produktem Zavesca (odpowiednio, 20 i 6 pacjentów). U żadnego pacjenta nie nastąpiło gwałtowne pogorszenie się choroby Gauchera typu I po zmianie na monoterapię produktem Zavesca.

W dwóch wymienionych wyżej badaniach zastosowano całkowitą dawkę dobową 300 mg produktu Zavesca, podawaną w trzech dawkach podzielonych. U 18 pacjentów zastosowano dodatkową monoterapię z całkowitą dawką dobową 150 mg, której wyniki wskazują na zmniejszoną skuteczność w porównaniu do całkowitej dawki dobowej 300 mg.

Do otwartego, nieporównawczego, trwającego 2 lata badania włączono 42 pacjentów z chorobą Gauchera typu I, którzy przez minimum 3 lata byli leczeni ETZ i spełniali kryteria stabilnej choroby przez co najmniej 2 lata. U pacjentów zmieniono leczenie na monoterapię miglustatem w dawce 100 mg trzy razy na dobę. Objętość wątroby (podstawowa zmienna skuteczności) pozostawała niezmienną od pomiaru początkowego do zakończenia leczenia. U sześciu pacjentów przerwano leczenie miglustatem przed terminem w związku z potencjalnym nasileniem choroby, jak określono w badaniu. Trzynastu pacjentów przerwało leczenie w związku z działaniem niepożądanym. Niewielkie zmniejszenie średniej wartości hemoglobiny [$-0,95$ g/dl (95% CI: $-1,38, -0,53$)] i liczby płytek [$-44,1 \times 10^9/l$ (95% CI: $-57,6, -30,7$)] obserwowano pomiędzy pomiarem początkowym, a zakończeniem badania. Dwudziestu jeden pacjentów ukończyło 24 miesiące leczenia miglustatem. 18 z nich w pomiarze początkowym mieściło się w ustalonych celach terapeutycznych objętości wątroby i śledziony, stężenia hemoglobiny i liczby płytek, a 16 pacjentów pozostawało w zakresie tych celów terapeutycznych po 24 miesiącach.

Objawy kostne choroby Gauchera typu I oceniono w 3 otwartych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych miglustatem w dawce 100 mg 3 razy na dobę przez okres do 2 lat ($n = 72$). W połączonej analizie niepoddanych kontroli danych, wyniki Z-score gęstości mineralnej kości dla kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej zwiększyły się o ponad 0,1 jednostki w porównaniu z wartością wyjściową u 27 (57%) i 28 (65%) pacjentów, u których prowadzono przez dłuższy czas pomiary gęstości mineralnej kości. W okresie leczenia nie wystąpiły kryzy kostne, martwica wywołana brakiem unaczynienia lub złamania.

Choroba Niemann-Picka typu C

Choroba Niemann-Picka typu C jest bardzo rzadką, w każdym przypadku postępującą i ostatecznie prowadzącą do śmierci chorobą neurodegeneracyjną, spowodowaną zaburzeniem wewnątrzkomórkowego transportu lipidów. Objawy neurologiczne uważa się za wtórne w stosunku do nieprawidłowego gromadzenia glikosfingolipidów w komórkach nerwowych i glejowych.

Dane potwierdzające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Zavesca w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C pochodzą z prospektywnego, otwartego badania klinicznego oraz badania retrospektywnego. Badanie kliniczne obejmowało 29 pacjentów dorosłych i małoletnich w ciągu kontrolowanego okresu 12 miesięcy, a następnie leczenia przedłużonego, o średniej długości całkowitej wynoszącej od 3,9 roku i do 5,6 roku. Ponadto, do niekontrolowanego badania, trwającego średnio od 3,1 roku i do 4,4 roku, włączono podgrupę 12 dzieci. Spośród 41 pacjentów zakwalifikowanych do badania, 14 pacjentów leczono produktem Zavesca przez okres dłuższy niż 3 lata. Badanie objęło 66 pacjentów leczonych produktem Zavesca poza badaniem klinicznym przez średni okres 1,5 roku. Oba zestawy danych dotyczyły dzieci, młodzieży i pacjentów dorosłych w przedziale wiekowym od 1 roku do 43 lat. Zwykle stosowana dawka produktu Zavesca u pacjentów dorosłych wynosiła 200 mg trzy razy na dobę i była przeliczana na powierzchnię ciała w przypadku dzieci.

Zgromadzone dane wykazały, że leczenie produktem Zavesca może zmniejszyć postęp klinicznie istotnych objawów neurologicznych u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C.

Skuteczność leczenia produktem Zavesca objawów neurologicznych u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C należy regularnie poddawać ocenie, np. co 6 miesięcy; kontynuacja leczenia powinna zostać ponownie zatwierdzona po co najmniej 1 roku leczenia produktem Zavesca (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne miglustatu poddano ocenie u zdrowych pacjentów, w małej grupie pacjentów z chorobą Gauchera typu I, chorobą Fabry'ego, pacjentów zakażonych wirusem HIV oraz pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C lub chorobą Gauchera typu III.

Kinetyka miglustatu wydaje się być zależna liniowo od dawki i niezależna od czasu. Miglustat jest szybko wchłaniany u zdrowych pacjentów. Maksymalne stężenie w osoczu występuje około 2 godziny po zażyciu dawki. Nie określano bezwzględnej dostępności biologicznej. Jednoczesne podawanie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania ($C_{\max}$ zmniejszyło się o 36%, a $t_{\max}$ wydłużył się o 2 godziny), lecz nie ma statystycznie istotnego wpływu na stopień wchłaniania miglustatu (wartość AUC zmniejszyła się o 14%).

Pozorna objętość dystrybucji miglustatu wynosi 83 l. Miglustat nie wiąże się z białkami osocza. Miglustat jest głównie wydalany przez nerki z moczem zawierającym 70-80% dawki leku w niezmienionej postaci. Pozorny klirens (CL/F) po doustnym podaniu wynosi 230 ± 39 ml/min. Średni okres półtrwania wynosi 6–7 godzin.

Po podaniu jednej dawki 100 mg ^{14}C -miglustatu zdrowym ochotnikom 83% radioaktywności zostało wydalone z moczem i 12% z kałem. W moczu i kale zidentyfikowano kilka metabolitów. Najwięcej w moczu było glukuronidu miglustatu - 5% dawki. Końcowy okres połowicznego rozpadu w osoczu wynosił 150 godzin, co sugeruje obecność jednego lub więcej metabolitów o bardzo długim okresie półtrwania. Nie zidentyfikowano tego metabolitu, lecz stwierdzono, że może być gromadzony i osiągać stężenia przekraczające stężenie miglustatu w stanie stacjonarnym. Dane farmakokinetyczne miglustatu są podobne u pacjentów z chorobą Gauchera typu I i pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C w porównaniu do zdrowych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne zostały uzyskane od dzieci w wieku 3-15 lat z chorobą Gauchera typu III oraz od pacjentów w wieku 5-16 lat z chorobą Niemann-Picka typu C. Dawka 200 mg trzy razy na dobę u dzieci, po przeliczeniu na powierzchnię ciała, powodowała wartości $C_{\max}$ i AUC_{τ} około dwa razy większe niż w przypadku dawki 100 mg trzy razy na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I, co jest zgodne z liniową farmakokinetyką dawki miglustatu. W stanie stacjonarnym stężenie miglustatu w płynie mózgowo-rdzeniowym sześciorga pacjentów z chorobą Gauchera typu III wynosiło 31,4–67,2% stężenia w osoczu.

Ograniczone dane u pacjentów z chorobą Fabry'ego i zaburzeniem czynności nerek wykazały, że CL/F zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem czynności nerek. Chociaż liczba badanych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek była bardzo mała, dane sugerują przybliżone zmniejszenie CL/F , odpowiednio, o 40% i 60%, w przypadku łagodnego i umiarkowanego zaburzenia czynności nerek (patrz: punkt 4.2). Dane dotyczące ciężkiego zaburzenia czynności nerek są ograniczone do dwóch pacjentów z klirensiem kreatyniny w zakresie 18–29 ml/min i nie można zastosować ekstrapolacji poniżej tego zakresu. Dane te sugerują zmniejszenie CL/F o co najmniej 70% u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Poza zakresem dostępnych danych, nie zanotowano znaczących zależności ani tendencji między parametrami farmakokinetycznymi miglustatu, a zmiennymi demograficznymi (wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, płcią czy rasą).

Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby oraz u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 70 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Głównymi działaniami niepożądanymi wspólnymi dla wszystkich gatunków były: zmniejszenie masy ciała i biegunka, a w większych dawkach, uszkodzenie błony śluzowej żołądka i jelit (nadżerki i owrzodzenie). Dalszymi działaniami obserwowanymi u zwierząt, po dawkach powodujących narażenie podobne lub umiarkowanie większe niż narażenie po zastosowaniu dawek klinicznych, były: zmiany w narządach limfatycznych u wszystkich badanych gatunków, zmiany aktywności aminotransferaz, wakuolizacja tarczycy i trzustki, zaćma, nefropatia i zmiany w mięśniu sercowym u szczurów. Te zmiany potraktowano jako wtórne w stosunku do osłabienia.

Po zastosowaniu miglustatu wprowadzanego do żołądka przez zgłębnik u samców i samic szczurów szczepu Sprague-Dawley przez okres 2 lat w dawkach 30, 60 i 180 mg/kg mc./dobę stwierdzono zwiększenie częstości występowania hiperplazji komórek śródmiąższowych jądra (komórek Leydiga) oraz gruczolaków u samców szczura. Ten efekt obserwowano we wszystkich grupach dawkowania. Na podstawie wartości $AUC_{0-\infty}$ ustalono, że ekspozycja układowa po podaniu najmniejszej dawki była mniejsza lub porównywalna do ekspozycji u ludzi otrzymujących zalecaną dawkę. Nie ustalono dawki, po której nie występuje działanie szkodliwe (ang. *No Observed Effect Level*, NOEL). Działanie to nie było zależne od dawki. Nie stwierdzono związanego z leczeniem zwiększenia częstości występowania nowotworów innych narządów u samców i samic szczurów. Badania mechanistyczne wykazały mechanizm swoisty u szczurów uważany za mało istotny dla ludzi.

Po zastosowaniu miglustatu wprowadzanego do żołądka przez zgłębnik u samców i samic myszy szczepu CD1 przez okres 2 lat w dawkach 210, 420 i 840/500 mg/kg mc./dobę (zmniejszenie dawki po upływie pół roku) stwierdzono zwiększenie częstości występowania zmian zapalnych i hiperplastycznych w obrębie jelita grubego u obu płci. Uwzględniając wartości w mg/kg/dobę, skorygowane względem różnic wydalania z kałem ustalono, że dawki były 8, 16 i 33/19 razy większe od największej zalecanej dawki u ludzi (200 mg trzy razy na dobę). Nowotwory jelita grubego sporadycznie występowały we wszystkich grupach dawkowania; statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania stwierdzono w grupie otrzymującej dużą dawkę. Nie można wykluczyć znaczenia tego mechanizmu u ludzi. Nie stwierdzono związanego z lekiem zwiększenia częstości występowania nowotworów innych narządów.

Miglustat nie wykazywał potencjalnego działania mutagennego ani klastogennego w standardowym zestawie testów badających genotoksyczność.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów wykazały zwyrodnienie i zanik kanalików nasiennych. Inne badania wykazały zmiany we właściwościach spermy (liczba plemników, ruchliwość i morfologia) zgodne z obserwowanym zmniejszeniem płodności. Te działania występowały po dawkach dostosowanych do powierzchni ciała, podobnych do tych u pacjentów, lecz wykazywały odwracalność. Miglustat zmniejszał przeżywalność zarodka/płodu u szczurów i królików. Obserwowano przedłużający się poród, zwiększyły się straty po implantacji oraz częściej występowały nieprawidłowości naczyniowe u królików. Te działania można częściowo powiązać z toksycznością leku u samic.

W czasie rocznego badania zaobserwowano zmiany w laktacji u samic szczura. Mechanizm tego działania jest nieznan.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Karboksymetyloskrobia sodowa
Powidon (K30)
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku

Żelaza tlenek czarny (E172)
Szelak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry ACLAR/AI dostarczane w pudełkach zawierających po 4 blistry, każdy blister zawiera 21 kapsułek, co daje łącznie 84 kapsułki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/238/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopada 2002.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 grudnia 2012.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na podstawie recepty do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (Periodic Safety Update Reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zavesca 100 mg kapsułki

miglustat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 100 mg miglustatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

Kapsułka, twarda

84 kapsułki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/238/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAJLE’A

Zavesca

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zavesca 100 mg kapsułki

miglustat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag Int

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zavesca 100 mg kapsulki miglustat

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zavesca i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zavesca
3. Jak stosować lek Zavesca
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zavesca
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zavesca i w jakim celu się go stosuje

Lek Zavesca zawiera substancję czynną zwaną miglustatem, który należy do grupy leków wpływających na procesy metaboliczne. Stosuje się go w leczeniu dwóch chorób:

- **Lek Zavesca jest stosowany w leczeniu choroby Gauchera typu I o przebiegu łagodnym i umiarkowanym u dorosłych.**

U osób z chorobą Gauchera typu I, substancja zwana glikosfingolipidami nie jest usuwana z organizmu, ale zaczyna się odkładać w pewnych komórkach układu immunologicznego. Prowadzi to do powiększenia wątroby i śledziony, zmian we krwi oraz choroby kości.

Zwykle stosowanym leczeniem w chorobie Gauchera typu I jest enzymatyczna terapia zastępcza. Lek Zavesca stosuje się jedynie u pacjentów, u których leczenie za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej nie jest możliwe.

- **Lek Zavesca jest również stosowany w leczeniu postępujących objawów neurologicznych w chorobie Niemann-Picka typu C u dorosłych i u dzieci.**

U osób z chorobą Niemann-Picka typu C tłuszcze, takie jak glikosfingolipidy, odkładają się w komórkach mózgu. Może to spowodować zaburzenia funkcji neurologicznych, takich jak powolny ruch gałki ocznej, równowaga, połykanie, pamięć oraz prowadzić do napadów drgawkowych.

Działanie leku Zavesca polega na blokowaniu enzymu zwanego „syntazą glikosfingolipidów”, który jest odpowiedzialny za pierwszą fazę syntezy większości glikosfingolipidów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zavesca

Kiedy nie stosować leku Zavesca

- jeśli pacjent ma uczulenie na miglustat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zavesca należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty:

- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek,
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.

Lekarz wykona następujące badania przed leczeniem oraz w czasie leczenia lekiem Zavesca:

- badanie nerwów rąk i nóg,
- oznaczenie stężenia witaminy B₁₂,
- kontrolowanie wzrostu u dzieci i młodzieży z chorobą Niemann-Picka typu C,
- kontrolowanie liczby płytek krwi.

Powodem, dla którego przeprowadza się te badania, są występujące u niektórych pacjentów mrowienie lub drętwienie rąk i stóp lub zmniejszenie masy ciała w czasie zażywania leku Zavesca. Badania pomogą lekarzowi podjąć decyzję, czy te objawy są spowodowane chorobą lub innymi istniejącymi schorzeniami, czy też są działaniami niepożądanymi leku Zavesca (patrz szczegóły w punkcie 4).

Jeżeli u pacjenta wystąpi biegunka, lekarz może zalecić zmianę diety (w celu zmniejszenia spożycia laktozy i innych węglowodanów, takich jak sacharoza (cukier trzcinowy)), przyjmowanie leku Zavesca między posiłkami lub tymczasowo zmniejszyć dawkę. W niektórych przypadkach lekarz może przepisać lek przeciwbiegunkowy, np. loperamid. U pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C leczonych lekiem Zavesca zgłaszano przypadki choroby Leśniowskiego-Crohna (choroby zapalnej jelit). Jeżeli po zastosowaniu tych metod biegunka nie zmniejszy się lub wystąpią inne dolegliwości brzuszne, należy poradzić się lekarza. W takim przypadku lekarz może zlecić dalsze badania diagnostyczne, aby ustalić, czy istnieje inna przyczyna objawów.

Mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia lekiem Zavesca oraz przez okres 3 miesięcy po jego zakończeniu.

Dzieci i młodzież

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) z chorobą Gauchera typu I, ponieważ nie wiadomo, czy lek jest skuteczny w leczeniu tej choroby.

Lek Zavesca a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje leki zawierające imiglucerazę, które są czasami stosowane równocześnie z lekiem Zavesca. Takie leki mogą zmniejszać ilość leku Zavesca w organizmie pacjenta.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Pacjentka nie powinna przyjmować leku Zavesca, jeśli jest w ciąży lub planuje ciążę. Więcej informacji można uzyskać od lekarza. W czasie przyjmowania leku Zavesca należy stosować skuteczną antykoncepcję. W czasie przyjmowania leku Zavesca nie karmić piersią.

Mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w czasie zażywania leku Zavesca i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zavesca może powodować zawroty głowy. Nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać żadnych maszyn ani posługiwać się narzędziami, jeśli występują zawroty głowy.

Lek Zavesca zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce, więc uznaje się, że jest „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Zavesca

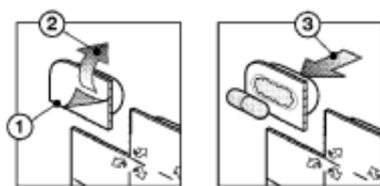
Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- **W chorobie Gauchera typu I:** Zwykle stosowaną dawką dla dorosłych jest jedna kapsułka (100 mg) podawana trzy razy na dobę (rano, po południu i wieczorem). To oznacza, że maksymalna dawka dobową to trzy kapsułki (300 mg).
- **W chorobie Niemann-Picka typu C:** Zwykle stosowaną dawką dla dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) są dwie kapsułki (200 mg) trzy razy na dobę (rano, po południu i wieczorem). To oznacza, że maksymalna dawka dobową to sześć kapsułek (600 mg).

U dzieci w wieku poniżej 12 lat z chorobą Niemann-Picka typu C, lekarz dostosuje dawkę leku.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami, może on otrzymać mniejszą dawkę początkową. Lekarz może zmniejszyć dawkę, np. do jednej kapsułki (100 mg) raz lub dwa razy na dobę, jeśli występuje biegunka w czasie przyjmowania leku Zavesca (patrz punkt 4). Lekarz poinformuje pacjenta o czasie trwania leczenia.

Aby wyjąć kapsułkę:



1. Odlamać na perforacji.
2. Zerwać papier w miejscu oznaczonym strzałkami.
3. Wypchnąć produkt przez folię.

Lek Zavesca można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Kapsułkę należy połykać w całości, popijając szklanką wodą.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zavesca

W przypadku zażycia większej liczby kapsułek niż zalecana należy natychmiast powiadomić lekarza. Lek Zavesca stosowano w badaniach klinicznych w dawkach do 3000 mg; powodowało to zmniejszenie liczby białych krwinek oraz inne działania niepożądane podobne do opisanych w punkcie 4.

Pominięcie zastosowania leku Zavesca

Następną kapsułkę należy zażyć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zavesca

Nie należy przerywać przyjmowania leku Zavesca bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższe działania niepożądane:

U niektórych pacjentów wystąpiło mrowienie lub drętwienie rąk i nóg (obserwowane często).

Mogły to być objawy neuropatii obwodowej, w związku z działaniami niepożądanymi leku Zavesca lub w związku z istniejącymi chorobami. Aby to ocenić, lekarz wykona niektóre badania przed leczeniem oraz w czasie leczenia lekiem Zavesca (patrz punkt 2).

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z takich działań niepożądanych, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Jeśli u pacjenta wystąpi **lekkie drżenie**, głównie **drżenie rąk**, należy jak najszybciej **skontaktować się z lekarzem**. Drżenie często ustępuje bez konieczności przerywania leczenia. Czasami może być konieczne zmniejszenie dawki leku Zavesca lub przerwanie leczenia tym lekiem, aby powstrzymać drżenie.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha (żołądka), utrata masy ciała i zmniejszenie apetytu.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Zavesca u pacjenta może wystąpić **niewielkie zmniejszenie masy ciała**. To działanie niepożądane zwykle ustępuje w miarę kontynuacji leczenia.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)

Do często występujących działań niepożądanych wywołanych stosowaniem leku należą: ból głowy, zawroty głowy, parestezje (mrowienie lub drętwienie), zaburzenia koordynacji, niedoczulica (osłabione wrażenia dotykowe), niestrawność (zgaga), nudności (mdłości), zaparcie i wymioty, wzdęcie brzucha lub dyskomfort w jamie brzusznej (żołądka) i małopłytkowość (zmniejszona liczba płytek krwi). Objawy neurologiczne i małopłytkowość mogą być wywołane chorobą podstawową.

Inne możliwe działania niepożądane to: skurcze mięśni lub osłabienie, zmęczenie, dreszcze i złe samopoczucie, depresja, zaburzenia snu, niepamięć i zmniejszone libido.

U większości pacjentów jedno lub więcej tych działań niepożądanych występuje zazwyczaj na początku leczenia lub w pewnych odstępach w trakcie leczenia. Większość przypadków jest łagodna i dość szybko ustępuje. Jeśli którykolwiek z tych objawów niepożądanych powoduje problemy, należy skontaktować się z lekarzem, który może zmniejszyć dawkę leku Zavesca lub zaleci inne leki, aby pomóc opanować działania niepożądane.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie**. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zavesca

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zavesca

Substancją czynną leku jest miglustat 100 mg.

Pozostałe składniki leku to:

Karboksymetyloskrobia sodowa
Powidon (K30)
Magnezu stearynian
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Szelak

Jak wygląda lek Zavesca i co zawiera opakowanie

Lek Zavesca stanowią białe 100 mg kapsułki z czarnym nadrukiem „OGT 918” na wieczku i z czarnym nadrukiem „100” na korpusie.
Pudełko zawiera 4 blistry, z których każdy zawiera 21 kapsulek, co daje łącznie 84 kapsułki.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

medinfo@its.jnj.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o chorobach rzadkich i sposobach ich leczenia.