

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Zavesca 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadržava 100 mg miglustata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Bijele kapsule s "OGT 918" otisnutim crnom bojom na kapici i "100" otisnutim crnom bojom na tijelu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zavesca je indicirana za peroralno liječenje odraslih bolesnika s blagom do umjerenom Gaucherovom bolesti tip 1. Zavesca se smije koristiti samo u liječenju bolesnika kod kojih enzimska nadomjesna terapija nije prikladna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Zavesca je indicirana za liječenje progresivne neurološke manifestacije u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju voditi liječnici s odgovarajućim iskustvom u liječenju Gaucherove bolesti ili Niemann-Pickove bolesti tipa C.

Doziranje

Doziranje kod Gaucherove bolesti tipa 1

Odrasli

Preporučena početna doza za liječenje odraslih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 je 100 mg triput dnevno.

Kod nekih će bolesnika možda biti potrebno privremeno smanjenje doze na 100 mg jednom ili dvaput dnevno, zbog proljeva.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost Zavesce kod djece i adolescenata u dobi 0 do 17 godina s Gaucherovom bolesti tipa 1 nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Doziranje kod Niemann-Pickove bolesti tipa C

Odrasli

Preporučena doza za liječenje odraslih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C je 200 mg triput dnevno.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza za liječenje adolescentnih bolesnika (12 godina i starijih) s Niemann-Pickovom bolesti tipa C je 200 mg triput dnevno.

Doziranje u bolesnika mlađih od 12 treba prilagoditi ovisno o veličini površine tijela kako je niže prikazano:

Površina tijela (m ²)	Preporučena doza
> 1,25	200 mg triput dnevno
> 0,88 - 1,25	200 mg dvaput dnevno
> 0,73 - 0,88	100 mg triput dnevno
> 0,47 - 0,73	100 mg dvaput dnevno
≤ 0,47	100 mg jednom dnevno

Kod nekih će bolesnika možda biti potrebno privremeno smanjenje doze zbog proljeva.

Potrebno je redovito procjenjivati korist za bolesnika od liječenja Zavescom (vidjeti dio 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo u primjeni Zavesce kod bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C, mlađim od 4 godine.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nema iskustava s primjenom Zavesce u bolesnika starijih od 70 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički podatci ukazuju na povećanu sistemsku izloženost miglustatu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Kod bolesnika s prilagođenim klirensom kreatinina od 50–70 ml/min/1,73 m², primjenu treba početi s dozom od 100 mg dvaput dnevno u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, te dozom od 200 mg dvaput dnevno (prilagođeno površini tijela u bolesnika mlađih od 12 godina) u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C.

Kod bolesnika s prilagođenim klirensom kreatinina od 30–50 ml/min/1,73 m², primjenu treba početi s dozom od 100 mg jednom dnevno u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, te dozom od 100 mg dvaput dnevno (prilagođeno površini tijela u bolesnika mlađih od 12 godina) u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C. Primjena kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²) se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Zavesca nije procjenjivana kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Način primjene

Zavesca se može uzeti s hranom ili bez.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenom u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tremor

Približno 37% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod Gaucherove bolesti tipa 1 i 58% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod Niemann-Pickove bolesti tipa C izvijestilo je o tremoru tijekom liječenja. Kod Gaucherove bolesti tipa 1, ti su tremori opisani kao pretjerani fiziološki tremor ruku. Tremor obično počinje u prvom mjesecu, a u mnogo slučajeva prestaje tijekom liječenja između 1. i 3. mjeseca. Smanjenje doze može umanjiti tremor, obično u nekoliko dana, ali ponekad može biti potrebno prekinuti liječenje.

Gastrointestinalni poremećaji

Kod više od 80% bolesnika primijećeni su gastrointestinalni poremećaji, uglavnom proljev, bilo u početku liječenja ili na mahove tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8). Mehanizam je najvjerojatnije inhibicija intestinalnih disaharidaza kao što je sukraza-izomaltaza u probavnom traktu, što dovodi do smanjene apsorpcije disaharida iz hrane. U kliničkoj praksi, primijećene su gastrointestinalne pojave potaknute miglustatom, kao odgovor na individualiziranu prilagodbu prehrane (na primjer smanjeno uzimanje saharoze, laktoze i drugih ugljikohidrata), uzimanje Zavesce između obroka, i/ili na lijekove protiv proljeva poput loperamida. Kod nekih će bolesnika možda biti potrebno privremeno smanjenje doze. Bolesnike s kroničnim proljevom ili drugim perzistirajućim gastrointestinalnim pojavama koji ne reagiraju na te intervencije treba pregledati u skladu s kliničkom praksom. Zavesca nije procjenjivana kod bolesnika s težom gastrointestinalnom bolesti u anamnezi, uključujući i upalnu bolest crijeva.

Djelovanje na spermatogenezu

Muški bolesnici trebaju primjenjivati pouzdane metode kontracepcije dok uzimaju Zavescu. Ispitivanja na štakorima su pokazala da miglustat štetno djeluje na spermatogenezu i parametre sperme, te da umanjuje plodnost (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Do dostupnosti daljnjih informacija, prije pokušaja začetka djeteta, muški bolesnici trebaju prekinuti uzimanje Zavesce i primjenjivati pouzdane metode kontracepcije daljnja 3 mjeseca.

Posebne populacije

Zbog ograničenog iskustva, kod bolesnika s poremećajem funkcije bubrega ili jetre, Zavescu treba koristiti oprezno. Postoji uska povezanost između funkcije bubrega i klirensa miglustata, a izloženost miglustatu je znatno povećana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Trenutno nema dovoljno kliničkog iskustva s takvim bolesnicima za davanje preporuka za doziranje. Primjena Zavesce kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) se ne preporučuje.

Gaucherova bolest tipa 1

Iako nije bilo neposredne usporedbe s enzimskim nadomjesnim liječenjem (Enzyme Replacement Therapy - ERT) u liječenju bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, nema dokaza da je Zavesca učinkovitija ili sigurnija od ERT. ERT je standardna skrb za bolesnike kojima je potrebno liječenje Gaucherove bolesti tipa 1 (vidjeti dio 5.1). Djelotvornost i sigurnost Zavesce nije posebno procjenjivana kod bolesnika s teškom Gaucherovom bolesti.

Preporučuje se redovito praćenje razine vitamina B₁₂ zbog visoke prevalencije pomanjkanja vitamina B₁₂ u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1.

Kod bolesnika liječenih Zavescom zabilježeni su slučajevi periferne neuropatije prisutne samostalno ili praćene stanjima kao što su, pomanjkanje vitamina B₁₂ i monoklona gamopatija. Čini se da je periferna neuropatija češća u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 u usporedbi s ostalom populacijom. Sve bolesnike treba neurološki procijeniti na početku i kasnije ponoviti neurološku procjenu.

Kod bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 preporučuje se praćenje broja trombocita. Kod bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 primijećena su mala smanjenja broja trombocita, a koja nisu povezana s krvarenjem, u bolesnika koji su s ERT prešli na Zavescu.

Niemann-Pickova bolest tipa C

Korist od liječenja Zavescom kod neuroloških manifestacija u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C treba redovito ocjenjivati, npr. svakih 6 mjeseci; nastavak liječenja treba ponovo procijeniti nakon najmanje 1 godine liječenja Zavescom.

Kod nekih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C primijećena su mala smanjenja broja trombocita, a koja nisu povezana s krvarenjem, u bolesnika liječenih Zavescom. Kod bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje, 40%-50% bolesnika broj trombocita na početku bio je ispod donje granice normale. U tih se bolesnika preporučuje praćenje broja trombocita.

Pedijatrijska populacija

Kod nekih pedijatrijskih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C zabilježeno je smanjenje rasta u ranoj fazi liječenja miglustatom kada početno smanjeno dobivanje na težini može biti popraćeno smanjenjem rasta ili ono može uslijediti kasnije. U tijeku liječenja Zavescom treba pratiti rast pedijatrijskih bolesnika i adolescenata; ravnotežu koristi/rizika treba ponovo individualno procjenjivati tijekom cijelog trajanja liječenja.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Ograničeni podatci ukazuju na to da istovremena primjena Zavesce i enzimskog nadomjestka s imiglucerazom u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 može za posljedicu imati smanjenu izloženost miglustatu (približno smanjenje od 22% u C_{max} i 14% u AUC zabilježeno u malom ispitivanju s paralelnim skupinama). To ispitivanje ukazuje također na to da Zavesca nema nikakvo ili ima ograničeno djelovanje na farmakokinetiku imigluceraze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni miglustata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i distociju (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Miglustat prolazi kroz placentu i ne smije se uzimati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se miglustat izlučuje u majčinsko mlijeko. Zavesca se ne smije uzimati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na štakorima su pokazala da miglustat štetno djeluje na parametre sperme (mobilnost i morfologiju), te umanjuje plodnost (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Do dostupnosti daljnjih informacija, savjetuje se muškim bolesnicima da prije pokušaja začeća djeteta prekinu uzimanje Zavesce i primjenjuju pouzdane metode kontracepcije daljnja 3 mjeseca.

Metode kontracepcije trebaju koristiti i žene u razdoblju plodnosti. Muški bolesnici trebaju primjenjivati pouzdane metode kontracepcije dok uzimaju Zavescu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Zavesca ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Omaglica je zabilježena kao česta nuspojava, pa bolesnici koji pate od omaglice ne bi trebali upravljati vozilom ili raditi na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima sa Zavescom bile su proljev, flatulencija, bol u trbuhu, gubitak težine i tremor (vidjeti dio 4.4). Najčešća ozbiljna nuspojava zabilježena liječenjem Zavescom u kliničkim ispitivanjima bila je periferna neuropatija (vidjeti dio 4.4).

U 11 kliničkih ispitivanja s različitim indikacijama 247 bolesnika je liječeno Zavescom u dozama od 50-200 mg triput dnevno, u prosječnom trajanju od 2,1 godine. Od tih bolesnika, 132 su imala Gaucherovu bolest tipa 1, a 40 je imalo Niemann-Pickovu bolest tipa C. Nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene jakosti i javljale su se sličnom učestalošću kod svih ispitivanih indikacija i doziranja.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i iz spontanijh prijava bolesnika koje su se javljale kod >1%, bolesnika, navedene su u donjoj tablici prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (vrlo često: $\geq 1/10$, često: $\geq 1/100 < 1/10$, manje često: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, rijetko: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$, vrlo rijetko: $< 1/10.000$). U sklopu svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često Trombocitopenija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često Gubitak težine, oslabljen tek

Psihijatrijski poremećaji

Često Depresija, nesanica, oslabljen libido

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često Tremor,

Često Periferna neuropatija, ataksija, amnezija, parestezija, hipoestezija, glavobolja, omaglica

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često Proljev, flatulencija, bolovi u trbuhu

Često Mučnina, povraćanje, abdominalna distenzija/nelagoda, konstipacija, dispepsija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često Mišićni spazmi, slabost u mišićima

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: Umor, astenija, zimica i malaksalost

Pretrage

Često Poremećeni nalazi ispitivanja provodljivosti živaca

Opis odabranih nuspojava

U 55 % bolesnika zabilježen je gubitak tjelesne težine. Najveća prevalencija primijećena je između 6 i 12 mjeseci.

Zavesca je ispitivana na indikacijama kod kojih su neki događaji zabilježeni kao nuspojave, poput neuroloških i neurofizioloških simptoma/znakova, kognitivne disfunkcije i trombocitopenije mogli biti posljedica bolesti od koje se bolesnik liječi.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nisu uočeni akutni simptomi predoziranja. Zavesca je u kliničkim ispitivanjima kod HIV pozitivnih bolesnika primjenjivana u dozama do 3000 mg/dan tijekom šest mjeseci. Primijećeni su štetni događaji koji uključuju granulocitopeniju, vrtoglavicu i paresteziju. Leukopenija i neutropenija su također primijećene u sličnoj skupini bolesnika koji su primali dozu od 800 mg/dan ili više.

Postupanje

U slučaju predoziranja preporučuje se opća medicinska skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za bolesti probavnog trakta i metabolizma, ATK oznaka: A16AX06

Gaucherova bolest tipa 1

Gaucherova bolest je nasljedni poremećaj metabolizma uzrokovan nemogućnošću razgradnje glukozilceramida posljedica čega su pohranjivanje tog materijala u lizosomima i raširena patologija. Miglustat je inhibitor glukozilceramid sintaze, enzima odgovornog za prvi korak u sintezi većine glikolipida. *In vitro*, glukozilceramid sintazu inhibira miglustat sa IC_{50} koji iznosi 20-37 μ M. Osim toga, inhibitorsko djelovanje nelizosomalne glikozilceramidaze eksperimentalno se pokazalo *in vitro*. Inhibitorsko djelovanje na glukozilceramid sintazu podloga je za liječenje sa smanjenjem supstrata kod Gaucherove bolesti.

Ključno ispitivanje Zavesce bilo je provedeno na bolesnicima koji nisu mogli ili nisu željeli primiti ERT. Razlozi za neprimanje ERT uključivali su opterećenje intravenskim infuzijama i s venskim pristupom. Dvadesetosam bolesnika s blagom ili umjerenom Gaucherovom bolešću tipa 1 uključeni su u ovo 12-mjesečno nekomparativno ispitivanje, a 22 bolesnika su završila ispitivanje. U 12 mjeseci prosječno smanjenje volumena jetre bilo je za 12,1% i prosječno smanjenje volumena slezene bilo je za 19,0%. Uočeno je prosječno povećanje koncentracije hemoglobina za 0,26 g/dl i prosječno povećanje broja trombocita za $8,29 \times 10^9/l$. Osamnaest bolesnika je tada nastavilo primiti Zavescu u neobaveznom protokolu proširenog liječenja. Klinička korist ocijenjena je kod 13 bolesnika nakon 24 i 36 mjeseci. Nakon 3 godine neprekidnog liječenja Zavescom, prosječno smanjenje volumena organa jetre i slezene bilo je 17,5% odnosno 29,6%. Uočeno je prosječno povećanje broja trombocita od $22,2 \times 10^9/l$ i prosječno povećanje koncentracije hemoglobina od 0,95 g/dl.

U drugom otvorenom, kontroliranom, randomiziranom ispitivanju na 36 bolesnika koji su najmanje 2 godine bili liječeni ERT-om, u tri skupine liječenja: nastavak liječenja imigluceraom, imigluceraom u kombinaciji sa Zavescom, ili prelazak na Zavescu. To je ispitivanje provedeno u 6-mjesečnom randomiziranom komparativnom razdoblju nakon čega je slijedilo 18 mjesečno produljenje u kojem su svi bolesnici primali monoterapiju Zavescom. U prvih 6 mjeseci kod bolesnika koji su prešli na Zavescu, volumeni organa jetre i slezene i razine hemoglobina bili su nepromijenjeni. U nekih je bolesnika došlo do smanjenja broja trombocita i do povećanja aktivnosti hitotriozidaze što ukazuje na to da monoterapija Zavescom ne može u svih bolesnika jednako držati bolest pod nadzorom. 29 bolesnika nastavilo je u

produljenom razdoblju. U usporedbi s mjerenjima provedenim nakon 6 mjeseci, nadzor bolesti bio je nepromijenjen nakon 18 i 24 mjeseca monoterapije Zavescom (20 odnosno 6 bolesnika). Niti jedan bolesnik nije pokazao brzo pogoršanje Gaucherove bolesti tipa 1 nakon prelaska na monoterapiju Zavescom.

U gornja dva ispitivanja primijenjena je ukupna dnevna doza Zavesce od 300 mg u tri pojedinačne doze. Dodatno ispitivanje monoterapije provedeno je na 18 bolesnika s ukupnom dnevnom dozom od 150 mg, a rezultati ukazuju na smanjenu djelotvornost u usporedbi s ukupnom dnevnom dozom od 300 mg.

Nekomparativno 2-godišnje ispitivanje s poznatim lijekom uključivalo je 42 bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, koji su najmanje 3 godine primali ERT a koji su zadovoljavali kriterij stabilne bolesti od najmanje 2 godine. Bolesnici su prešli na monoterapiju miglustatom 100 mg triput dnevno. Volumen jetre (primarna varijabla djelotvornosti) bio je nepromijenjen od početka do kraja liječenja. Šest bolesnika je liječenje miglustatom prekinulo ranije zbog mogućeg pogoršanja bolesti, kako je definirano u ispitivanju. Trinaest bolesnika je liječenje prekinulo zbog štetnih događaja. Između početka i kraja ispitivanja uočeno je malo prosječno smanjenje hemoglobina [$-0,95$ g/dL (95% CI: $-1,38, -0,53$)] i broja trombocita [$-44,1 \times 10^9/L$ (95% CI: $-57,6, -30,7$)]. Dvadeset jedan bolesnik završio je liječenje miglustatom u trajanju od 24 mjeseca. Među njima je bilo 18 bolesnika s početnim volumenom jetre i slezene, razinama hemoglobina i brojem trombocita unutar utvrđenih terapijskih ciljeva, a 16 bolesnika je ostalo unutar svih tih terapijskih ciljeva u 24. mjesecu.

Manifestacije Gaucherove bolesti tipa 1 na kosti ocjenjivane su u 3 klinička ispitivanja s poznatim lijekom u bolesnika liječenih miglustatom 100 mg triput dnevno u trajanju do 2 godine ($n = 72$). U prikupljenoj analizi nekontroliranih podataka su Z-vrijednosti mineralne gustoće kosti lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti povećane za više od 0,1 jedinice od početka u 27 (57%) i 28 (65%) bolesnika s longitudinalnim mjerenjima gustoće kostiju. Tijekom razdoblja liječenja nije bilo koštanih kriza, avaskularnih nekroza niti lomova.

Niemann-Pickova bolest tipa C

Niemann-Pickova bolest tipa C je vrlo rijedak, uvijek progresivan i u konačnici smrtna neurodegenerativni poremećaj karakteristika kojeg je poremećen intracelularni transport lipida. Neurološke manifestacije se smatraju sekundarnima na abnormalno nakupljanje glikosfingolipida u živčanim i glijalnim stanicama.

Podatci koji podupiru sigurnost i djelotvornost Zavesce u Niemann-Pickovoj bolesti tipa C potječu iz prospektivnog kliničkog ispitivanja s poznatim lijekom i retrospektivne analize. U kliničko ispitivanje bilo je uključeno 29 odraslih i mladih bolesnika u 12-mjesečnom kontroliranom razdoblju, nakon čega je slijedilo produljeno liječenje u prosječnom trajanju od 3,9 godina pa do 5,6 godina. Osim toga 12 pedijatrijskih bolesnika bilo je uključeno u nekontrolirano podispitivanje u ukupnom prosječnom trajanju od 3,1 godine pa do 4,4 godine. Od 41 bolesnika uključenih u ispitivanje 14 bolesnika je liječeno Zavescom duže od 3 godine. Analiza je uključivala kliničku seriju od 66 bolesnika liječenih Zavescom izvan kliničkog ispitivanja u prosječnom trajanju od 1,5 godine. Oba seta podataka uključuju pedijatrijske, adolescentne i odrasle bolesnike dobnog raspona od 1 do 43 godine. Uobičajena doza Zavesce u odraslih bolesnika bila je 200 mg triput dnevno, a kod pedijatrijskih bolesnika je bila prilagođena veličini površine tijela.

Ukupni podatci pokazuju da liječenje Zavescom može smanjiti progresiju klinički relevantnih neuroloških simptoma u bolesnika s Niemann-Pickove bolesti tipa C.

Korist od liječenja Zavescom kod neuroloških manifestacija u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C treba redovito ocjenjivati, npr. svakih 6 mjeseci; nastavak liječenja treba ponovo procijeniti nakon najmanje 1 godine liječenja Zavescom, (vidjeti dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri miglustata ocjenjivani su u zdravih osoba, kod malog broja bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, Fabrijevom bolesti, kod bolesnika zaraženih HIV-om, te kod odraslih, adolescenata i djece s Niemann-Pickovom bolesti tipa C ili Gaucherovom bolesti tipa 3.

Pokazalo se da je kinetika miglustata ovisna o dozi a neovisna o vremenu. Kod zdravih se osoba miglustat brzo apsorbirao. Maksimalne koncentracije u plazmi dostignute su u roku od oko 2 sata nakon doze. Nije utvrđena apsolutna bioraspoloživost. Istovremeno uzimanje hrane smanjuje brzinu apsorpcije (C_{max} je smanjen za 36% a t_{max} je 2 sata dulje), ali nema statistički značajnog utjecaja na apsorpciju miglustata (AUC snižena za 14%).

Prividni volumen distribucije miglustata je 83 l. Miglustat se ne veže na proteine plazme. Miglustat se uglavnom eliminira kroz bubrege, pri čemu se u urinu pronašlo 70-80% doze neizmijenjenog lijeka. Prividan peroralni klirens (CL/F) je 230 ± 39 ml/min. Prosječni poluvijek je 6–7 sati.

Nakon davanja jedne doze od 100 mg ^{14}C -miglustata zdravim dobrovoljcima, 83% radioaktivno označenog lijeka izlučeno je s urinom a 12% fecesu. U urinu i fecesu uočeno je nekoliko metabolita. Metabolit u najvećoj količini u urinu bio je miglustat glukuronid koji je činio 5% doze. Terminalni poluvijek radioaktivnosti u plazmi bio je 150 sati, što ukazuje na prisutnost jednog ili više metabolita s vrlo dugim poluvijekom. Metabolit uzročnik toga nije određen, ali se može akumulirati i dosegnuti koncentracije koje nadilaze one u miglustatu pri stanju dinamičke ravnoteže.

Farmakokinetika miglustata slična je onoj u odraslih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 i Niemann-Pickovom bolesti tipa C kada se uspoređi sa zdravim osobama.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podatci dobiveni su od pedijatrijskih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 3 u dobi od 3 do 15 godina i bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C u dobi od 5 do 16 godina. Doziranje u djece od 200 mg triput dnevno prilagođeno veličini površine tijela dalo je vrijednosti C_{max} i AUC_{τ} koje su približno dvostruke od onih dobivenih nakon 100 mg triput dnevno u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, što je sukladno farmakokinetici miglustata ovisno o dozi. U stanju dinamičke ravnoteže, koncentracija miglustata u cerebrospinalnom likvoru kod bolesnika s 6 Gaucherovom bolesti tipa 3 bila je 31,4–67,2% koncentracije u plazmi.

Ograničeni podatci za bolesnike s Fabrijevom bolesti i poremećajem funkcije bubrega pokazuju da CL/F opada sa slabljenjem funkcije bubrega. Iako je broj ispitanika s blagim ili umjerenim poremećajem funkcije bubrega bio vrlo malen, podatci ukazuju na približno povećanje CL/F od 40% odnosno 60%, kod blagog ili umjerenog poremećaja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Podatci kod teškog poremećaja funkcije bubrega ograničeni su na dva bolesnika s klirensom kreatinina u rasponu od 18 – 29 ml/min i ne mogu se ekstrapolirati ispod tog raspona. Ti podatci ukazuju na smanjenje CL/F za najmanje 70% u bolesnika s teškim poremećajem funkcije bubrega.

U rasponu dostupnih podataka, nisu primijećeni odnosi ili trendovi između farmakokinetičkih parametara miglustata i demografskih varijabli (dob, indeks tjelesne mase, spol ili rasa).

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike s teškim poremećajem funkcije bubrega ili za starije bolesnike (> 70 godina).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Glavni učinci kod svih vrsta bili su gubitak tjelesne težine i proljev, a pri višim dozama, oštećenje gastrointestinalne sluznice (erozije i ulceracije). Nadalje učinci zabilježeni u životinja pri dozama koje su uzrokovale razine izloženosti slične ili malo više od kliničkih razina izloženosti, bili su: promjene na limfoidnim organima u svih ispitanih vrsta, promjene vrijednosti transaminaza, vakuolizacija štitnjače i gušterače, katarakta, nefropatije i promjene miokarda u štakora. Ovi se nalazi smatraju sekundarnima za iscrpljenost.

Primjena miglustata kod muških i ženskih Sprague-Dawley štakora oralnom sondom tijekom 2 godine u dozama od 30, 60 i 180 mg/kg/dan za rezultat je imala povećanu incidenciju hiperplazije testikularnih intersticijskih stanica (Leydig cell) i adenome u muških štakora pri svim razinama doza. Sistemska izloženost pri najnižoj dozi bila je niža ili se mogla usporediti s onom zapaženom kod ljudi (na osnovu $AUC_{0-\infty}$) pri preporučenoj dozi za ljude. Razina bez opaženog učinka (NOEL - *No Observed Effect Level*) nije ustanovljena pa učinak nije ovisan o dozi. Nije bilo povećanja incidencije tumora u muških ili ženskih štakora ni u kojem drugom organu povezanih s lijekom. Ispitivanja mehanizma otkrila su specifičan mehanizam u štakora koji se smatra od male važnosti za ljude.

Primjena miglustata kod muških i ženskih CD1 miševa oralnom sondom tijekom 2 godine u dozama od 210, 420 i 840/500 mg/kg/dan (smanjenje doze nakon pola godine) za rezultat je imala povećanu incidenciju upalnih i hiperplastičnih lezija u debelom crijevu kod oba spola. Doze koje se temelje na mg/kg/dan i korigirane za razlike pri izlučivanju fecesa, odgovaraju 8, 16 i 33/19 puta višim preporučenim dozama za ljude (200 mg triput dnevno). Karcinomi debelog crijeva javljali su se povremeno pri svim dozama, uz statistički značajno povećanu učestalost u skupini s visokom dozom. Važnost ovih nalaza za ljude se ne može isključiti. Nije bilo povećanja incidencije tumora povezanih s lijekom bilo kojeg drugog organa.

Miglustat nije pokazao nikakav potencijal za mutagene ili klastogene učinke u standardnom nizu testova na genotoksičnost.

Ponovljena ispitivanja toksičnosti na štakorima pokazala su učinke na seminiferni epitel testisa. Ostala su ispitivanja otkrila promjene u parametrima sperme (pokretljivost i morfologija) sukladne opažanjima smanjene plodnosti. Ovi su se učinci javili pri razinama izloženosti sličnim onima kod bolesnika, ali su bili reverzibilni. Miglustat djeluje na preživljavanje embrija/fetusa u štakora i zečeva, primijećena je distocija, porasli su gubitci nakon implantacije i došlo je do povećane pojave vaskularnih anomalija kod zečeva. Ti učinci mogu djelomično biti povezani s toksičnošću kod majke.

Tijekom 1-godišnjeg ispitivanja uočene su promjene u laktaciji kod ženskih štakora. Mehanizam za taj učinak nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Natrijev škroboglikolat,
Povidon (K30),
Magnezijev stearat.

Ovojnica kapsule

Želatina,
Voda,
Titanijev dioksid (E171).

Tinta za označavanje

Željezov oksid, crni (E172)
Šelak.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

ACLAR/Al blister stripovi pakirani u kutiju s 4 blister stripa, svaki blister strip sadrži 21 kapsulu što je ukupno 84 kapsule.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Ujedinjeno Kraljevstvo

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/02/238/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. studeni 2002.

Datum posljednje obnove: 20. studeni 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Basler Strasse 63-65

79100 Freiburg

Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, odjeljak 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Farmakovigilancijski sustav

Nositelj odobrenja se obvezuje osigurati da je farmakovigilancijski sustav, prikazan u Modulu 1.8.1. odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, ustrojen i funkcionalan prije i za vrijeme dok je lijek na tržištu.

Plan upravljanja rizicima (RMP)

Nositelj odobrenja će provoditi ispitivanja i dodatne aktivnosti predviđene Farmakovigilancijskim planom, kako je dogovoreno RMP-om prikazanim u Modulu 1.8.2. odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet te sve daljnje dopune RMP-a dogovorene od strane Povjerenstva za humane lijekove (CHMP).

Prema smjernicama CHMP-a za Sustave upravljanja rizicima za lijekove za humanu uporabu, dopunjeni RMP mora se podnijeti istovremeno uz sljedeće Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR).

Nadalje, ažurirani RMP potrebno je dostaviti:

- Kada su primljene nove informacije koje mogu utjecati na važeći Sigurnosni profil lijeka, Farmakovigilancijski plan ili aktivnosti smanjenja rizika
- U roku od 60 dana od novih važnih saznanja (farmakovigilancijskih ili u sklopu minimalizacije rizika)
- Na traženje Europske agencije za lijekove.

PSUR

Nositelj odobrenja će nastaviti podnositi godišnja periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-eve) ako Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP) ne odredi drugačije.

• UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNU I DJELOTVORNU PRIMJENU LIJEKA

Nije primjenjivo.

- **OBVEZE ZA PROVOĐENJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, ispuniti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Nositelj odobrenja će održavati tekući NP-C registar kako bi omogućio nastavak unosa podataka o sigurnosti, tijeku dugotrajnih bolesti i kliničkim ishodima liječenja NP-C bolesti. NP-C registar je multicentrično, prospektivno, opservacijsko ispitivanje u bolesnika kojima je dijagnosticirana Niemann-Pickova bolest tipa C (NP-C).	Godišnja izvješća će se podnositi uz Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR).

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI NA KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

KUTIJA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Zavesca 100 mg tvrde kapsule

miglustat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Svaka kapsula sadržava 100 mg miglustata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

84 kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
--

EU/1/02/238/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPOTREBU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Zavesca

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Zavesca 100 mg tvrde kapsule

miglustat

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Actelion Registration Ltd

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Zavesca 100 mg tvrde kapsule miglustat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zavesca i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zavescu
3. Kako uzimati Zavescu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zavescu
6. Sadržaj pakovanja i dodatne informacije

1. Što je Zavesca i za što se koristi

Zavesca sadrži djelatnu tvar miglustat koja pripada skupini lijekova koji djeluju na metabolizam. Primjenjuje se za liječenje dvije bolesti:

- **Zavesca se primjenjuje za liječenje blage do umjerene Gaucherove bolesti tipa 1 u odraslih.**

Kod Gaucherove bolesti tipa 1 tvar nazvana glukozilceramid se ne uklanja iz Vašeg tijela. Počinje se nakupljati u nekim stanicama imunološkog sustava tijela. To za posljedicu može imati povećanje jetre i slezene, promjene u krvi i bolest kostiju.

Uobičajeno liječenje Gaucherove bolesti tipa 1 je enzimsko nadomjesno liječenje. Zavesca se primjenjuje samo kada se bolesnik smatra nepodesnim za enzimsko nadomjesno liječenje.

- **Zavesca se također primjenjuje za liječenje progresivnih neuroloških simptoma kod Niemann-Pickove bolesti tipa C u odraslih i djece.**

Ako imate Niemann-Pickovu bolest tipa C, masti kao što su glikosfingolipidi nakupljaju se u stanicama Vašeg mozga. To za posljedicu može imati poremećaje neuroloških funkcija kao što su sporo pokretanje oka, ravnoteža, gutanje i pamćenje, te epileptički napadaji.

Zavesca djeluje kao inhibitor enzima 'glukozilceramid sintaze', odgovornog za prvi korak u sintezi većine glikosfingolipida.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zavescu

Nemojte uzimati Zavescu

- ako ste alergični na miglustat ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (popis u dijelu 6)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Zavescu

- ako patite od bolesti bubrega
- ako patite od bolesti jetre

Liječnik će provesti sljedeće pretrage prije i za vrijeme liječenja Zavescom:

- pregled za provjeru živaca Vaših ruku i nogu
- mjerenje razine vitamina B₁₂
- praćenje rasta ako ste dijete ili adolescent s Niemann-Pickovom bolesti tipa C
- praćenje broja trombocita

Razlog za te pretrage je taj što su neki bolesnici, dok su uzimali Zavescu, osjećali trnce ili obamrlost u šakama i stopalima ili im se smanjila tjelesna težina. Ove pretrage će pomoći liječniku ustanoviti jesu li ti učinci posljedica bolesti ili drugih postojećih bolesti ili su posljedica nuspojava Zavesce (za daljnje pojedinosti vidjeti dio 4).

Ako imate proljev liječnik može zatražiti prilagodbu prehrane kako biste smanjili uzimanje laktoze i drugih ugljikohidrata kao što je saharoza (šećer iz trske), ili neuzimanje Zavesce s hranom ili privremeno smanjenje doze. U nekim slučajevima liječnik može propisati lijek protiv proljeva kao što je loperamid. Ako proljev ne reagira na te mjere, ili ako osjećate bilo kakvu drugu bol u trbuhu, obratite se svom liječniku. U tom slučaju Vaš liječnik može odlučiti o provođenju daljnjih pretraga.

Muški bolesnici trebaju, tijekom liječenja Zavescom, primjenjivati pouzdane metode kontracepcije, te tijekom 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci ni adolescentima (mlađim od 18 godina) s Gaucherovom bolesti tipa 1 jer nije poznato djeluje li kod te bolesti.

Drugi lijekovi i Zavesca

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže imiglucerazu, koji se ponekad uzimaju istovremeno sa Zavescom. To može sniziti količinu Zavesce u Vašem tijelu.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Zavescu ne smijete uzeti ako ste trudni ili ako namjeravate zatrudniti. Liječnik će Vam dati više informacija. Dok uzimate Zavescu morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Nemojte dobiti tijekom uzimanja Zavesce.

Muški bolesnici trebaju, tijekom liječenja Zavescom, primjenjivati pouzdane metode kontracepcije, te tijekom 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zavesca može uzrokovati omaglicu. Ako osjećate omaglicu nemojte voziti niti raditi sa strojem.

3. Kako uzimati Zavescu

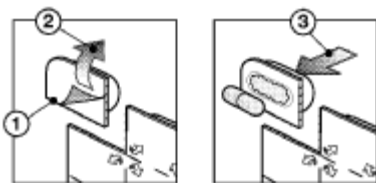
Uvijek primjenjujte ovaj lijek točno onako kako Vam je savjetovao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- **Za Gaucherovu bolest tipa 1:** za odrasle je uobičajena doza jedna kapsula (100 mg) tri puta dnevno (ujutro, popodne i navečer). To znači da je dnevni maksimum tri kapsule (300 mg).
- **Za Niemann-Pickovu bolest tipa C:** za odrasle i adolescente (starije od 12 godina) uobičajena doza su dvije kapsule (200 mg) tri puta dnevno (ujutro, popodne i navečer). To znači da je dnevni maksimum šest kapsula (600 mg).

Kod djece **mlađe od 12 godina**, liječnik će prilagoditi dozu za Niemann-Pickovu bolest tipa C.

Ako imate poteškoće s bubrezima možete primati nižu početnu dozu. Liječnik može smanjiti Vašu dozu, npr. na jednu kapsulu (100 mg) jednom ili dvaput dnevno, ako imate proljev dok uzimate Zavescu (vidjeti dio 4). Liječnik će Vam reći koliko će dugo trajati liječenje.

Za vađenje kapsule:



1. Odvojite po perforaciji
2. Ogulite crni papir kod strelica
3. Gurnite lijek kroz foliju

Zavesca se može uzeti s hranom ili bez. Trebate progutati cijelu kapsulu s čašom vode.

Ako uzmete više Zavesce nego što ste trebali

Smjesta se obratite svom liječniku ako ste uzeli više kapsula nego Vam je propisano. Zavesca je korištena u kliničkim ispitivanjima u deset puta većim dozama od preporučenih: to je uzrokovalo smanjenje broja bijelih krvnih zrnaca i druge nuspojave slične onima opisanim u dijelu 4.

Ako zaboravite uzeti Zavescu

Uzmite slijedeću kapsulu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste zaboravljenu dozu nadoknadili.

Ako prestanete uzimati Zavescu

Nemojte prestati uzimati Zavescu bez razgovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najteže nuspojave

Neki bolesnici osjećaju trnce ili obamrlost u šakama i stopalima (česta pojava). To mogu biti znakovi periferne neuropatije, koji se javljaju zbog nuspojava Zavesce ili su se javili zbog postojeće bolesti. Liječnik će provesti neke pretrage prije i za vrijeme liječenja Zavescom kako bi to procijenio (vidjeti dio 2).

Ako imate bilo koju od tih nuspojava, zatražite savjet svog liječnika što je prije moguće.

Ako imate blagi tremor, obično **drhtanje ruku**, **zatražite savjet svog liječnika** što je prije moguće. Tremor često nestaje bez potrebe za prekidom liječenja. Ponekad će Vam liječnik reći da smanjite dozu ili potpuno prekinete liječenje Zavescom kako bi otklonio tremor.

Vrlo česte nuspojave - *moгу se javiti u više od 1 na 10 osoba*

Najčešće štetne nuspojave su proljev, flatulencija (vjetrovi), bol u trbuhu, gubitak težine i smanjen tek.

Ako izgubite na težini kad počnete liječenje Zavescom, ne brinite. Ljudi obično prestanu gubiti na težini kako se liječenje nastavlja.

Česte nuspojave – *moгу se javiti kod 1 na 10 osoba*

Česte nuspojave liječenja uključuju glavobolju, omaglicu, paresteziju (trnci ili obamrlost), nenormalnu koordinaciju, hipoesteziju (oslabljen osjet na dodir), dispepsiju (žgaravica), mučninu (osjećaj mučnine), zatvor i povraćanje, oticanje ili nelagoda u abdomenu (trbuhu) i trombocitopeniju (smanjenje broja trombocita). Neurološki simptomi i trombocitopenija mogu biti uzrokovani postojećom bolesti.

Ostale moguće nuspojave su grčevi u mišićima ili slabost, umor, zimica ili malaksalost, depresija, poteškoće sa spavanjem, zaboravnost i smanjen libido.

Kod većine bolesnika dođe do jedne ili više od tih nuspojava, obično na početku liječenja ili u razmacima tijekom liječenja. U većini slučajeva su blage i brzo nestaju. Ako bilo koja od tih nuspojava potraje, obratite se Vašem liječniku. On ili ona može smanjiti dozu Zavesce ili preporučiti drugi lijek koji bi pomogao držati pod nadzorom te nuspojave.

O svakoj nuspojavi obavijestite svog liječnika ili ljekarnika. To se odnosi i na sve moguće nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi.

5. Kako čuvati Zavescu

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrebljavati nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne uzimate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakovanja i dodatne informacije

Što Zavesca sadrži

Djelatna tvar je miglustat 100 mg.

Drugi sastojci su:

Natrijev škroboglikolat,
Povidon (K30),
Magnezijev stearat.

Želatina,
Voda,
Titanijev dioksid (E171).

Crni željezov oksid (E172)
Šelak.

Kako Zavesca izgleda i sadržaj pakovanja

Zavesca je bijela kapsula od 100 mg sa "OGT 918" otisnutim crnom bojom na kapici i "100" otisnutim crnom bojom na tijelu.

Kutija s 4 blister stripa, svaki blister strip sadrži 21 kapsulu što je ukupno 84 kapsule.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Ujedinjeno Kraljevstvo

Proizvođač:

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Basler Strasse 63–65
79100 Freiburg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka.

België/Belgique/Belgien

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Luxembourg/Luxemburg

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

България

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Тел.: +420-2 3413 8150

Magyarország

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +48 (22) 262 31 00

Česká republika

Actelion Pharmaceuticals CZ, s.r.o.
Tel: +420-2 21 968 006

Malta

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +48 (22) 262 31 00

Danmark

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tlf: +46-(0)8 544 982 50

Nederland

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Tel: +31-(0)348 435950

Deutschland

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Tel: +49-(0)761 45 64 0

Norge

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tlf: +46-(0)8 544 982 50

Eesti

Nycomed SEFA AS
Tel: +372 6112 569

Österreich

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43-(0)1 505 4527

Ελλάδα

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Polska

Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (22) 262 31 00

España

Portugal

Actelion Pharmaceuticals España S.L.
Tel: +34 93 253 10 64

France

Actelion Pharmaceuticals France SAS
Tél: +33-(0)1 58 62 32 32

Ireland

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +353 1890 771 648

Ísland

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Sími: +46-(0)8 544 982 50

Italia

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Tel: +39 0542 64 87 40

Κύπρος

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Latvija

Nycomed Latvija
Tel: +371 784 0082

Lietuva

Nycomed atstovybė
Tel: +370 5210 9070

Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.
Tel: +351 21 358 6120

România

Geneva Romfarm International
Tel: + 40 (021) 231 3561

Slovenija

Medis d.o.o.
Tel: +386-(0)1 589 69 00

Slovenská republika

Actelion Pharmaceuticals SK, s.r.o.
Tel: +420 2 21 968 006

Suomi/Finland

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Puh/Tel: +46-(0)8 544 982 50

Sverige

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tel: +46-(0)8 544 982 50

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44-(0)845 075 0555

Ova uputa je zadnji puta revidirana u:

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge web stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.

DODATAK IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I OSNOVE ZA PREPORUKU IZMJENE UVJETA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Znanstveni zaključci

Uzevši u obzir izvješće Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) o ocjeni Periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) za lijek Zavesca, znanstveni zaključci Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije su slijedeći:

Profil djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka Zavesca kod Gaucherove bolesti tip-1 i Niemann–Pickove bolesti tip C, dobro je okarakteriziran putem nekliničkih i kliničkih ispitivanja, postmarketinškog praćenja, i tržišne uporabe, s izlaganjem ukupno 435 ispitanika u kliničkim ispitivanjima i 1468 bolesnika putem tržišne primjene miglustata od Međunarodnog datuma rođenja (IBD). Podaci u ovom Periodičkom izvješću o neškodljivosti u skladu su s prethodnim Periodičkim izvješćima o neškodljivosti. Nisu se pojavila nova pitanja o sigurnosti.

Omjer koristi i rizika ostaje nepromijenjen. Nisu potrebne izmjene Sažetka opisa svojstava lijeka; međutim, Dodatak II za lijek Zavesca će se izmijeniti kako bi odražavao usuglašenost s podnošenjem izvješća registra Niemann–Pickove bolesti tip C s Periodičkim izvješćima o neškodljivosti.

Ne smatraju se potrebnim nikakve dodatne aktivnosti za minimizaciju rizika. Nositelj odobrenja će nastaviti pomno motriti štetne događaje od posebnog interesa, kao što su događaji u probavnom sustavu, živčanom sustavu, smanjen broj trombocita, uporaba izvan odobrenih indikacija.

Stoga, obzirom na raspoložive podatke u pogledu Dodatka II, Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije je smatralo da su promjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet opravdane.

Slijedeće Periodičko izvješće o neškodljivosti treba podnijeti u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

Slijedeće Periodičko izvješće o neškodljivosti mora obuhvatiti razdoblje od 20. listopada 2012. do 19. listopada 2013., te mora biti podneseno unutar 70 dana od datum zaključavanja baze podataka (DLP).

Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP) se slaže sa znanstvenim zaključcima koje je donijelo Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC).

Osnove za preporuku izmjene uvjeta Odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na osnovu znanstvenih zaključaka za lijek Zavesca Povjerenstvo za humane lijekove smatra da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže djelatnu tvar miglustat pozitivan uz predložene izmjene informacije o lijeku.

Povjerenstvo za humane lijekove preporučuje izmjenu uvjeta Odobrenja za stavljanje lijeka u promet.