

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zavesca 100 mg kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg miglustato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Baltos spalvos kapsulės, ant kurių dangtelio yra juodas užrašas „OGT 918“, o ant kapsulės korpuso - juodas užrašas „100“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Zavesca yra geriamasis vaistas, skirtas 1 tipo lengvos arba vidutinio sunkumo Gaucher ligos gydymui suaugusiems pacientams. Vaistu Zavesca galima gydyti tik tuos pacientus, kuriems netinka pakaitinė fermentų terapija (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Zavesca skirtas suaugusių pacientų ir vaikų progresuojančių neurologinių reiškinių gydymui sergant C tipo Niemann-Pick liga (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turėtų skirti tik specialistai, išmanantys atitinkamai Gaucher ligos ar C tipo Niemann-Pick ligos gydymą.

#### Dozavimas

#### Dozavimas sergantiems I tipo Gaucher liga

##### *Suaugusieji*

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiesiems, sergantiems 1 tipo Gaucher liga, yra 100 mg triskart per parą.

Kai kuriems pacientams dėl viduriavimo laikinai gali reikti sumažinti dozę iki 100 mg vieną ar du kartus per parą.

##### *Vaikų populiacija*

Zavesca veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 17 metų amžiaus, sergantiems 1 tipo Gaucher liga neištirtas. Duomenų nėra.

#### Dozavimas sergantiems C tipo Niemann-Pick liga

##### *Suaugusieji*

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems, kuriems nustatyta C tipo Niemann-Pick liga, yra 200 mg tris kartus per parą.

### *Vaikų populiacija*

Paauglių (12 metų amžiaus ir vyresnių), sergančių C tipo Niemann-Pick liga, gydymui rekomenduojama dozė yra 200 mg tris kartus per parą.

Dozavimas jaunesniems negu 12 metų pacientams turi būti priderinamas pagal kūno paviršiaus plotą, kaip nurodyta toliau:

Kūno paviršiaus plotas (m <sup>2</sup> )	Rekomenduojama dozė
> 1,25	200 mg tris kartus per parą
> 0,88–1,25	200 mg du kartus per parą
> 0,73–0,88	100 mg tris kartus per parą
> 0,47–0,73	100 mg du kartus per parą
≤ 0,47	100 mg kartą per parą

Dėl viduriavimo kai kuriems pacientams gali tekti laikinai sumažinti dozę.

Gydymo Zavesca nauda pacientui turi būti reguliariai įvertinama (žr. 4.4 skyrių).

Jaunesnių negu 4 metų pacientų, sergančių C tipo Niemann-Pick liga, gydymo Zavesca patirtis yra ribota.

### *Ypatingos populiacijos*

#### *Senyviems pacientams*

Zavesca vartojimo vyresniems nei 70 metų pacientams patirties nėra.

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Farmakokinetiniai duomenys rodo, kad, esant inkstų funkcijos sutrikimui, būna didesnė miglustato sisteminė ekspozicija. Pacientams, kurių koreguotas kreatinino klirensas yra 50-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sergant I tipo Gaucher liga, iš pradžių skiriama 100 mg preparato du kartus per parą, o sergant C tipo Niemann-Pick liga – 200 mg dozė du kartus per parą (jaunesniems negu 12 metų pacientams dozė nustatoma pagal kūno paviršiaus plotą).

Pacientams, kurių koreguotas kreatinino klirensas yra 30–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sergant I tipo Gaucher liga, iš pradžių skiriama 100 mg dozė kartą per parą, o sergant C tipo Niemann-Pick liga – 100 mg dozė du kartus per parą (jaunesniems negu 12 metų pacientams dozė nustatoma pagal kūno paviršiaus plotą). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis, nei 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), preparato skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Zavesca poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nenustatytas.

### Vartojimo metodas

Zavesca galima vartoti valgant arba kitu metu.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Drebulys

Maždaug 37 % klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių I tipo *Gaucher* liga sergančių pacientų ir 58 % klinikiniame tyime dalyvavusių C tipo *Niemann-Pick* liga sergančių pacientų pranešė apie drebulį gydymo metu. Esant I tipo *Gaucher* ligai šis drebulys buvo apibūdinamas kaip padidintas fiziologinis rankų drebėjimas. Drebulys dažniausiai prasidėdavo pirmąjį gydymo mėnesį ir, dauguma atvejų, išnykdavo tęsiant gydymą po 1 - 3 mėnesių. Dozės sumažinimas gali susilpninti drebulį per kelias dienas, bet kai kuriais atvejais gali prireikti nutraukti gydymą.

##### Skrandžio ir žarnyno sutrikimai

Daugiau kaip 80 % pacientų buvo stebimi skrandžio ir žarnyno sutrikimai, dažniausiai viduriavimas, kuris atsirasdavo pradėjus gydymą arba buvo protarpinis gydymo metu (žr. 4.8 skyrių). Jo mechanizmas greičiausiai yra žarnyno disacharidazių (pvz., sacharozės-izomaltazės) slopinimas virškinimo trakte, dėl kurio sumažėja su maistu suvartotų disacharidų absorbcavimas. Klinikinėje praktikoje pastebėta, kad miglostato sukelti skrandžio ir žarnyno sutrikimai sumažėja individualiai pakeitus mitybą (pvz., sumažinus sacharozės, laktozės ir kitų angliavandenių suvartojimą), vartojant Zavesca tarp valgymų ir (arba) skiriant vaistų nuo viduriavimo, pvz., loperamido. Kai kuriems pacientams gali prireikti laikinai sumažinti dozę. Pacientus, kuriems yra lėtinis viduriavimas ar išlieka kiti skrandžio ir žarnyno sutrikimai, reikia iširti vadovaujantis klinikinės praktikos taisyklėmis. Zavesca nebuvo įvertintas pacientams, sirgusiems reikšminga virškinimo trakto liga, įskaitant ir uždegiminę žarnų ligą.

##### Poveikis spermatogenezei

Vyrams vartojant Zavesca ir 3 mėnesius po gydymo nutraukimo, turi būti naudojamos patikimos kontracepcijos priemonės. Prieš bandymą pastoti reikia nutraukti Zavesca vartojimą ir dar 3 mėnesius naudoti patikimus kontracepcijos metodus. Bandymai su žiurkėmis parodė, kad miglustatas neigiamai veikia spermatogenezę, spermų savybes bei mažina vaisingumą (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

##### Ypatingos populiacijos

Dėl ribotos patirties pacientai, kuriems yra sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija, Zavesca turi vartoti atsargiai. Miglustato klirensas glaudžiai susijęs su inkstų veikla. Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, miglustato poveikiui yra daug jautresni (žr. 5.2 skyrių). Dėl klinikinės patirties trūkumo šiems pacientams dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), Zavesca vartoti nerekomenduojama.

##### 1 tipo *Gaucher* liga

Nors anksčiau negydytų pacientų, kuriems nustatyta I tipo *Gaucher* liga, gydymas Zavesca nebuvo tiesiogiai lyginamas su pakaitine fermentų terapija (PFT), nėra įrodymų, kad šis būdas veiksmingesnis arba saugesnis už PFT. PFT yra standartinis 1 tipo *Gaucher* ligos gydymas (žr. 5.1 skyrių). Zavesca veiksmingumas ir saugumas nebuvo atskirai įvertintas pacientams, sergantiems sunkios formos *Gaucher* liga.

Rekomenduojama nuolat stebėti vitamino B<sub>12</sub> koncentraciją, nes sergantiesiems 1 tipo *Gaucher* liga dažnai trūksta vitamino B<sub>12</sub>.

Buvo gauta pranešimų apie periferinės neuropatijos atvejus Zavesca gydytiems pacientams, kuriems buvo arba nebuvo nustatytos tokios gretutinės būklės, kaip vitamino B<sub>12</sub> deficitas ir monokloninė gamopatija. Manoma, kad pacientams, sergantiems 1 tipo *Gaucher* liga, palyginti su bendrąja populiacija, periferinė neuropatija yra dažnesnė. Visiems pacientams turi būti atliktas pradinis ir kartotiniai neurologiniai įvertinimai.

1 tipo *Gaucher* liga sergantiems pacientams rekomenduojama stebėti kraujo plokštelių skaičių. 1 tipo *Gaucher* liga sergantiems pacientams, kurie vietoj PFT ėmė vartoti Zavesca, pastebėtas nežymus kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas, nesusijęs su kraujavimu.

## C tipo Niemann-Pick liga

Neurologinių reiškinių gydymo Zavesca nauda pacientams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga, turi būti įvertinama reguliariai, pvz., kas 6 mėnesius; gydymo pratęsimas turėtų būti iš naujo įvertintas praėjus bent 1 metams nuo gydymo Zavesca pradžios.

Kai kuriems pacientams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga, po gydymo Zavesca buvo pastebėtas nedidelis trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas, nesiejamas su kraujavimu. 40 %–50 % pacientų, įtrauktų į klinikinį tyrimą, buvo nustatytas mažesnis už apatinę normos ribą trombocitų kiekis kraujyje. Rekomenduojama stebėti šių pacientų trombocitų kiekį kraujyje.

## Vaikų populiacija

Gauta pranešimų, kad kai kuriems C tipo *Niemann-Pick* liga sergantiems vaikams ankstyvojoje gydymo miglustatu fazėje sumažėjo kūno masės augimas, kurio metu pradinį kūno masės augimo sumažėjimą gali lydėti arba pasireikšti vėliau lėtesnis ūgio didėjimas. Gydymo metu reikia stebėti Zavesca vartojančių pediatriinių pacientų ir paauglių augimą; dėl gydymo tęsimo konkrečiam pacientui turi būti iš naujo įvertinta naudos ir rizikos pusiausvyra.

## Natris

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Remiantis ribotais duomenimis, manoma, kad Zavesca skiriant kartu su pakaitinės fermentų terapijos vaistiniu preparatu imigliceraze pacientams, sergantiems I tipo *Gaucher* liga, miglustato ekspozicija gali sumažėti (mažame paralelinių grupių tyrime buvo nustatyta, kad  $C_{max}$  sumažėjo apytikriai 22 % ir AUC sumažėjo apytikriai 14 %). Šis tyrimas taip pat parodė, kad Zavesca imiglicerazės farmakokinetikos neveikia arba veikia silpnai.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie miglustato vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį patelėms bei embrionui ir vaisiui, įskaitant sumažėjusį embriono ir vaisiaus išgyvenamumą (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma. Miglustatas prasiskverbia pro placentą ir turi būti nevartojamas nėštumo metu.

### Žindymas

Nežinoma, ar miglustatas išskiriamas su motinos pienu. Zavesca turi būti nevartojamas žindymo metu.

### Vaisingumas

Bandymai su žiurkėmis parodė, kad miglustatas neigiamai veikia spermą savybes (judrumą ir morfologiją), todėl mažina vaisingumą (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

### Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti kontraceptines priemones. Vyrams vartojant Zavesca ir 3 mėnesius po gydymo nutraukimo, turi būti naudojamos patikimos kontracepcijos priemonės (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zavesca gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Gauta pranešimų apie galvos svaigimą, kaip dažną nenepageidaujamą reakciją, todėl pacientams, kuriems svaigsta galva, negalima vairuoti arba valdyti mechanizmų.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta Zavesca klinikinių tyrimų metu, buvo viduriavimas, vidurių pūtimas, pilvo skausmas, kūno masės mažėjimas ir drebulys (žr. 4.4 skyrių). Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija, apie kurią pranešta Zavesca klinikinių tyrimų metu, buvo periferinė neuropatija (žr. 4.4 skyrių).

11 klinikinių tyrimų 50–200 mg Zavesca dozes tris kartus per parą dėl skirtingų indikacijų vartojo 247 pacientai; gydymas vidutiniškai truko 2,1 metų. 132 šių pacientų sirgo 1 tipo *Gaucher* liga ir 40 pacientų C tipo Niemann-Pick liga. Nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir pasireiškė panašiu dažniu, nepriklausomai nuo indikacijos ir vaisto dozės.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų atvejai, nustatyti klinikinių tyrimų metu ir iš savanoriškų pranešimų, pasireiškę >1 % pacientų, pateikti toliau esančioje lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį (labai dažni  $\geq 1/10$ , dažni nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ , nedažni: nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ , reti: nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ , labai reti:  $< 1/10\ 000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

##### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni Trombocitopenija

##### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni Svorio kritimas, sumažėjęs apetitas

##### Psichikos sutrikimai

Dažni Depresija, nemiga, susilpnėjęs lytinis potraukis

##### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni Drebulys

Dažni Periferinė neuropatija, ataksija, amnezija, parestezija, hipostezija, galvos skausmas, svaigulys

##### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni Viduriavimas, dujų kaupimasis, pilvo skausmai

Dažni Pykinimas, vėmimas, pilvo išpūtimas / nemalonus jausmas pilve, vidurių užkietėjimas, dispepsija

##### Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni Raumenų spazmai (mėšlungis), raumenų silpnumas

##### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: Nuovargis, astenija, šiuropulys ir bloga savijauta

##### Tyrimai

Dažni Sutrikęs nervinis laidumas

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pranešta, kad maždaug 55 % pacientų sumažėjo svoris. Šios nepageidaujamo reakcijos didžiausias paplitimas buvo pastebėtas tarp 6 ir 12 mėnesių.

Zavesca buvo tiriamas esant indikacijoms, kurių metu apie tam tikrus reiškinius buvo pranešta, kaip apie nepageidaujamas reakcijas (pvz., neurologiniai ir neuropsichologiniai simptomai ir požymiai, pažintinės funkcijos sutrikimas bei trombocitopenija), kurių galėjo būti ir dėl pagrindinės ligos.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai

Nebuvo nustatyta ūmių perdozavimo simptomų. Klinikinių tyrimų metų ŽIV užsikrėtusiems pacientams Zavesca buvo skiriamas po 3 000 mg per parą iki 6 mėnesių. Pastebėtas nepageidaujamas poveikis – granulocitopenija, svaigulys ir parestezija. Taip pat, tiriant panašią grupę pacientų, vartojančių 800 mg ar daugiau preparato per dieną, buvo pastebėta leukopenijos ir neutropenijos atvejų.

### Gydymas

Perdozavimo atveju rekomenduojama nespecializuota medicininė priežiūra.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo trakto ir metabolizmo produktai, ATC kodas – A16AX06.

### I tipo Gaucher liga

Gaucher liga yra paveldimas metabolinis sutrikimas, atsirandantis sutrikus gliukozilceramido skaidymui, todėl ši medžiaga kaupiasi lizosomose ir sukelia įvairiapusišką patologiją. Miglustatas yra fermento gliukozilceramido sintazės, kuri atsakinga už daugumos glikolipidų sintezės pirmąjį etapą, inhibitorius. *In vitro* tyrimai parodė, kad gliukozilceramido sintazę miglustatas slopina (IC<sub>50</sub> yra 20–37 μM). Be to, tyrimais *in vitro* įrodytas nelizosominės gliukozilceramidazės slopinimasis. Slopinamasis poveikis gliukozilceramido sintazei duoda loginį pagrindą gydyti Gaucher ligą taikant substratą mažinantį gydymą.

Pagrindžiamieji Zavesca tyrimai buvo atlikti su pacientais, negalinčiais ar nenorinčiais, kad jiems būtų skiriama pakaitinė fermentų terapija (PFT). Priežastys, dėl kurių nebuvo galima skirti PFT, buvo ir intraveninės infuzijos sukeliama pavojai, ir patekimo į veną sunkumai. Į šį nelyginamąjį tyrimą buvo įtraukti 28 lengvo ar vidutinio sunkumo I tipo *Gaucher* liga sergantys pacientai, 22 iš jų tyrime dalyvavo iki galo. Po 12 mėnesių kepenų tūris vidutiniškai sumažėjo 12,1 %, o blužnies tūris vidutiniškai sumažėjo 19,0 %. Buvo pastebėtas vidutinis hemoglobino koncentracijos padidėjimas 0,26 g/dl, bei vidutinis trombocitų skaičiaus padidėjimas  $8,29 \times 10^9/l$ . 18 pacientų ir toliau vartojo Zavesca pagal neprivalomą gydymo tęsimo protokolą. Palankūs klinikiniai rezultatai buvo nustatyti 13 pacientų po 24 ir 36 mėnesių gydymo. Po 3 metų nenutrūkstamo gydymo Zavesca, vidutinis kepenų ir blužnies tūrio sumažėjimas buvo atitinkamai 17,5 % ir 29,6 %. Trombocitų skaičius vidutiniškai padidėjo  $22,2 \times 10^9/l$ , o hemoglobino koncentracija padidėjo vidutiniškai 0,95 g/dl.

Antro atviro kontroliuojamo tyrimo metu 36 pacientai, kurie mažiausiai 2 metus buvo gydyti FPT, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į tris grupes: pirmos grupės pacientai tęsė imigliucerazės vartojimą, antros grupės pacientai imigliucerazę vartojo kartu su Zavesca, trečios grupės pacientai vartojo tik Zavesca. Šis lyginamasis 6 mėnesių trukmės atsitiktinių imčių tyrimas pratęstas dar 18 mėnesių, kai visi pacientai buvo gydomi vien tik Zavesca. Per pirmuosius 6 mėnesius pacientams, kurie pradėjo vartoti tik Zavesca, kepenų ir blužnies tūris bei hemoglobino kiekis nepasikeitė. Kai kuriems pacientams sumažėjo trombocitų skaičius ir padidėjo chitotriozidazės aktyvumas, tai rodo, kad, norint palaikyti tokią pačią visų pacientų ligos aktyvumo kontrolę, vien tik Zavesca vartojimo gali neužtekti. Pratęstame tyrime dalyvavo 29 pacientai. Palyginus su 6 mėnesių trukmės tyrimų rodmenimis, gydant vien tik Zavesca po 18 ir po 24 mėnesių (atitinkamai 20 ir 6 pacientams) ligos kontrolė nepasikeitė. Perėjus prie gydymo vien tik Zavesca, greito 1 tipo *Gaucher* ligos eigos pablogėjimo nei vienam pacientui nenustatyta.

Minėtuose dviejuose tyrimuose buvo skiriama po 300 mg Zavesca tris kartus per dieną. 18 pacientų buvo atliktas papildomas monoterapijos tyrimas, kai per dieną buvo skiriama 150 mg; rezultatai, lyginant su 300 mg dienos doze, rodo sumažėjusį veiksmingumą.

Atvirame, nelyginamajame 2 metų trukmės tyrime dalyvavo 42 pacientai, sergantys 1 tipo *Gaucher* liga, kurie ne mažiau nei 3 metus gydyti PFT ir kurie atitiko ne mažiau nei 2 metų stabilios ligos eigos kriterijų. Ankstesnis pacientų gydymas buvo pakeistas miglustato monoterapija 100 mg tris kartus per parą. Kepenų tūris (pagrindinis veiksmingumo kintamasis) iki gydymo pabaigos, palyginti su pradine būkle, išliko nepakitęs. Šešiams pacientams dėl galimo ligos eigos pablogėjimo gydymas miglustatu buvo nutrauktas anksčiau laiko (studijos reikalavimas). Trylikai pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamo poveikio. Tyrimo pabaigoje buvo pastebėtas nedidelis hemoglobino koncentracijos (-0,95 g/dl (95 % PI: -1,38; -0,53) ir kraujo plokštelių skaičiaus ( $-44,1 \times 10^9/l$  (95 % PI: -57,6; -30,7) sumažėjimas, palyginti su pradine būkle. Dvidešimt vienas pacientas baigė 24 mėnesių trukmės gydymo miglustatu kursą. Iš jų 18 pacientų pradinės būklės rezultatai atitiko nustatytus kepenų ir blužnies tūrio, hemoglobino koncentracijos ir kraujo plokštelių skaičiaus terapinius tikslus, o 24-ąjį mėnesį visus šiuos tikslus atitiko 16 pacientų .

1 tipo *Gaucher* ligos apraiška kauluose buvo vertinama 3 atvirųjų klinikinių tyrimų metu pacientams, kurie ne mažiau kaip 2 metus buvo gydomi miglustatu, vartotu po 100 mg tris kartus per parą (n = 72). Atlikus jungtinę nekontroliuojamų tyrimų duomenų analizę, 27 (57%) ir 28 (65%) pacientų, kuriems buvo atlikti išilginiai kaulų mineralų tankio matavimai, juosmeninės stuburo dalies ir šlaunikaulio kaklelio kaulų mineralinio tankio Z-rodmuo padidėjo daugiau nei 0,1 vieneto, lyginant su pradiniu. Gydymo metu kaulų skausmo priepuolio („kaulų krizės“), bekraujagyslinės nekrozės ar lūžių nepasitaikė.

### C tipo Niemann-Pick liga

C tipo Niemann-Pick liga yra labai retas, nuolat progresuojantis ir galiausiai mirtimi pasibaigiantis nervų degeneracinis sutrikimas, apibūdinamas sutrikusia lipidų cirkuliacija ląstelių viduje. Neurologiniai reiškiniai yra laikomi antrine nenormalaus glikosfingolipidų susikaupimo neuronuose ir glijos ląstelėse pasekme.

Duomenys, patvirtinantis Zavesca preparato saugumą ir efektyvumą gydant C tipo Niemann-Pick ligą, buvo gauti iš perspektyvinio atviro klinikinio tyrimo ir iš retrospektyvinės apžvalgos. Klinikiniame tyrime dalyvavo 29 suaugusieji ir paaugliai pacientai; iš pradžių buvo 12 mėnesių kontroliuojamas laikotarpis, po to sekė gydymo pratęsimas, kuris vidutiniškai truko nuo 3,9 iki 5,6 metų. Papildomai 12 pediatriinių pacientų buvo įtraukti į nekontroliuojamą papildomą tyrimą, kuris bendrai vidutiniškai truko nuo 3,1 iki 4,4 metų. Iš 41 paciento, įtraukto į tyrimą, 14 pacientų buvo gydomi Zavesca daugiau kaip 3 metus. Į apžvalgos rezultatus buvo įtraukti 66 pacientų, kurie vidutiniškai 1,5 metų buvo gydomi Zavesca ne pagal klinikinių tyrimų programą, ligos atvejai. Abiejuose duomenų rinkiniuose buvo įtraukti vaikų pacientų, paauglių pacientų ir suaugusių pacientų (visų įtrauktų pacientų amžius nuo 1 iki 43 metų), rezultatai. Įprasta Zavesca dozė suaugusiems asmenims buvo 200 mg tris kartus per parą, o vaikams dozė buvo priderinta pagal kūno paviršiaus plotą.



Bendri duomenys rodo, kad gydymas Zavesca gali sumažinti pacientų, sergančių C tipo Niemann-Pick liga, kliniškai svarbių neurologinių simptomų progresavimą.

Neurologinių reiškinių gydymo Zavesca nauda pacientams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga, turi būti įvertinama reguliariai, pvz., kas 6 mėnesius; gydymo pratęsimas turėtų būti iš naujo įvertintas praėjus bent 1 metams nuo gydymo Zavesca pradžios (žr. 4.4 skyrių).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės miglustato savybės buvo tiriamos sveikiems žmonėms, nedaugeliui pacientų, sergančių I tipo Gaucher liga, sergantiems Fabry liga, ŽIV infekuotiems asmenims, suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga arba III tipo Gaucher liga.

Manoma, kad miglustato kinetika yra tiesinė dozės atžvilgiu ir nuo laiko nepriklauso. Sveikiems asmenims miglustatas absorbuojamas greitai. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama po preparato vartojimo praėjus maždaug 2 val. Absoliutus biologinis prieinamumas nenustatytas. Jei tuo pačiu skiriama ir maisto, absorbcijos greitis sumažėja ( $C_{max}$  buvo sumažėję 36 %, o  $t_{max}$  vėlavo 2 val.), bet statistiškai reikšmingo poveikio miglustato absorbcijos laipsniui tai neturi (AUC sumažėjo 14 %).

Tiriamasis miglustato paskirstymo tūris yra 83 litrai. Miglustatas su plazmos baltymais nesijungia. Miglustatas daugiausia šalinamas per inkstus, nepakitusia forma su šlapimu išskiriama 70–80 % suvartotos dozės. Tiriamasis klirensas suvartojus per burną (CL/F) yra  $230 \pm 39$  ml/min. Vidutinis pusinis gyvavimo laikas yra 6-7 val.

Sveikiems savanoriams skyrus vieną 100 mg  $^{14}C$ -miglustato dozę, 83% radioaktyvumo pašalinama su šlapimu ir 12% su išmatomis. Šlapime ir išmatose nustatyti keli metabolitai. Gausiausias metabolitas šlapime buvo miglustato gliukuronidas, atitinkantis 5% dozės. Galutinis pusinis radioaktyvumo gyvavimo plazmoje laikas truko 150 val., tai leidžia daryti prielaidą, kad vieno arba daugiau metabolitų pusinis gyvavimo laikas yra labai ilgas. Šis metabolitas nenustatytas, tačiau gali susikaupti ir pasiekti koncentracijas, viršijančias pusiausvyrinę miglustato koncentraciją kraujo plazmoje.

Suaugusių asmenų, sergančių I tipo Gaucher ir C tipo Niemann-Pick ligomis, ir sveikų žmonių miglustato farmakokinetika yra panaši.

### Vaikų populiacija

Buvo surinkti farmakokinetikos duomenys apie pacientus vaikus nuo 3 iki 15 metų, sergančius III tipo Gaucher liga, ir pacientus vaikus nuo 5 iki 16 metų, sergančius C tipo Niemann-Pick liga. Vaikams vartojant 200 mg tris kartus per parą dozę, priderintą pagal kūno paviršiaus plotą, nustatytos  $C_{max}$  ir  $AUC_{\tau}$  vertės buvo apytiksliai du kartus didesnės negu I tipo *Gaucher* liga sergančių pacientų analogiškos vertės, nustatytos vartojant 100 mg tris kartus per parą dozę, kas atitinka miglustato farmakokinetikos tiesinį pobūdį dozės atžvilgiu. Esant pusiausvyrinei koncentracijai kraujo plazmoje šešių III tipo *Gaucher* liga sergančių pacientų miglustato koncentracija cerebrospinaliniame skystyje buvo 31,4–67,2% koncentracijos, esančios kraujo plazmoje.

Riboti duomenys, gauti tiriant *Fabry* liga sergančius pacientus, kurių sutrikusi inkstų funkcija, rodo, kad CL/F sumažėja susilpnėjus inkstų veiklai. Nors asmenų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, skaičius buvo labai mažas, duomenys rodo CL/F sumažėjimą apytiksliai 40 % ir 60 %, atitinkamai esant lengvam ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui (žr. 4.2 skyrių). Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, duomenys buvo gauti ištyrus tik du pacientus, kurių kreatinino klirensas buvo nuo 18 iki 29 ml/min., taigi negalima gauti duomenų taikyti kitiems atvejams. Šie duomenys rodo mažiausiai 70 % CL/F sumažėjimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Pagal šių tyrimų duomenis, miglustato farmakokinetinių savybių demografiniai kintamieji (amžius, kūno masės indeksas, lytis ar rasė) reikšmingai neveikia.

Duomenų apie farmakokinetiką pacientams, kurių sutrikusi kepenų funkcija, ar senyviems žmonėms (> 70 metų) nėra.

### 5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Svarbiausias poveikis, bendras visoms rūšims, buvo svorio mažėjimas ir viduriavimas, bei, vartojant didesnes dozes, virškinamojo trakto gleivinės pažeidimas (erozija ir išopėjimas). Gyvūnams skyrus dozes, sukeliančias panašią arba šiek tiek didesnę nei klinikinė dozė ekspoziciją, buvo pastebėtas toks poveikis: visose tirtose rūšyse pastebėti pokyčiai limfoidiniuose organuose, transaminazės pokyčiai, skyd liaukės ir kasos vakuolizacija, katarakta, nefropatija ir žiurkių miokardo pakitimai. Manoma, kad šie pokyčiai yra antriniai, atsiradę dėl nusilpimo.

Dvejus metus skiriant po 30, 60 ir 180 mg/kg/per parą miglustato per zondą Sprague-Dawley žiurkių patinėliams ir patelėms, visų stiprumų dozės patinėliams sukėlė sėklidžių intersticinių ląstelių (Leydigo ląstelių) hiperplazijos ir adenomų padažnėjimą. Sisteminė ekspozicija vartojant mažiausią dozę buvo mažesnė arba palyginama su ekspozicija žmogui, nustatyta vartojant rekomenduojamą dozę (remiantis  $AUC_{0-\infty}$ ). Kiekis, kai nestebima poveikio (ang. *No Observed Effect Level*, NOEL) nebuvo nustatytas, ir poveikis nepriklausė nuo dozės. Žiurkių patinėliams ir patelėms nebuvo stebėta su preparatu susijusių kitų navikų jokiuose kituose organuose dažnio padidėjimo. Šių pokyčių žiurkėms mechanizmas šiuo metu nėra žinomas. Mechanistiniai tyrimai atskleidė žiurkėms specifinį mechanizmą, kuris, manoma, žmonėms yra mažai reikšmingas.

Du metus skiriant po 210, 420 ir 840/500 mg/kg/per parą miglustato per zondą CD1 pelių patinėliams ir patelėms (dozė sumažinta po pusės metų), padažnėjo abiejų lyčių gyvūnų storojo žarnyno uždegiminių ir hiperplastinių pokyčių. Lyginant pagal mg/kg/per parą ir patikslinus pagal išsiskyrimą su išmatomis, naudotos dozės atitiko 8, 16 ir 33/19 kartus didesnes dozes, nei didžiausios rekomenduojamos žmonėms (200 mg tris kartus per parą). Storojo žarnyno karcinomų pasitaikė skiriant įvairias dozes, tačiau jų ypač daug stebėta dideles dozes gavusiųjų grupėje. Negalima paneigti šių duomenų aktualumo žmonėms. Nebuvo stebėta su preparatu susijusio kitų organų navikų padažnėjimo.

Atliekant standartinį genotoksiškumo testų rinkinį, miglustatas nepasizymėjo jokių mutageninių ar klastogeninių poveikiu.

Pakartotiniai dozės toksiškumo tyrimai su žiurkėmis parodė sėklinių kanalėlių degeneraciją ir atrofiją. Kiti tyrimai parodė spermų savybių pakitimus (spermų koncentracijos, judrumo ir morfologijos) atitinkančius pastebėtą vaisingumo sumažėjimą. Šis poveikis atsirado skiriant pagal kūno paviršiaus plotą koreguotas dozes, panašias į skiriamas pacientams, bet pasirodė, kad jis yra grįžtamas. Miglustatas sumažino žiurkių ir triušių embriono / vaisiaus išgyvenamumą. Buvo pranešimų apie užsitęsusių gimdymą, poimplantacinių praradimų padaugėjimą, triušiams padidėjusį kraujagyslinių anomalijų dažnį. Šis poveikis gali būti iš dalies susijęs su toksiniu poveikiu vaikingoms patelėms.

Vienus metus trukusio tyrimo metu pastebėta žiurkių patelių laktacijos pokyčių. Šio reiškinio atsiradimo mechanizmas nežinomas.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Kapsulės turinys

Karboksietilkrakmolo natrio druska

Povidonas (K30)

Magnio stearatas

### Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

### Užrašų rašalas

Juodasis geležies oksidas (E172)

Šelakas

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

ACLAR/ALU lizdinės plokštelės, kiekvienoje dėžutėje yra 4 lizdinės plokštelės, kiekvienoje plokštelėje yra po 21 kapsulę (viso 84 kapsulės).

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/02/238/001

## **9. REGISTRVIMO / PERREGISTRVIMO DATA**

Registravimo data: 2002 m. lapkričio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2012 m. gruodžio 8 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zavesca 100 mg kapsulės

miglustatas

**2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg miglustato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

84 kapsulės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/02/238/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zavesca

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zavesca 100 mg kapsulės

miglustatas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Janssen-Cilag Int

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Zavesca 100 mg kapsulės miglustatas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys, kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zavesca ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zavesca
3. Kaip vartoti Zavesca
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zavesca
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Zavesca ir kam jis vartojamas

Zavesca sudėtyje yra veikliosios medžiagos miglustato, kuris priklauso metabolizmą (medžiagų apytaką) veikiančių vaistų grupei. Jis vartojamas dviem ligoms gydyti:

- **Zavesca yra vartojamas lengvos arba vidutinio sunkumo I tipo *Gaucher* ligos gydymui. Suaugusiesiems.**

Esant I tipo Gošė (*Gaucher*) ligai, medžiaga vadinama gliukozilceramidu, nepašalinama iš Jūsų organizmo. Ji pradeda kauptis tam tikrose organizmo imuninės sistemos ląstelėse. Dėl to gali padidėti kepenys ir blužnis, atsirasti pakitimų kraujyje bei kaulų pažeidimų.

Įprastas būdas gydyti I tipo Gošė ligą yra pakaitinė fermentų terapija. Zavesca vartojama tik tada, kai nustatoma, kad pacientui pakaitinė fermentų terapija netinka.

- **Zavesca taip pat vartojamas progresuojančių neurologinių simptomų gydymui suaugusiesiems ir vaikams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga.**

Jei sergate C tipo Niemann-Pick liga, riebalai, tokie kaip glikosfingolipidai, kaupiasi jūsų smegenų ląstelėse. Tai gali sutrikdyti neurologines funkcijas, pvz., gali sulėtėti akių judesiai, sutrikti lygsvara, rijimas, atmintis ir atsirasti priepuolių.

Zavesca veikia slopindama fermentą, vadinamą gliukozilceramido sintaze, atsakingą už pirmąjį daugelio glikosfingolipidų sintezės etapą.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Zavesca

##### Zavesca vartoti negalima

- jeigu yra alergija miglustatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš vartodami Zavesca,

- jeigu sergate inkstų liga;
- jeigu sergate kepenų liga.

Prieš gydymą ir gydymo vaistu Zavesca metu gydytojas atliks šiuos tyrimus:

- patikrins rankų ir kojų nervines funkcijas;
- nustatys vitamino B<sub>12</sub> kiekį kraujyje;
- stebės Jūsų augimą, jei esate vaikas arba paauglys, sergantis C tipo Niemann-Pick liga;
- stebės kraujo plokštelių kiekį.

Šie tyrimai atliekami todėl, kad Zavesca vartojimo metu kai kuriems pacientams pasireiškė rankų ir pėdų tirpulis ar dilgčiojimas arba sumažėjo jų kūno svoris. Tyrimai gydytojui padės nustatyti, ar tokį poveikį sukelia Jūsų liga bei kitos sveikatos problemos, ar tai yra šalutinis Zavesca poveikis (norėdami sužinoti daugiau, žr. 4 skyrių).

Jei viduriuojate, gydytojas gali paprašyti pakeisti mitybą ir sumažinti laktozės ir kitų angliavandenių, pvz., sacharozės (cukranendrių cukraus) suvartojimą, nevartoti Zavesca kartu su maistu arba laikinai sumažinti vaisto dozę. Kai kuriais atvejais gydytojas gali paskirti vaistų nuo viduriavimo, pvz., loperamido. Jei viduriavimas nuo šių priemonių nepraeina ar skundžiatės bet kuriais kitais skrandžio ir žarnyno negalavimais, pasikonsultuokite su savo gydytoju. Tokiu atveju gydytojas gali skirti papildomus tyrimus.

Vartojantys Zavesca vyrai gydymo metu ir tris mėnesius po gydymo turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones.

### **Vaikams ir paaugliams**

Neduoakite šio vaisto vaikams ir paaugliams (jaunesniems nei 18 metų amžiaus), sergantiems 1-ojo tipo *Gaucher* liga, nes nėra žinoma, kaip jis veikia šios ligos atveju.

### **Kiti vaistai ir Zavesca**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra imiglicerazės ir kurie kartais vartojami tuo pačiu metu, kaip ir Zavesca. Jie gali sumažinti Zavesca kiekį Jūsų organizme.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Nevartokite Zavesca, jei esate nėščia ar planuojate pastoti. Daugiau informacijos Jums gali suteikti gydytojas. Vartodamos Zavesca naudokite patikimas kontracepcijos priemones. Nemaitinkite krūtimi, kol vartojate Zavesca.

Vartojantys Zavesca vyrai gydymo metu ir tris mėnesius po gydymo turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vartodami Zavesca galite jaustis apsvaigę. Nevairuokite ir nedirbkite jokiais įrankiais ar mechanizmais, jeigu jaučiatės apsvaigę.

### **Zavesca sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip vartoti Zavesca

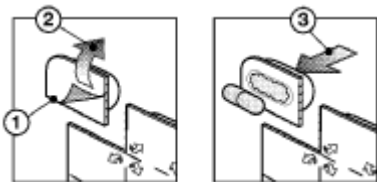
Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- **Sergant I tipo Gaucher liga.** Suaugusiesiems įprasta dozė yra viena kapsulė (100 mg) tris kartus per parą (ryte, po pietų, vakare). Tai reiškia, kad didžiausia paros dozė yra trys kapsulės (300 mg).
- **Sergant C tipo Niemann-Pick liga.** Suaugusiesiems ir paaugliams (vyresniems nei 12 metų amžiaus) įprasta dozė yra dvi kapsulės (200 mg) tris kartus per parą (ryte, per pietus, vakare). Tai reiškia, kad didžiausia paros dozė yra šešios kapsulės (600 mg).

**Jaunesniems nei 12 metų amžiaus** vaikams gydytojas priderins dozę C tipo Niemann-Pick ligai.

Jei turite problemų dėl inkstų, jums gali būti skirta mažesnė dozė. Jei Zavesca vartojimas sukelia viduriavimą (žr. 4 skyrių), gydytojas gali sumažinti dozę iki vienos kapsulės (100 mg) vieną arba du kartus per parą. Gydytojas nuspręs, kiek truks Jūsų gydymas.

#### Kaip išimti kapsulę



1. Atskirkite pažymėtose vietose.
2. Atplėškite popierių, kaip rodo rodyklės.
3. Išstumkite kapsulę per plėvelę.

Zavesca galima vartoti valgant arba kitu laiku. Prarykite visą kapsulę, užsigerdami stikline vandens.

#### Ką daryti pavartojus per didelę Zavesca dozę?

Jei išgėrėte daugiau kapsulių, negu jums buvo paskirta, nedelsdami pasitarkite su gydytoju. Klinikinių tyrimų metu Zavesca buvo skiriama iki 3 000 mg dozėmis. Vartojant tokias dideles dozes buvo pastebėtas baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas ir kitos šalutinės reakcijos, panašios į aprašytas 4 skyriuje.

#### Pamiršus pavartoti Zavesca

Vartokite kitą kapsulę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### Nustojus vartoti Zavesca

Nenutraukite Zavesca vartojimo nesusitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### Sunkiausias šalutinis poveikis:

**Kai kurie pacientai jautė delnų ir pėdų tirpulį ir dilgčiojimą (pastebėta dažnai).** Šios reakcijos gali būti vaisto Zavesca šalutinio poveikio sukeltos neuropatijos požymiai arba jos gali atsirasti dėl

esamos sveikatos būklės. Gydytojas, norėdamas tai nustatyti (žr. 2 skyrių), prieš gydymą ir gydymo metu atliks kai kuriuos tyrimus.

### **Jei pasireiškė bet kuri šių reakcijų, nedelsdami praneškite gydytojui.**

**Jeigu atsirado lengvas drebulys**, dažniausiai **dreba rankos**, nedelsdami **praneškite** apie tai gydytojui. Drebulys dažnai išnyksta nenutraukus Zavesca vartojimo. Kai kuriais atvejais tam, kad liautųsi drebulys, gydytojas turės sumažinti dozę arba net nutraukti Zavesca vartojimą.

**Labai dažnos:** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 pacientui iš 10)

Dažniausiai pasitaikantis šalutinis poveikis yra viduriavimas, dujų kaupimasis, pilvo (skrandžio) skausmas, kūno masės mažėjimas ir apetito praradimas.

**Jeigu** pradėjus gydytis Zavesca **sumažėjo Jūsų kūno masė**, nepergyvenkite. Tęsiant gydymą paprastai kūno masė mažėti nustoja.

**Dažnos:** (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 pacientui iš 10)

Dažnos gydymo šalutinės reakcijos yra galvos skausmas, svaigulys, parestzija (dilgčiojimas arba nutirpimas), koordinacijos sutrikimai, hipestezija (sumažėjęs lytėjimo pojūtis), dispepsija (rėmuo), pykinimas, vidurių užkietėjimas ir vėmimas, išsipūtimas arba nemalonus jausmas pilve (skrandyje) ir trombocitopenija (trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas). Neurologinius simptomus ir trombocitopeniją gali sukelti ir pagrindinė liga, kuria sergate.

Kitas galimas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti, yra raumenų mėšlungis arba silpnumas, nuovargis, šiuropulys ir bloga savijauta, depresija, pasunkėjęs užmigimas, užmaršumas ir lytinio potraukio sumažėjimas.

Paprastai daugumai pacientų būna vienas ar keli paminėti šalutinio poveikio atvejai gydymo pradžioje ar atskirais laikotarpiais gydymo metu. Dauguma atvejų nėra sunkūs ir simptomai išnyksta gana greitai. Jeigu kuris šalutinis poveikis kelia nerimą, pasitarkite su gydytoju. Jis galbūt sumažins Zavesca dozę ar skirs kitų vaistų šalutiniam poveikiui sumažinti.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

**Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis**, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Zavesca**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Zavesca sudėtis**

**Veiklioji medžiaga yra miglustatas 100 mg.**

**Pagalbinės medžiagos yra:**

karboksimetilkrakmolo natrio druska,  
povidonas (K30),  
magnio stearatas,  
želatina,  
titano dioksidas (E171),  
juodasis geležies oksidas (E172),  
šelakas.

**Zavesca išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Zavesca yra baltos 100 mg kapsulės, kurių ant dangtelio yra juodas užrašas „OGT 918“, o ant kapsulės korpuso juodas užrašas „100“.

Dėžutėje yra 4 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 21 kapsulę (viso 84 kapsulės)

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą

**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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Nederland**

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



**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.