

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zavesca 100 mg kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 100 mg miglustata (*Miglustat*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Kapsula, cietā.

Baltas kapsulas ar uzdrukātu melnu uzrakstu "OGT 918" uz vāciņa un melnu uzrakstu "100" uz pamatdaļas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zavesca ir indicēts iekšķīgai lietošanai pieaugušiem pacientiem vieglas līdz vidēji smagas 1. tipa Gošē slimības gadījumā. Zavesca lieto tikai tādu pacientu ārstēšanai, kuriem nav piemērojama enzīma aizstājterapija (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Zavesca ir indicēts progresējošas neiroloģiskas simptomātikas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem un bērniem ar C tipa Nīmana – Pika slimību (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāvada ārstiem, kuriem ir pieredze attiecīgi Gošē slimības vai C tipa Nīmana – Pika slimības ārstēšanā.

Devas

Devas 1. tipa Gošē slimības gadījumā

Pieaugušie

Ieteicamā sākuma deva pieaugušiem pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību ir 100 mg trīs reizes dienā.

Dažiem pacientiem caurejas dēļ var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana līdz 100 mg vienu vai divas reizes dienā.

Pediatriskā populācija

Zavesca efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 17 gadiem ar 1. tipa Gošē slimību nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Devas C tipa Nīmana – Pika slimības gadījumā

Pieaugušie

Ieteicamā deva pieaugušiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību ir 200 mg trīs reizes dienā.

Pediātriskā populācija

Ieteicamā deva pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem) ar C tipa Nīmana – Pika slimību ir 200 mg trīs reizes dienā.

Devas pacientiem, kuri jaunāki par 12 gadiem, jāpiemēro, ņemot vērā ķermeņa virsmas laukumu, kā tas parādīts turpmāk:

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Ieteicamā deva
> 1,25	200 mg trīs reizes dienā
> 0,88 – 1,25	200 mg divas reizes dienā
> 0,73 – 0,88	100 mg trīs reizes dienā
> 0,47 – 0,73	100 mg divas reizes dienā
≤ 0,47	100 mg vienu reizi dienā

Dažiem pacientiem caurejas dēļ var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana.

Terapijas ieguvums no ārstēšanas ar Zavesca pacientiem ir jānovērtē regulāri (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieredze Zavesca lietošanai pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuri jaunāki par 4 gadiem, ir ierobežota.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Nav pieredzes par Zavesca lietošanu pacientiem vecumā no 70 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Farmakokinētiskie dati liecina par paaugstinātu sistēmisku miglustata iedarbību pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 50–70 ml/min/1,73 m², zāļu lietošana jāsāk ar devu 100 mg divas reizes dienā, bet pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 50–70 ml/min/1,73 m², ar devu 200 mg divas reizes dienā (pacientiem, kuri jaunāki par 12 gadiem devu pielāgo atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam).

Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 30–50 ml/min/1,73 m², lietošana jāsāk ar devu 100 mg vienu reizi dienā, bet pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 30–50 ml/min/1,73 m², ar devu 100 mg divas reizes dienā (pacientiem, kuri jaunāki par 12 gadiem, devu pielāgo atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min/1,73 m²) zāļu lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Zavesca lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav izvērtēta.

Lietošanas veids

Zavesca var lietot gan kopā ar ēdienu, gan bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Trīce

Aptuveni 37% pacientu, kuri piedalījās klīniskos pētījumos par 1. tipa Gošē slimību un 58% pacientu, kuri piedalījās klīniskā pētījumā par C tipa Nīmana – Pika slimību, ziņoja par trīci ārstēšanas laikā. 1. tipa Gošē slimības gadījumā trīce tika raksturota kā izteikta fizioloģiska roku trīce. Trīce parasti sākās pirmajā ārstēšanas mēnesī un daudzos gadījumos izzuda pēc 1 līdz 3 nepārtrauktas ārstēšanas mēnešiem. Devas samazināšana var mazināt trīci, un parasti to iespējams panākt dažu dienu laikā, taču dažkārt var būt nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi, galvenokārt caureja, tika novēroti vairāk nekā 80% pacientu vai nu ārstēšanas sākumā, vai arī periodiski ārstēšanas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Mehānisms, visticamāk, ir zarnu disaharidāžu, piemēram, saharāzes-izomaltāzes, inhibīcija kuņģa-zarnu traktā, un tas izraisa ar uzturu uzņemto disaharīdu samazinātu uzsūkšanos. Klīniskajā praksē novērots, ka miglustata ierosinātos notikumus kuņģa-zarnu traktā mazina izmaiņas individuālajā diētā (piemēram, samazināta saharozes, laktozes un citu oghidrātu uzņemšana), Zavesca lietošana starp ēdienreizēm un/vai pretcaurejas zāļu, piemēram, loperamīda, lietošana. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana. Pacienti ar hronisku caureju vai citiem pastāvīgiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, kurus nemazina šie pasākumi, jāizmeklē atbilstoši klīnikas praksei. Zavesca nav pētīts pacientiem ar nopietnām kuņģa-zarnu trakta slimībām anamnēzē, tai skaitā iekaisīgām zarnu slimībām.

Ietekme uz spermatogēnēzi

Vīriešu dzimuma pacientiem Zavesca lietošanas laikā un vēl 3 mēnešus pēc terapijas beigām jālieto drošas kontracepcijas metodes. Pirms mēģināt ieņemt bērnu, Zavesca lietošana ir jāpārtrauc un nākamajos 3 mēnešus jālieto drošs kontracepcijas līdzeklis (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Pētījumi ar žurkām liecina, ka miglustats nelabvēlīgi ietekmē spermatogēnēzi un spermas rādītājus, un vājina auglību (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Ierobežotās pieredzes dēļ, pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem Zavesca jālieto piesardzīgi. Nieru funkcija un miglustata klīrenss ir cieši saistīti un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem miglustata iedarbība ir ievērojami pastiprināta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pašlaik nav pietiekamas klīniskas pieredzes, lai šiem pacientiem norādītu ieteicamās devas. Zavesca lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min/1,73 m²) nav ieteicama.

1. tipa Gošē slimība

Lai gan iepriekš neārstētu pacientu grupā ar 1. tipa Gošē slimību nav veikti tieši salīdzinājumi ar enzīma aizstājterapiju (EAT), nav pierādījumu par Zavesca efektivitātes vai drošības priekšrocībām salīdzinājumā ar EAT. EAT ir standarta ārstēšanas veids pacientiem, kuriem nepieciešama ārstēšana 1. tipa Gošē slimības gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Zavesca efektivitāte un drošība nav specifiski izvērtēta pacientiem ar smagu Gošē slimības formu.

Ieteicams regulāri uzraudzīt B₁₂ vitamīna koncentrāciju, jo pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību bieži sastopams B₁₂ vitamīna deficīts.

Zavesca terapijas laikā tika novēroti perifēras neiropātijas gadījumi gan pacientiem ar blakus slimībām, piemēram, B₁₂ vitamīna deficītu vai monoklonālu gammopātiju, gan pacientiem bez tām. Šķiet, ka perifēra neiropātija ir biežāk sastopama pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, salīdzinājumā ar vispārējo populāciju. Visiem pacientiem ir jāveic sākotnēja un atkārtota neiroloģiskā pārbaude.

Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, ieteicama trombocītu skaita kontrole. Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, kuri pārgāja no enzīma aizstājterapijas (EAT) uz Zavesca, tika novērota neliela, ar asiņošanu nesaistīta, trombocītu skaita samazināšanās.

C tipa Nīmana – Pika slimība

Ieguvumi neiroloģiskas simptomātikas ārstēšanai ar Zavesca pacientiem, kuriem ir C tipa Nīmana – Pika slimība, jānovērtē regulāri, piemēram, ik pēc 6 mēnešiem. Turklāt, vismaz pēc 1 gada ārstēšanas ar Zavesca būtu jāizvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība.

Dažiem pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuri tika ārstēti ar Zavesca, tika novērota neliela, ar asiņošanu nesaistīta, trombocītu skaita samazināšanās. No pacientiem, kuri tika iekļauti klīniskajā pētījumā, 40-50% pacientu trombocītu skaits bija mazāks par sākumstāvokļa zemāko normas robežu. Šiem pacientiem ieteicama trombocītu skaita kontrole.

Pediātriskā populācija

Dažiem pediātriskās populācijas pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību ir ziņots par samazinātu augšanu agrīnajā ārstēšanas ar miglustatu fāzē, kad sākotnējam samazinātam svāra pieaugumam var pievienoties vai sekot samazināts auguma garuma pieaugums. Bērnu un pusaudžu ārstēšanas laikā ar Zavesca jākontrolē to augšana; lai lemtu par terapijas turpināšanu, individuāli jāizvērtē ieguvuma/riska attiecība.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ierobežoti dati liecina, ka Zavesca un enzīmu aizstājterapijas ar imiglicerāzi vienlaicīgas lietošanas rezultātā pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību var mazināties miglustata iedarbība (nelielā paralēlu grupu pētījumā novērots C_{max} samazinājums aptuveni par 22% un AUC samazinājums par 14%). Šis pētījums norādīja arī, ka Zavesca neietekmē vai minimāli ietekmē imiglicerāzes farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par miglustata lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pietiekami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda toksisku iedarbību uz māti un embriju/augli, tostarp samazinātu embrija/augļa izdzīvošanu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Miglustats šķērso placentāro barjeru un to nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai miglustats izdalās mātes pienā. Zavesca nedrīkst lietot zīdīšanas laikā.

Fertilitāte

Pētījumi ar žurkām liecina, ka miglustats nelabvēlīgi ietekmē spermas rādītājus (kustīgumu un morfoloģiju), un tādējādi vājina auglību (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto kontraceptīvie līdzekļi. Vīriešu dzimuma pacientiem jālieto drošas kontracepcijas metodes Zavesca lietošanas laikā un vēl 3 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zavesca nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Kā blakusparādība

bieži tiek novērots reibonis, un pacienti, kuri cieš no reiboņa, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila pārskats

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots Zavesca klīniskajos pētījumos bija caureja, flatulence, sāpes vēderā, svara zudums un trīce (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visbiežāk ziņotā nopietnā nelabvēlīgā blakusparādība, kuru novēroja lietojot Zavesca klīniskajos pētījumos, bija perifērā neiropātija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienpadsmit klīniskajos pētījumos, izmantojot Zavesca devas 50-200 mg trīs reizes dienā, tika ārstēti 247 pacienti ar dažādām indikācijām vidēji 2,1 gadus ilgi. 132 no šiem pacientiem slimoja ar 1. tipa Gošē slimību un 40 ar C tipa Nīmana – Pika slimību. Kopumā blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas, un to biežums bija līdzīgs neatkarīgi no indikācijas un pārbaudītās devas.

Nevēlamo blakusparādību uzskatījums tabulā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām paziņots no klīniskajiem pētījumiem un paziņots spontāni, kuras tika novērotas >1% pacientu ir apkopotas tabulā, atbilstoši orgānu sistēmai un sastopamības biežumam (ļoti bieži: $\geq 1/10$, bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$, retāk: $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$, reti: $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$, ļoti reti: $< 1/10\ 000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās reakcijas sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži Trombocitopēnija

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži Ķermeņa svara samazināšanās, samazināta apetīte

Psihiskie traucējumi

Bieži Depresija, bezmiegs, libido samazinājums

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži Trīce

Bieži Perifēra neiropātija, ataksija, amnēzija, parestēzija, hipoestēzija, galvassāpes, reibonis

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži Caureja, meteorisms, sāpes vēderā

Bieži Slikta dūša, vemšana, vēdera uzpūšanās/diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, dispepsija

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži Muskuļu spazmas, muskuļu vājums

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži Sagurums, astēnija, drebuļi un nespēks

Izmeklējumi

Bieži Nervu vadītspējas traucējumi

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ķermeņa svara samazināšanās novērota aptuveni 55% pacientu. Visizteiktāko svara samazinājumu novēroja no 6. līdz 12. zāļu lietošanas mēnesim.

Zavesca tika pētīts indikācijās, kur par noteiktām parādībām, piemēram, neiroloģiskiem un neiropsiholoģiskiem simptomiem/pazīmēm, kognitīvo disfunkciju un trombocitēmiju, tika ziņots kā par zāļu lietošanas blakusparādībām, bet tās varēja būt arī pamatslimības izraisītas parādības.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Akūti pārdozēšanas simptomi nav noteikti. HIV pozitīviem pacientiem klīnisko pētījumu laikā Zavesca tika ordinēts devā līdz 3000 mg/dienā laika periodā līdz sešiem mēnešiem. Novērotās nevēlamās blakusparādības bija šādas: granulocitopēnija, reibonis un parestēzijas. Līdzīgā pacientu grupā, kas saņēma devu 800 mg/dienā vai lielāku, tika novērota arī leikopēnija un neutropēnija.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicama vispārējā medicīniskā aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi gremošanas trakta un vielmaiņas produkti, ATĶ kods: A16AX06.

1. tipa Gošē slimība

Gošē slimība ir iedzimts vielmaiņas traucējums, ko izraisa nespēja noārdīt glikozilkeramīdu, kā rezultātā lizosomās veidojas šīs vielas uzkrāšanās un vispārīga organisma patoloģija. Miglustats ir glikozilkeramīda sintāzes, kas atbild par pirmo soli lielākās daļas glikolipīdu sintēzē, inhibitors. *In vitro* glikozilkeramīda sintāzi inhibē miglustats ar 20-37 μM IC₅₀. Turklāt eksperimentāli *in vitro* ir konstatēta inhibējoša darbība uz ne-lizosomālu glikozilceramidāzi. Inhibējošā darbība uz glikozilceramīda sintāzi ir pamatojums substrāta samazināšanas terapijai Gošē slimības gadījumā.

Pivotāls pētījums ar Zavesca tika veikts pacientiem, kuri nespēja vai nevēlējās saņemt EAT. EAT nesaņemšanas iemesli ietvēra apgrūtinātu intravenozo infūziju un piekļūšanu vēnām. 12 mēnešu nesalīdzinošā pētījumā tika iekļauti divdesmit astoņi pacienti ar vieglu līdz vidēji smagu 1. tipa Gošē slimību, un šo pētījumu pabeidza 22 pacienti. 12 mēnešu perioda beigās bija vērojama aknu lieluma samazināšanās vidēji par 12,1% un liesas lieluma samazināšanās vidēji par 19,0%. Tika novērots arī hemoglobīna koncentrācijas pieaugums vidēji par 0,26 g/dl un trombocītu skaita pieaugums vidēji par $8,29 \times 10^9/l$. Astoņpadsmit pacienti pēc tam turpināja saņemt Zavesca saskaņā ar brīvprātīgas pagarinātas ārstēšanas protokolu. Klīniskais ieguvums pēc 24 un 36 mēnešiem tika izvērtēts 13 pacientiem. Pēc 3 gadus ilgas nepārtrauktas ārstēšanās ar Zavesca aknu un liesas izmēru vidējais samazinājums bija attiecīgi 17,5% un 29,6%. Trombocītu skaits pieauga vidēji par $22,2 \times 10^9/l$ un hemoglobīna koncentrācija – vidēji par 0,95 g/dl.

Otrā atklātā, kontrolētā pētījumā trīs ārstēšanas grupās randomizēja 36 pacientus, kas vismaz 2 gadus bija saņēmuši ārstēšanu ar EAT; grupas: ārstēšanas turpināšana ar imiglicerāzi, imiglicerāzi kombinācijā ar Zavesca vai pāriešana uz ārstēšanu ar Zavesca. Šis pētījums tika veikts sešu mēnešu

ilgā randomizētā salīdzinājuma periodā, kam sekoja 18 mēnešus ilgs pagarinājums, kura laikā visi pacienti saņēma Zavesca monoterapiju. Pirmajos 6 mēnešos pacientiem, kuru ārstēšanas metode tika mainīta uz Zavesca, netika novērotas aknu un liesas lieluma, kā arī hemoglobīna līmeņa izmaiņas. Dažiem pacientiem samazinājās trombocītu skaits un pieauga hitotriozidāzes aktivitāte, un tas liecina, ka monoterapija ar Zavesca var nebūt pietiekama, lai uzturētu vienādu slimības aktivitātes kontroli visiem pacientiem. 29 pacientiem tika izmantots pagarinājuma periods. Veicot izmeklējumus pēc 6 mēnešiem, slimības kontrole nemainījās pēc 18 un 24 mēnešus ilgas Zavesca monoterapijas (attiecīgi 20 un 6 pacientiem). Nevienam pacientam netika konstatēts spējš 1. tipa Gošē slimības pasliktinājums pēc pāriešanas uz Zavesca monoterapiju.

Iepriekš aprakstītajos divos pētījumos kopējā Zavesca dienas deva bija 300 mg, ko ordinēja trīs dalītās devās. 18 pacientiem tika veikts papildu monoterapijas pētījums, izmantojot kopējo dienas devu 150 mg, un rezultāti liecināja par mazāku efektivitāti salīdzinājumā ar kopējo dienas devu 300 mg.

Atklātā, nesalīdzinošā, 2 gadus ilgā pētījumā tika iesaistīti 42 pacienti ar 1. tipa Gošē slimību, kas vismaz 3 gadus bija saņēmuši ārstēšanu ar EAT un atbilda vismaz 2 gadus ilgas, stabilas slimības kritērijiem. Pacienti pārgāja uz miglustata monoterapiju, lietojot 100 mg trīs reizes dienā. Netika novērotas izmaiņas aknu izmērā (primārais efektivitātes kritērijs) periodā no sākotnējās novērtēšanas līdz terapijas beigām. Sešiem pacientiem miglustata terapija tika priekšlaicīgi pārtraukta, slimības iespējamās pasliktināšanās dēļ, atbilstoši pētījuma protokolam. Trīspadsmit pacienti terapiju pārtrauca nelabvēlīgas blakusparādības dēļ. Periodā no sākotnējā stāvokļa novērtēšanas līdz pētījuma beigām novēroja nelielu vidējā hemoglobīna līmeņa $[-0,95 \text{ g/dl (95\% TI: } -1,38, -0,53)]$ un trombocītu skaita $[-44,1 \times 10^9/l (95\% \text{ TI: } -57,6, -30,7)]$ samazināšanos. 24 mēnešus ilgo miglustata terapiju pabeidza divdesmit viens pacients. Astoņpadsmit no šiem pacientiem sākotnējā novērtējumā iekļāvās terapijas mērķa vērtībās attiecībā uz aknu un liesas lielumu, hemoglobīna līmeni un trombocītu skaitu, un 24. mēnesī 16 pacienti vēl arvien atbilda visām šīm terapijas mērķa vērtībām.

3 atklātos klīniskos pētījumos tika pētītas 1. tipa Gošē slimības kaulu manifestācijas pacientiem, ārstētiem ar miglustata devu 100 mg trīs reizes dienā 2 gadu laikā ($n=72$). Veicot apkopoto nekontrolēto datu analīzi, kaulu minerālvielu blīvuma Z - rādītāji mugurkaula jostas daļā un augšstilba kaula kakliņā palielinājās par vairāk nekā 0,1 vienību, salīdzinot ar sākumstāvokli 27 (57%) un 28 (65%) pacientiem, kuriem tika veikti garenvirziena kaulu blīvuma mērījumi. Ārstēšanas periodā nebija kaulu krīzes, avaskulāras nekrozes vai lūzumu gadījumu.

C tipa Nīmana – Pika slimība

C tipa Nīmana – Pika slimība ir ļoti reta, nemainīgi progresējoša un ar laiku letāla neurodeģeneratīva saslimšana, kam raksturīgi intracelulāro lipīdu transportēšanas traucējumi. Neuroloģiskie simptomi tiek uzskatīti par sekundāriem patoloģiskās glikosfingolipīdu uzkrāšanās dēļ neironos un glijas šūnās.

Zavesca drošumu un efektivitāti apstiprinoši dati C tipa Nīmana – Pika slimības gadījumā iegūti prospektīvā atklātā klīniskā pētījumā un retrospektīvā pārskatā. Klīniskajā pētījumā piedalījās 29 pieaugušie un pusaudži 12 mēnešu kontrolētā periodā, kam sekoja pagarinājuma terapija, kura ilga līdz 5,6 gadiem ar vidējo ilgumu 3,9 gadi. Papildus tika reģistrēti 12 pediatriiskie pacienti nekontrolētā apakšpētījumā, kura kopējais vidējais ilgums bija 3,1 līdz 4,4 gadi. No 41 pētījumā iekļautā pacienta 14 tika ārstēti ar Zavesca ilgāk nekā 3 gadus. Pārskatā tika iekļautas gadījumu sērijas par 66 pacientiem, kuru ārstēšana ar Zavesca ilga vidēji 1,5 gadus un nenotika klīniskā pētījuma ietvaros. Abos datu apkopojumos tika ietverti gan pediatriiskie pacienti, gan pusaudži un pieaugušie vecumā no 1 līdz 43 gadiem. Parastā Zavesca deva pieaugušajiem bija 200 mg trīs reizes dienā, bet pediatriiskajiem pacientiem tika pielāgota atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam.

Kopumā dati norāda, ka ārstēšana ar Zavesca var samazināt klīniski nozīmīgu neuroloģisko simptomu progresēšanu pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību.

Ieguvums no ārstēšanas ar Zavesca attiecībā uz neiroloģisko simptomātiku pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību jānovērtē regulāri, piemēram, ik pēc 6 mēnešiem. Turklāt, vismaz pēc 1 gada ārstēšanas ar Zavesca būtu jāizvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētiskie miglustata rādītāji tikai izvērtēti veseliem cilvēkiem, nelielam 1. tipa Gošē slimības, Fabrī slimības, ar HIV inficētu pacientu skaitam un pieaugušajiem, jauniešiem un bērniem ar C tipa Nīmana – Pika slimību vai 3. tipa Gošē slimību.

Miglustata kinētika ir lineāra devai un nesaistīta ar laiku. Miglustats veseliem cilvēkiem tiek ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 2 stundas pēc devas ieņemšanas. Absolūtā biopieejamība nav noteikta. Lietošana vienlaikus ar pārtiku samazina absorbcijas ātrumu (C_{max} samazinājās par 36% un t_{max} pagarinājās par 2 stundām), taču tam nav statistiski būtiskas ietekmes uz miglustata absorbcijas apjomu (AUC samazinājās par 14%).

Šķīstamais miglustata sadalījuma tilpums ir 83 l. Miglustats nesaistās ar plazmas olbaltumvielām. Miglustats galvenokārt tiek izvadīts ekskrecijas ceļā caur nierēm. Ar urīnu neizmainītā veidā izdalās 70-80% devas. Šķīstamais perorālais klīrens (CL/F) ir 230 ± 39 ml/min. Vidējais eliminācijas pusperiods ir 6–7 stundas.

Pēc vienreizējas 100 mg ^{14}C -miglustata devas ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem, 83% radioaktivitātes tika izdalīta ar urīnu un 12% - ar fēcēm. Urīnā un fēcēs tika atklāti arī vairāki metabolīti. Visvairāk ar urīnu izdalītais metabolīts bija miglustata glikuronīds, kas sastādīja 5% devas. Galīgais radioaktivitātes pussabrukšanas periods plazmā bija 150 h, kas liecina par vienu vai vairāku metabolītu klātbūtni ar ļoti garu pussabrukšanas periodu. Šis metabolīts nav identificēts, bet var uzkrāties un sasniegt koncentrācijas, kas pārsniedz miglustata daudzumu līdzsvara koncentrācijā.

Miglustata farmakokinētiskās īpašības pieaugušajiem pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību un C tipa Nīmana – Pika slimību, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, ir līdzīgas.

Pediātriskā populācija

Informācija par farmakokinētiku tika iegūta par pediātriskiem pacientiem ar 3. tipa Gošē slimību, kuru vecums bija no 3 līdz 15 gadiem, un par pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuru vecums bija no 5 līdz 16 gadiem. Ordinējot 200 mg devu bērniem trīs reizes dienā, atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, tika iegūtas C_{max} un AUC_{τ} vērtības, kas aptuveni divas reizes pārsniedza vērtības, kas tika iegūtas pēc 100 mg devu trīs reizes dienā lietošanas pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, - tas atbilst miglustata farmakokinētikai, kas ir lineāra devai. Līdzsvara koncentrācijā miglustata koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā sešiem 3. tipa Gošē slimības pacientiem bija 31,4–67,2% no koncentrācijas plazmā.

Ierobežoti dati par pacientiem ar Fabrī slimību un nieru darbības traucējumiem liecina, ka CL/F samazinās, samazinoties nieru funkcijai. Lai gan cilvēku skaits ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija neliels, dati liecina par CL/F samazināšanos par aptuveni 40% un 60% attiecīgi vieglu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem aprobežojas ar diviem pacientiem, kuriem kreatinīna klīrens bija 18 – 29 ml/min robežās, un nav ekstrapolējami ārpus šīm robežām. Šie dati liecina, ka CL/F samazinās vismaz par 70% pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi.

Starp pieejamiem datiem netika novērota būtiska saistība vai tendences starp miglustata farmakokinētiskajiem rādītājiem un demogrāfiskajiem rādītājiem (vecumu, QMI , dzimumu vai rasi).

Nav pieejami farmakokinētikas dati pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem un gados vecākiem cilvēkiem (>70 gadiem).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Galvenās izpausmes, kas bija kopīgas visām sugām, bija ķermeņa svara samazināšanās un caureja, un lielāku devu gadījumā – kuņģa un zarnu gļotādas bojājumi (erozijas un čūlas). Dzīvniekiem novērotie efekti, lietojot devas, kas līdzīgas vai nedaudz augstākas par klīniskās iedarbības devu, bija šādi: izmaiņas limfātiskās sistēmas orgānos visās testētajās sugās, transamināžu līmeņa izmaiņas, vakuolu veidošanās vairogdziedzerī un aizkuņģa dziedzerī, katarakta, nefropātija un miokarda izmaiņas žurkām. Tika uzskatīts, ka šīs atrades ir sekundāras un radušās organisma novājināšanās rezultātā.

Iekšķīga 2 gadus ilga miglustata lietošana *Sprague-Dawley* žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot devas 30, 60 un 180 mg/kg/dienā, palielināja sēklinieku intersticiālo šūnu (Lēdīga šūnu) hiperplāzijas un adenomu sastopamību tēviņiem visu devu grupās. Sistēmiskā iedarbība, lietojot mazāko devu, bija līdzīga kā sistēmiskā iedarbība cilvēkiem (pamatojoties uz $AUC_{0-\infty}$), lietojot cilvēkiem ieteikto devu, vai mazāka. Koncentrācija, kurā nav vērojama iedarbība (*No Observed Effect Level (NOEL)*), netika noteikta, un ietekme nebija atkarīga no devas. Ne žurku tēviņiem, ne mātītēm nenovēroja ar zālēm saistītu audzēju sastopamības biežuma palielināšanos citos orgānos. Mehānistiskos pētījumos tika atklāts žurkām specifisks mehānisms, kas cilvēkiem sastopams reti.

Divus gadus ilga iekšķīga miglustata lietošana CD1 peļu tēviņiem un mātītēm, lietojot devas 210, 420 un 840/500 mg/kg dienā (devu samazinot pēc pusgada), palielināja iekaisīgu un hiperplastisku bojājumu sastopamību resnajā zarnā abu dzimumu dzīvniekiem. Pamatojoties uz mg/kg dienā un korekcijai ņemot vērā fekālās ekskrecijas atšķirības, tas atbilstu 8, 16 un 33/19 reizu lielākām devām par lielāko cilvēkam ieteicamo devu (200 mg trīs reizes dienā). Visu devu grupās dažkārt tika novēroti resnās zarnas karcinomas gadījumi, bet to sastopamība statistiski ticami palielinājās tikai lielāko devu grupā. Nevar izslēgt šo datu nozīmi cilvēkiem. Nenovēroja ar zālēm saistītu audzēju sastopamības biežuma palielināšanos citos orgānos.

Standarta genotoksicitātes testos miglustats neuzrādīja nekādu potenciālu mutagēnai vai klastogēnai iedarbībai.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi žurkām parādīja sēklas kanāliņu deģenerāciju un atrofiju. Citi pētījumi atklāja izmaiņas spermas rādītājos (spermas koncentrācijā, kustīgumā un morfoloģijā), kas atbilda novērotajam vākslības samazinājumam. Šī iedarbība bija vērojama devās, kas bija līdzīgas pacientu devām, kas pielāgotas ķermeņa virsmas laukumam, taču iedarbība bija atgriezeniska. Miglustats samazināja embrija/augļa izdzīvošanu žurkām un trušiem. Bija ziņojumi par ieilgušām dzemdībām, palielinājās pēcimplantācijas embrija/augļa zaudējumu skaits, kā arī palielinājās asinsvadu anomāliju skaits trušiem. Šī iedarbība daļēji var būt saistīta ar toksicitāti mātei. Gadu ilgā pētījumā žurku mātītēm tika novērotas izmaiņas laktācijā. Šīs iedarbības mehānisms nav zināms.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

nātrija cietes glikolāts,
povidons (K30),
magnija stearāts.

Kapsulas apvalks

želatīns,
titāna dioksīds (E171).

Uzdrukas tinte

melnais dzelzs oksīds (E172),
šellaka.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ACLAR/Alumīnija blistera plāksnītes, kārbīnā ir 4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē ir 21 kapsula, kopā iepakojumā ir 84 kapsulas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/238/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 20. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 08. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu *un* periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zavesca 100 mg kapsulas

miglustat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 100 mg miglustata

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Kapsula, cietā

84 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/238/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zavesca

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikālais identifikators.

18. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – CILVĒKA NOLASĀMI DATI

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zavesca 100 mg kapsulas

miglustat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag Int

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zavesca 100 mg kapsulas miglustat

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zavesca un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zavesca lietošanas
3. Kā lietot Zavesca
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zavesca
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zavesca un kādam nolūkam to lieto

Zavesca satur aktīvo vielu miglustatu, kas pieder zāļu grupai, kas ietekmē vielmaiņu. To lieto divu slimību ārstēšanā:

- **Zavesca lieto vieglas līdz vidēji smagas 1. tipa Gošē slimības ārstēšanai pieaugušajiem.**

1. tipa Gošē slimības gadījumā, no Jūsu organisma netiek izdalīta viela, kuras nosaukums ir glikozilkeramīds. Tā tiek uzkrāta noteiktās organisma imūnsistēmas šūnās. Tā rezultātā var palielināties aknas un liesa, rasties izmaiņas asinīs, kā arī veidoties kaulu slimība.

Parasti 1. tipa Gošē slimības ārstēšanai izmanto enzīma aizstājterapiju. Zavesca lieto tikai tad, ja tiek uzskatīts, ka pacientam nav piemērojama enzīma aizstājterapija.

- **Zavesca lieto arī progresējošu neiroloģisko simptomu ārstēšanai C tipa Nīmana – Pika slimības gadījumā pieaugušajiem un bērniem.**

Ja Jums ir C tipa Nīmana – Pika slimība, tad Jūsu smadzeņu šūnās pastiprināti uzkrājas taukvielas, piemēram, glikosfingolipīdi. Rezultātā iespējami neiroloģisko funkciju traucējumi, piemēram, lēnas acu kustības, līdzsvara un atmiņas traucējumi, norīšanas grūtības un krampju lēkmes.

Zavesca darbības pamatā ir enzīma glikozilkeramīda sintāzes inhibīcija, kas atbild par pirmo etapu gandrīz visu glikosfingolipīdu sintēzē.

2. Kas Jums jāzina pirms Zavesca lietošanas

Nelietojiet Zavesca šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret miglustatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zavesca lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- ja Jums ir nieru slimība;
- ja Jums ir aknu slimība.

Pirms ārstēšanas ar Zavesca uzsākšanas un tās laikā ārsts veiks šādas pārbaudes:

- Jūsu roku un kāju nervu pārbaudi,
- B₁₂ vitamīna koncentrācijas noteikšanu,
- augšanas kontroli, ja esat bērns vai pusaudzis ar C tipa Nīmana – Pika slimību,
- trombocītu kontroli asinīs.

Šīs pārbaudes nepieciešamas, jo dažiem pacientiem, lietojot Zavesca, attīstījās nejutīguma vai kņudēšanas sajūtas rokās un pēdās vai ķermeņa svara samazināšanās. Šīs pārbaudes ļaus ārstam izlemt, vai šīs izpausmes ir Jūsu veselības stāvokļa vai Zavesca blakusiedarbību rezultāts (sīkāku informāciju skatīt 4. punktā).

Ja Jums attīstīsies caureja, ārsts var nozīmēt Jums uztura maiņu, lai samazinātu laktozes un ogļhidrātu uzņemšanu, piemēram, saharozi (cukurniedru cukurs) vai lūgt Jums nelietot Zavesca ēdienreižu laikā, vai uz laiku samazināt devu. Dažos gadījumos ārsts var izrakstīt pretcaurejas zāles, piemēram, loperamīdu. Ja šī ārstēšana nemazina caureju vai, ja Jums ir cita veida kuņģa-zarnu trakta sūdzības, sazinieties ar savu ārstu. Tādā gadījumā Jūsu ārsts var izlemt veikt papildu izmeklēšanu.

Vīriešiem, lietojot Zavesca un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jālieto drošas kontracepcijas metodes.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem (vecumā līdz 18 gadiem) ar 1. tipa Gošē slimību, jo nav zināma to iedarbība šīs slimības gadījumā.

Citas zāles un Zavesca

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas satur imiglicerāzi, kuras dažreiz tiek izmantotas kopā ar Zavesca. Tās var mazināt Zavesca daudzumu Jūsu organismā.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Zavesca nedrīkst lietot, ja Jums iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Jūsu ārsts var sniegt Jums sīkāku informāciju. Zavesca lietošanas laikā Jums ir jāizmanto drošas kontracepcijas metodes. Nebarojiet bērnu ar krūti Zavesca lietošanas laikā.

Vīriešiem, lietojot Zavesca un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jālieto drošas kontracepcijas metodes.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zavesca var izraisīt reiboni. Ja jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Zavesca satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Zavesca

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

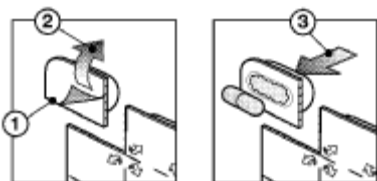
- **1. tipa Gošē slimības gadījumā:** pieaugušajiem parastā deva ir viena kapsula (100 mg) trīs reizes dienā (no rīta, pēcpusdienā, vakarā). Tas nozīmē, ka maksimālā dienas deva ir trīs kapsulas (300 mg).

- **C tipa Nīmana – Pika slimības gadījumā:** pieaugušajiem un pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem) parastā deva ir divas kapsulas (200 mg) trīs reizes dienā (no rīta, pēcpusdienā un vakarā). Tas nozīmē, ka maksimālā dienas deva ir sešas kapsulas (600 mg).

Bērniem jaunākiem **par 12 gadiem** ārsts piemēros devu C tipa Nīmana - Pika slimības ārstēšanai.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var nozīmēt mazāku sākuma devu. Ja, lietojot Zavesca, ciešat no caurejas, Jūsu ārsts var samazināt devu, piemēram, līdz vienai kapsulai (100 mg) vienu vai divas reizes dienā (skatīt 4. punktu). Ārsts pateiks, kāds būs Jūsu ārstēšanas ilgums.

Lai izņemtu kapsulu:



1. Atdaliet pa perforācijas līniju
2. Noplēsiet aizmugurējo papīra pārklājumu bultiņas virzienā
3. Izspiediet kapsulu cauri folijai

Zavesca var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Jums ir jānorij kapsula vesela, uzdzerot glāzi ūdens.

Ja esat lietojis Zavesca vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulu nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. Klīniskos pētījumos Zavesca ir lietots devās līdz 3000 mg: tas izraisīja balto asins šūnu skaita samazināšanos un citas blakusparādības, kas līdzīgas aprakstītajām 4. punktā.

Ja esat aizmirsis lietot Zavesca

Nākamā kapsulu lietojiet parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Zavesca

Zavesca lietošanu nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības:

Daži pacienti ir jutīgi kņudēšanas vai nejutīguma sajūtu rokās un pēdās (novērots bieži). Tās var būt perifērās neiropātijas pazīmes, Zavesca blakusparādības vai veselības stāvokļa rezultāts. Lai to izvērtētu, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā ar Zavesca veiks Jums dažas pārbaudes (skatīt 2. punktu).

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, pēc iespējas ātrāk informējiet par to ārstu.

Ja novērojat **nelielu trīci, galvenokārt roku trīci, konsultējieties** ar ārstu pēc iespējas ātrāk. Trīce bieži izzūd bez nepieciešamības pārtraukt ārstēšanu. Dažreiz ārstam, lai pārtrauktu trīci, var būt nepieciešams samazināt Zavesca devu vai pārtraukt ārstēšanu ar Zavesca.

Ļoti bieži: (var rasties vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

Visbiežāk sastopamās blakusparādības ir caureja, meteorisms (zarnu gāzes), abdominālas (vēdera) sāpes, ķermeņa svara samazināšanās un samazināta apetīte.

Neuztraucieties, ja sākot ārstēšanu ar Zavesca, **Jums ir neliela ķermeņa svara samazināšanās.** Šī parādība izzūd, turpinot ārstēšanu.

Bieži: (var rasties retāk kā 1 cilvēkam no 10)

Bieži sastopamas ārstēšanas blakusparādības ir galvassāpes, reibonis, parestēzija (nejūtīgums vai kņudēšanas sajūta), koordinācijas traucējumi, hipoestēzija (samazināta taustes sajūta), dispepsija (grēmas), slikta dūša (nelabuma sajūta), aizcietējums un vemšana, vēdera uzpūšanās vai diskomforta sajūta vēderā un trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits). Neiroloģiskie simptomi un trombocitopēnija var būt pamatslimības izraisīti.

Citas iespējamās blakusparādības ir muskuļu spazmas vai vājums, sagurums, drebuļi, depresija, miega traucējumi, aizmāršība un dzimumtieksmes samazināšanās.

Vairumam pacientu viena vai vairākas no šīm blakusparādībām parasti ir novērojamas ārstēšanas sākumā vai periodiski ārstēšanas gaitā. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas un ātri izzūd. Ja blakusparādības rada Jums problēmas, konsultējieties ar savu ārstu. Viņš vai viņa var noteikt mazāku devu vai ieteikt citus medikamentus, lai palīdzētu kontrolēt blakusparādības.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zavesca

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neuzglabāt temperatūrā, kas pārsniedz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zavesca satur

Aktīvā viela ir miglustats 100 mg.

Citas sastāvdaļas ir:

nātrijs cietes glikolāts,

povidons (K30),

magnija stearāts,

želatīns,

titāna dioksīds (E171),

melnais dzelzs oksīds (E172),

šellaks.

Zavesca ārējais izskats un iepakojums:

Zavesca ir balta 100 mg kapsula ar uzdrukātu melnu uzrakstu "OGT 918" uz vāciņa un melnu uzrakstu "100" uz pamatdaļas.

Kārbiņā ir 4 blistera plāksnītes; katrā blistera plāksnītē ir 21 kapsula, kopā – 84 kapsulas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.