

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zavesca 100 mg καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg miglustat.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό.

Καψάκια λευκού χρώματος, με την ένδειξη “OGT 918” τυπωμένη με μαύρο χρώμα πάνω στο πόμα και την ένδειξη “100” τυπωμένη με μαύρο χρώμα στο σώμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zavesca ενδείκνυται για την από στόματος θεραπεία ενήλικων ασθενών με ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας τύπου 1 νόσο του Gaucher. Το Zavesca μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο στη θεραπεία ασθενών για τους οποίους η θεραπεία υποκατάστασης ενζύμων δεν μπορεί να χορηγηθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Το Zavesca ενδείκνυται για τη θεραπεία των εκφυλιστικών νευρολογικών εκδηλώσεων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο Niemann-Pick τύπου C (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να καθοδηγείται από ιατρούς που είναι γνώστες της αντιμετώπισης της νόσου του Gaucher ή της νόσου Niemann-Pick τύπου C, αναλόγα με την περίπτωση.

#### Δοσολογία

##### Δοσολογία στην τύπου 1 νόσο του Gaucher

##### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τύπου 1 νόσο του Gaucher είναι 100 mg τρεις φορές ημερησίως.

Προσωρινή μείωση της δόσης σε 100 mg μία ή δύο φορές ημερησίως ενδέχεται να είναι απαραίτητη σε κάποιους ασθενείς λόγω διάρροιας.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η αποτελεσματικότητα του Zavesca σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0-17 ετών με τύπου 1 νόσο Gaucher δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

##### Δοσολογία στη νόσο Niemann-Pick τύπου C

##### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δοσολογία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νόσο Niemann-Pick τύπου C είναι 200 mg τρεις φορές ημερησίως.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η συνιστώμενη δοσολογία για τη θεραπεία εφήβων ασθενών (ηλικίας 12 ετών και άνω) με νόσο Niemann-Pick τύπου C είναι 200 mg τρεις φορές ημερησίως.

Η δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών πρέπει να προσαρμόζεται με βάση την επιφάνεια του σώματος όπως διευκρινίζεται παρακάτω:

Επιφάνεια σώματος (m <sup>2</sup> )	Συνιστώμενη δόση
> 1,25	200 mg τρεις φορές ημερησίως
> 0,88 – 1,25	200 mg δύο φορές ημερησίως
> 0,73 – 0,88	100 mg τρεις φορές ημερησίως
> 0,47 – 0,73	100 mg δύο φορές ημερησίως
≤ 0,47	100 mg μια φορά ημερησίως

Προσωρινή μείωση της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη σε κάποιους ασθενείς λόγω διάρροιας.

Το όφελος στον ασθενή από τη θεραπεία με Zavesca θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Zavesca σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 4 ετών με νόσο Niemann-Pick τύπου C.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του Zavesca για ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδεικνύουν αυξημένη συστηματική έκθεση στη miglustat σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με προσαρμοσμένη κάθαρση κρεατινίνης της τάξης του 50-70ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, η χορήγηση του Zavesca πρέπει να αρχίζει με δόση 100 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με τύπου 1 νόσο του Gaucher και με δόση 200 mg δύο φορές ημερησίως (προσαρμοσμένη με βάση την επιφάνεια σώματος σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών) σε ασθενείς με νόσο Niemann-Pick τύπου C.

Σε ασθενείς με προσαρμοσμένη κάθαρση κρεατινίνης της τάξης του 30-50ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, η χορήγηση του Zavesca πρέπει να αρχίζει με δόση 100 mg μία φορά ημερησίως στην τύπου 1 νόσο του Gaucher και με δόση 100 mg δύο φορές ημερησίως (προσαρμοσμένη με βάση την επιφάνεια σώματος σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών) σε ασθενείς με νόσο Niemann-Pick τύπου C. Δε συνιστάται η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Zavesca δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Zavesca μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο

6.1.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Τρόμος

Το 37% περίπου των ασθενών σε κλινικές δοκιμές με τύπου 1 νόσο του Gaucher, και το 58% των ασθενών σε μία κλινική δοκιμή για τη νόσο Niemann-Pick τύπου C ανέφερε τρόμο με τη θεραπεία. Στην τύπου 1 νόσο του Gaucher τα συμπτώματα αυτά τρόμου περιγράφηκαν ως ένας υπερβάλλον φυσιολογικός τρόμος των χεριών. Ο τρόμος συνήθως ξεκινούσε εντός του πρώτου μήνα και σε πολλές περιπτώσεις εξαλειφόταν κατά τη διάρκεια της θεραπείας μετά από 1 και 3 μήνες. Η μείωση της δόσης μπορεί να βελτιώσει τον τρόμο, συνήθως εντός ημερών, αλλά μερικές φορές μπορεί να απαιτείται διακοπή της θεραπείας.

##### Γαστρεντερικές διαταραχές

Παρατηρήθηκαν συμβάματα από το γαστρεντερικό, κυρίως διάρροια, σε περισσότερο από 80% των ασθενών, είτε κατά την έναρξη της θεραπείας είτε περιοδικά κατά τη διάρκεια αυτής (βλ. παράγραφο 4.8). Ο μηχανισμός είναι κατά πάσα πιθανότητα η αναστολή των εντερικών δισακχαριδασών, όπως η σουκράση-ισομαλάση, στη γαστρεντερική οδό, με αποτέλεσμα τη μειωμένη απορρόφηση των δισακχαριδασών μέσω της διατροφής. Στην κλινική πράξη, έχει παρατηρηθεί ότι συμβάματα από το γαστρεντερικό προκαλούμενα από τη miglustat ανταποκρίνονται στην εξατομικευμένη τροποποίηση της διατροφής (για παράδειγμα, μείωση της πρόσληψης σακχαρόζης, λακτόζης και άλλων υδατανθράκων), στη λήψη του Zavesca ανάμεσα στα γεύματα και/ή στα αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα όπως η λοπεραμίδη. Σε ορισμένους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητη η προσωρινή μείωση της δόσης. Οι ασθενείς με χρόνια διάρροια ή άλλα εμμένοντα συμβάματα από το γαστρεντερικό που δεν ανταποκρίνονται σε αυτές τις παρεμβάσεις, πρέπει να διερευνηθούν σύμφωνα με την κλινική πράξη. Το Zavesca δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικής γαστρεντερικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.

##### Επίδραση στη σπερματογένεση

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να συνεχίσουν τη χρήση αξιόπιστων μεθόδων αντισύλληψης ενώ λαμβάνουν το Zavesca. Μελέτες σε επίμυς έχουν δείξει ότι η miglustat έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις στη σπερματογένεση και στις παραμέτρους σπέρματος και μειώνει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3). Μέχρις ότου καταστούν διαθέσιμες περισσότερες πληροφορίες, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να σταματούν τη χρήση του Zavesca και να χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης για επιπλέον 3 μήνες, στην περίπτωση που υπάρχει επιθυμία για σύλληψη.

##### Ειδικοί πληθυσμοί

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, το Zavesca πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχει στενή σχέση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της κάθαρσης της miglustat και η έκθεση στη miglustat είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Προς το παρόν, υπάρχει ανεπαρκής κλινική εμπειρία στους ασθενείς αυτούς, για την παροχή συστάσεων δοσολογίας. Δε συνιστάται η χρήση του Zavesca σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

##### Τύπου 1 νόσος του Gaucher

Παρ' όλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί άμεσες συγκρίσεις με τη Θεραπεία Υποκατάστασης Ενζύμων (ΘΥΕ) σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία για την τύπου 1 νόσο του Gaucher, δεν υπάρχουν ενδείξεις υπεροχής του Zavesca όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια συγκριτικά με τη ΘΥΕ. Η ΘΥΕ είναι η τυπική θεραπεία ασθενών που πάσχουν από την τύπου 1 νόσο του Gaucher (βλ. παράγραφο 5.1). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Zavesca δεν έχουν αξιολογηθεί ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή νόσο του Gaucher.

Συνιστάται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων βιταμίνης B<sub>12</sub>, λόγω της υψηλής συχνότητας εμφάνισης ανεπάρκειας βιταμίνης B<sub>12</sub> σε ασθενείς με τύπου 1 νόσο του Gaucher.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς υπό θεραπεία με Zavesca, με ή χωρίς ταυτόχρονες παθήσεις, όπως για παράδειγμα ανεπάρκεια βιταμίνης B<sub>12</sub> και μονοκλωνική γαμμαπάθεια. Η περιφερική νευροπάθεια φαίνεται να είναι περισσότερο κοινή σε ασθενείς με τύπου 1 νόσο του Gaucher σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε αρχική και επαναληπτική νευρολογική αξιολόγηση.

Σε ασθενείς με τύπου 1 νόσο του Gaucher, συνιστάται παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Ελαφρές μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων χωρίς συσχέτιση με αιμορραγίες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με τύπου 1 νόσο του Gaucher που έκαναν εναλλαγή από ΘΥΕ σε Zavesca.

### Νόσος Niemann-Pick τύπου C

Το όφελος της θεραπείας με Zavesca για τις νευρολογικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με νόσο Niemann-Pick τύπου C πρέπει να αξιολογείται τακτικά, π.χ. κάθε 6 μήνες. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να επαναξιολογείται μετά από τουλάχιστον 1 χρόνο θεραπεία με Zavesca.

Ελαφρές μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων χωρίς συσχέτιση με αιμορραγίες παρατηρήθηκαν σε μερικούς ασθενείς με νόσο Niemann-Pick τύπου C που έλαβαν θεραπεία με Zavesca. Στους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στην κλινική δοκιμή, το 40%-50% των ασθενών είχαν αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο κατά την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται ο έλεγχος του αριθμού των αιμοπεταλίων σε αυτούς τους ασθενείς.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχει αναφερθεί μειωμένη ανάπτυξη σε μερικούς παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο Niemann-Pick τύπου C, κατά την πρώιμη φάση της θεραπείας με miglustat, κατά την οποία η αρχική μείωση της λήψης βάρους μπορεί να συνοδεύεται ή να ακολουθείται από μειωμένη αύξηση του ύψους. Η ανάπτυξη θα πρέπει να παρακολουθείται σε παιδιατρικούς ασθενείς και εφήβους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zavesca. Ο λόγος οφέλους/κινδύνου θα πρέπει να επανεκτιμάται για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά για τη συνέχιση της θεραπείας.

### Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση του Zavesca και η υποκατάσταση ενζύμων με ιμιγλουκεράση σε ασθενείς με τύπου 1 νόσο του Gaucher ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στη miglustat (σε μια μικρή μελέτη παράλληλων ομάδων, παρατηρήθηκαν κατά προσέγγιση μειώσεις 22% στη C<sub>max</sub> και 14% στη AUC). Η μελέτη αυτή υποδείκνυε επίσης ότι το Zavesca δεν έχει καμία επίπτωση ή έχει περιορισμένη επίπτωση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ιμιγλουκεράσης.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της miglustat σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένης της δυστοκίας (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η miglustat διαπερνά τον πλακούντα και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η miglustat εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το Zavesca δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

## Γονιμότητα

Μελέτες σε επίμυς έχουν δείξει ότι η miglustat έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις στις παραμέτρους σπέρματος (κινητικότητα και μορφολογία) μειώνοντας τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3). Μέχρις ότου καταστούν διαθέσιμες περισσότερες πληροφορίες, συνιστάται στους άνδρες ασθενείς να σταματούν τη χρήση του Zavesca και να χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης για επιπλέον 3 μήνες, στην περίπτωση που υπάρχει επιθυμία για σύλληψη.

Μέτρα αντισύλληψης πρέπει να χρησιμοποιούνται από γυναίκες με προοπτική τεκνοποίησης. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να συνεχίσουν τη χρήση αξιόπιστων μεθόδων αντισύλληψης κατά τη λήψη του Zavesca (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Zavesca έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών. Η ζάλη έχει αναφερθεί ως συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση και οι ασθενείς που πάσχουν από ζάλη δεν πρέπει να οδηγούν ή να χρησιμοποιούν μηχανές.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται σε κλινικές μελέτες του Zavesca είναι διάρροια, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους και τρεμουλιασμοί (βλ. παράγραφο 4.4). Η πιο συνηθισμένη σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση που έχει αναφερθεί κατά τη θεραπεία με Zavesca σε κλινικές μελέτες είναι η περιφερική νευροπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε 11 κλινικές δοκιμές είχε χορηγηθεί Zavesca σε 247 ασθενείς, με διαφορετικές ενδείξεις, σε δόσεις από 50-200 mg για μέση διάρκεια θεραπείας 2,1 έτη. Από αυτούς τους ασθενείς, οι 132 είχαν νόσο του Gaucher τύπου 1 και 40 είχαν νόσο Niemann-Pick τύπου C. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες σοβαρότητας και εμφανίσθηκαν με παρόμοια συχνότητα εντός των ενδείξεων και των δόσεων που δοκιμάστηκαν.

#### Πίνακας καταλόγου ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες, από κλινικές μελέτες και αυθόρμητη αναφορά που εμφανίσθηκαν σε >1% των ασθενών, παρατίθενται στον κατωτέρω πίνακα, ταξινομημένες κατά κατηγορία συστήματος οργάνων και συχνότητα (πολύ συχνές:  $\geq 1/10$ , συχνές:  $\geq 1/100 < 1/10$ , όχι συχνές:  $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ , σπάνιες:  $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ , πολύ σπάνιες:  $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές Θρομβοπενία

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές Απώλεια σωματικού βάρους, μειωμένη όρεξη

#### Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές Κατάθλιψη, αϋπνία, μειωμένη γεννητήσια ορμή

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές Τρόμος

Συχνές Περιφερική νευροπάθεια, αταξία, αμνησία, παραισθησία, υπαισθησία, κεφαλαλγία, ζάλη

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ συχνές	Διάρροια, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος
Συχνές	Ναυτία, έμετος, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα
<u>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</u>	
Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία
<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>	
Συχνές	Κόπωση, εξασθένιση, ρίγη και αίσθημα αδιαθεσίας
<u>Έρευνες</u>	
Συχνές	Δοκιμασίες αγωγιμότητας νεύρου μη φυσιολογικές,

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Στο 55% των ασθενών, αναφέρθηκε απώλεια σωματικού βάρους. Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης παρατηρήθηκε ανάμεσα στους 6 και στους 12 μήνες.

Το Zavesca έχει μελετηθεί σε ενδείξεις όπου συγκεκριμένα συμβάματα που αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως νευρολογικά και νευροψυχολογικά συμπτώματα/σημεία, γνωστική δυσλειτουργία και θρομβοκυτταροπενία μπορεί επίσης να οφειλόταν στην υποκείμενη κατάσταση.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

#### Συμπτώματα

Δεν έχουν εξακριβωθεί οξέα συμπτώματα υπερδοσολογίας. Το Zavesca έχει χορηγηθεί σε δόσεις ως και 3000 mg/ημέρα έως και έξι μήνες σε HIV-θετικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Στα ανεπιθύμητα συμβάματα που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνονταν η κοκκιοκυτταροπενία, η ζάλη και η παραισθησία. Επίσης, έχουν παρατηρηθεί λευκοπενία και ουδετεροπενία σε παρόμοια ομάδα ασθενών που ελάμβαναν 800 mg/ημέρα ή υψηλότερη δόση.

#### Διαχείριση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται γενική ιατρική φροντίδα.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Άλλα φάρμακα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, Κωδικός ATC: A16AX06

#### Τύπου 1 νόσος του Gaucher

Η νόσος του Gaucher είναι μια κληρονομική μεταβολική διαταραχή προκαλούμενη από μια ανικανότητα διάσπασης του γλυκοσυλιοκεραμιδίου με αποτέλεσμα την αποθήκευση, αυτού του υλικού, στα λυσοσώματα και την πρόκληση εκτεταμένης παθολογίας. Η miglustat είναι ένας αναστολέας της συνθάσης του γλυκοσυλιοκεραμιδίου, του ενζύμου που ευθύνεται για το πρώτο στάδιο σύνθεσης των περισσοτέρων γλυκολιπιδίων. *In vitro* η συνθετάση του γλυκοσυλιοκεραμιδίου αναστέλλεται από τη miglustat με συγκέντρωση ημίσειας ανασταλτικής ισχύος (IC<sub>50</sub>) 20-37 μΜ.

Επιπροσθέτως, έχει αποδειχθεί πειραματικά *in vitro* ανασταλτική δράση κατά της μη λυσοσωμικής γλυκοσυλιοκεραμιδάσης. Η ανασταλτική δράση στη συνθετάση του γλυκοσυλιοκεραμιδίου αποτελεί το αιτιολογικό της θεραπείας μείωσης υποστρώματος στη νόσο του Gaucher.

Η πιλοτική δοκιμή του Zavesca πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που δεν μπορούσαν ή δεν ήθελαν να λάβουν θεραπεία ΘΥΕ. Στους λόγους μη λήψης της ΘΥΕ περιλαμβάνονταν το συνολικό βάρος της διαδικασίας για τις ενδοφλέβιες εγχύσεις και η δυσκολία φλεβικής πρόσβασης. Σε αυτήν τη μη συγκριτική 12-μηνιαία μελέτη, συμμετείχαν είκοσι οκτώ ασθενείς με τύπου 1 νόσο του Gaucher ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας, εκ των οποίων οι 22 ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Στους 12 μήνες, υπήρξε μέση μείωση του όγκου του ήπατος κατά 12,1% και μέση μείωση του όγκου του σπληνός κατά 19,0%. Παρατηρήθηκε μία μέση αύξηση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης κατά 0,26 g/dl και μία μέση αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά  $8,29 \times 10^9/l$ . Στη συνέχεια, δεκαοκτώ από τους ασθενείς αυτούς συνέχισαν να λαμβάνουν το Zavesca στα πλαίσια ενός προαιρετικού πρωτοκόλλου παρατεταμένης θεραπείας. Αξιολογήθηκε το κλινικό όφελος στους 24 και στους 36 μήνες σε 13 ασθενείς. Μετά από 3 έτη συνεχούς θεραπείας με Zavesca, η μέση μείωση του όγκου του ήπατος και του σπληνός ήταν 17,5% και 29,6% αντίστοιχα. Η μέση αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων ήταν  $22,2 \times 10^9/l$  και η μέση αύξηση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης ήταν 0,95g/dl.

Σε μια δεύτερη ανοικτή, ελεγχόμενη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 36 ασθενείς που είχαν λάβει ΘΥΕ επί 2 έτη τουλάχιστον, σε τρεις ομάδες θεραπείας: συνέχιση με ιμιγλουκεράση, ιμιγλουκεράση σε συνδυασμό με Zavesca ή μετάταξη στο Zavesca. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε σε διάρκεια 6 – μηνιαίας περιόδου τυχαιοποιημένης σύγκρισης ακολουθούμενης από 18- μηνιαία παράταση, όπου όλοι οι ασθενείς έλαβαν Zavesca ως μονοθεραπεία. Στους 6 πρώτους μήνες στους ασθενείς που μετατάχθηκαν στο Zavesca, ο όγκος του ήπατος και του σπληνός και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης παρέμειναν αμετάβλητα. Σε μερικούς ασθενείς υπήρξαν μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων και αυξήσεις της δραστηριότητας της χιτοτριουσιδάσης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η μονοθεραπεία με Zavesca ενδέχεται να μην διατηρεί τον ίδιο έλεγχο της εξέλιξης της νόσου σε όλους τους ασθενείς. 29 ασθενείς συνέχισαν στην περίοδο παράτασης. Σε σύγκριση με τις μετρήσεις στους 6 μήνες, ο έλεγχος της ασθένειας ήταν αμετάβλητος έπειτα από 18 και 24 μήνες μονοθεραπείας με Zavesca (20 και 6 ασθενείς, αντίστοιχα). Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε ταχεία επιδείνωση της τύπου I νόσου του Gaucher έπειτα από τη μετάταξη σε μονοθεραπεία με Zavesca.

Στις ανωτέρω δύο μελέτες, χορηγήθηκε συνολική δόση 300 mg Zavesca ημερησίως σε τρεις επιμέρους δόσεις. Διεξήχθη μια πρόσθετη μελέτη μονοθεραπείας σε 18 ασθενείς με συνολική δόση ίση με 150 mg ημερησίως και τα αποτελέσματα δείχνουν μειωμένη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με μία συνολική δόση των 300 mg ημερησίως.

Σε μία ανοικτής ετικέτας, μη συγκριτική 2ετή μελέτη συμμετείχαν 42 ασθενείς με τύπου 1 νόσο του Gaucher, οι οποίοι είχαν λάβει ΘΥΕ επί 3 έτη τουλάχιστον και ικανοποιούσαν τα κριτήρια σταθερής νόσου για 2 έτη τουλάχιστον. Οι ασθενείς είχαν μεταταχθεί σε μονοθεραπεία με miglustat 100 mg τρεις φορές ημερησίως. Ο όγκος του ήπατος (κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας) παρέμεινε αμετάβλητος από την έναρξη μέχρι τη λήξη της θεραπείας. Έξι ασθενείς διέκοψαν πρόωρα τη θεραπεία με miglustat για λόγους πιθανής επιδείνωσης της νόσου, όπως ορίζεται στη μελέτη. Δεκατρείς ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητου συμβάματος. Μικρή μέση μείωση της αιμοσφαιρίνης [ $-0,95$  g/dL (95% CI:  $-1,38, -0,53$ )] και του αριθμού των αιμοπεταλίων [ $-44,1 \times 10^9/L$  (95% CI:  $-57,6, -30,7$ )] παρατηρήθηκε ανάμεσα στην έναρξη και τη λήξη της θεραπείας. Είκοσι ένας ασθενείς ολοκλήρωσαν την 24-μηνιαία θεραπεία με miglustat. Από αυτούς τους ασθενείς, οι 18 βρισκόνταν κατά την έναρξη εντός των καθιερωμένων θεραπευτικών στόχων ως προς τον όγκο του ήπατος και του σπληνός και τον αριθμό των αιμοπεταλίων, ενώ 16 ασθενείς παρέμειναν εντός όλων αυτών των θεραπευτικών στόχων κατά το Μήνα 24.

Εκδηλώσεις της τύπου I νόσου του Gaucher στα οστά αξιολογήθηκαν σε 3 ανοικτές κλινικές μελέτες σε ασθενείς υπό θεραπεία με miglustat 100 mg τρεις φορές ημερησίως για διάστημα έως 2 χρόνια (n= 72). Από την αθροιστική ανάλυση μη ελεγχόμενων δεδομένων, οι τιμές z-score της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στη διάφυση μηριαίου αυξήθηκαν περισσότερο από 0,1 μονάδες από την αρχική τιμή σε 27 (57%) και 28 (65%) των ασθενών με διαμήκεις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας. Δεν υπήρξαν περιστατικά οστικής κρίσης,



οστεονέκρωσης ή κατάγματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### Νόσος Niemann-Pick τύπου C

Η νόσος Niemann-Pick τύπου C είναι μία πολύ σπάνια, σταθερά εξελισσόμενη και τελικά θανατηφόρα νευροεκφυλιστική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από διαταραγμένο ενδοκυττάριο μεταβολισμό των λιπιδίων. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις θεωρούνται δευτερεύουσες της μη-φυσιολογικής συσσώρευσης γλυκοσφιγγολιπιδίων στους νευρώνες και στα νευρογλοιακά κύτταρα.

Τα δεδομένα που τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Zavesca στη νόσο Niemann-Pick τύπου C προέκυψαν από μια προοπτική κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης και από μια αναδρομική επισκόπηση. Η κλινική μελέτη συμπεριέλαβε 29 ενήλικες και νεαρούς ασθενείς σε μια 12μηνιαία ελεγχόμενη περίοδο, ακολουθούμενη από παράταση θεραπείας με συνολική διάρκεια κατά μέσο όρο 3,9 έτη και έως 5,6 έτη. Επιπροσθέτως 12 παιδιατρικοί ασθενείς εντάχθηκαν σε μια μη-ελεγχόμενη υπο-μελέτη με συνολική διάρκεια κατά μέσο όρο 3,1 έτη και έως 4,4 έτη. Μεταξύ των 41 ασθενών που εντάχθηκαν στην μελέτη, οι 14 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Zavesca για περισσότερα από 3 χρόνια. Η επισκόπηση περιελάμβανε περιστατικά 66 ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία με Zavesca εκτός κλινικής δοκιμής για μέση διάρκεια 1,5 έτη. Και οι δύο ομάδες δεδομένων περιελάμβαναν παιδιατρικούς, εφήβους και ενήλικες ασθενείς με ένα εύρος ηλικιών από 1 έως 43 έτη. Η συνήθης δόση του Zavesca για τους ενήλικες ασθενείς ήταν 200 mg τρεις φορές ημερησίως και προσαρμόστηκε με βάση την επιφάνεια σώματος στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Συνολικά τα δεδομένα έδειξαν ότι η θεραπεία με Zavesca μπορεί να μειώσει την πρόοδο των κλινικά σημαντικών νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με νόσο Niemann-Pick τύπου C.

Το όφελος της θεραπείας με Zavesca για τις νευρολογικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με νόσο Niemann-Pick τύπου C πρέπει να αξιολογείται τακτικά, π.χ. κάθε 6 μήνες. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεκτιμάται μετά από τουλάχιστον 1 έτος θεραπείας με Zavesca, (βλ.παράγραφο 4.4).

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της miglustat αξιολογήθηκαν σε υγιή άτομα, σε μικρό αριθμό ασθενών με τύπου 1 νόσο του Gaucher, νόσο Fabry, ασθενείς μολυσμένους με HIV, και σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά με νόσο Niemann-Pick τύπου C ή νόσο του Gaucher τύπου 3.

Η κινητική της miglustat παρουσιάζεται γραμμική ως προς τη δόση και μη χρονοεξαρτώμενη. Στα υγιή άτομα η miglustat απορροφάται ταχέως. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2 ώρες περίπου μετά από τη δόση. Δεν έχει καθοριστεί η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα. Η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής μειώνει το ποσοστό απορρόφησης (το  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 36% και το  $t_{max}$  καθυστέρησε κατά 2 ώρες), αλλά δεν έχει στατιστικώς σημαντικές επιδράσεις στο βαθμό απορρόφησης της miglustat (η AUC μειώθηκε κατά 14%).

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της miglustat είναι 83 l. Η miglustat δε δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η miglustat απομακρύνεται κυρίως με νεφρική απέκκριση, με το από τα ούρα ανακτώμενο αναλλοίωτο φαρμάκου να αποτελεί το 70-80% της δόσης. Η φαινόμενη από στόματος κάθαρση (CL/F) είναι  $230 \pm 39$  ml/λεπτό. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 6-7 ώρες.

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 100 mg  $^{14}C$ -miglustat σε υγιείς εθελοντές, 83% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και 12% στα κόπρανα. Αρκετοί μεταβολίτες εντοπίστηκαν στα ούρα και τα κόπρανα. Ο ευρισκόμενος σε μεγαλύτερη ποσότητα μεταβολίτης στα ούρα ήταν το γλυκουρονίδιο της miglustat που αποτελεί το 5% της δόσης. Ο τελικός χρόνος ημιζωής της ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν 150 h υποδηλώνοντας την παρουσία ενός ή περισσότερων μεταβολιτών με πολύ μεγάλο χρόνο ημιζωής. Ο μεταβολίτης στο οποίο αποδίδεται αυτό δεν έχει προσδιοριστεί, όμως αυτός μπορεί να συσσωρεύεται και να φτάνει σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν αυτές της σταθεροποιημένης κατάστασης της miglustat.

Η φαρμακοκινητική της miglustat ήταν παρόμοια σε ενήλικες ασθενείς με νόσο του Gaucher τύπου I

και σε ασθενείς με νόσο Niemann-Pick τύπου C όταν συγκρίθηκε με αυτή των υγιών ατόμων.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Φαρμακοκινητικά δεδομένα ελήφθησαν από παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Gaucher τύπου 3 ηλικίας 3 με 15 ετών, και από ασθενείς με νόσο Niemann-Pick τύπου C ηλικίας 5-16 ετών. Δοσολογία σε παιδιά 200 mg τρεις φορές ημερησίως προσαρμοσμένη με βάση την επιφάνεια σώματος επέφερε τιμές  $C_{max}$  και  $AUC_c$  που ήταν περίπου διπλάσιες αυτών που επιτεύχθηκαν μετά από 100 mg τρεις φορές ημερησίως σε ασθενείς με τύπου I νόσο του Gaucher, γεγονός που συμφωνεί με την γραμμική ως προς τη δόση φαρμακοκινητική της miglustat. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η συγκέντρωση της miglustat στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 6 ασθενών με νόσο του Gaucher τύπου 3 ήταν 31,4-67,2% της συγκέντρωσης του πλάσματος.

Περιορισμένα δεδομένα, σε ασθενείς με τη νόσο του Fabry και με διαταραχή νεφρικής λειτουργίας έδειξαν ότι η  $CL/F$  μειώνεται με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Ενώ ο αριθμός των ατόμων με νεφρική δυσλειτουργία ήπιας και μέτριας σοβαρότητας ήταν πολύ μικρός, τα δεδομένα υποδεικνύουν μία κατά προσέγγιση μείωση του  $CL/F$  της τάξης του 40% και του 60% αντίστοιχα, στην ήπια και μέτριας σοβαρότητας νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δεδομένα στη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία περιορίζονται σε δύο ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 18 – 29 ml/min και δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα κάτω από αυτό το εύρος. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν μία μείωση της  $CL/F$  κατά 70% τουλάχιστον σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Με βάση το εύρος των διαθέσιμων δεδομένων, δε σημειώθηκε καμία σημαντική σχέση ή τάση μεταξύ των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της miglustat και των δημογραφικών μεταβλητών (ηλικία, δείκτης σωματικής μάζας, γένος ή φυλή).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ή στους ηλικιωμένους (> 70 ετών).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι κύριες επιδράσεις, κοινές σε όλα τα είδη, ήταν απώλεια σωματικού βάρους και διάρροια και, σε υψηλότερες δόσεις, βλάβες του γαστρεντερικού βλεννογόνου (διαβρώσεις και εξέλκωση). Επιπλέον επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ζώα σε δόσεις που οδηγούν σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια ή μετρίως υψηλότερα από το κλινικό επίπεδο έκθεσης, ήταν οι εξής: αλλαγές στα λεμφοειδή όργανα όλων των ειδών που εξετάστηκαν, αλλαγές στις τρανσαμινάσες, σχηματισμός κενοτοπίων στο θυρεοειδή και το πάγκρεας, καταρράκτης, νεφροπάθεια και διαταραχές του μυοκαρδίου στους επίμυς. Τα ευρήματα αυτά θεωρήθηκαν δευτερογενή της ατονίας.

Η χορήγηση της miglustat σε άρρηνες και θήλειες επίμυς Sprague-Dawley μέσω από στόματος σίτισης δια καθετήρα για 2 χρόνια σε επίπεδα δόσης 30, 60 και 180 mg/kg /ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερπλασίας των διάμεσων κυττάρων των όρχεων (κύτταρα Leydig) και αδενωμάτων στους άρρηνες επίμυς σε όλα τα επίπεδα δόσεων. Στη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους, η συστηματική έκθεση στη χαμηλότερη δόση ήταν χαμηλότερη ή συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε στους ανθρώπους (βάσει της  $AUC_{0-\infty}$ ). Ο ουδός δράσης (No Observed Effect Level, NOEL) δεν τεκμηριώθηκε και η δράση δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη. Δεν υπήρχε αύξηση σχετιζόμενη με το φάρμακο στη συχνότητα εμφάνισης όγκου στους άρρηνες ή θήλειες επίμυς σε οποιοδήποτε άλλο όργανο. Μηχανιστικές μελέτες αποκάλυψαν έναν μηχανισμό ειδικό για τους επίμυς, ο οποίος θεωρείται ότι έχει μικρή σημασία για τους ανθρώπους.

Η χορήγηση της miglustat σε άρρηνες και θήλειες μυσ CD1 μέσω από στόματος σίτισης δια καθετήρα σε επίπεδα δόσης 210, 420 και 840/500 mg/kg /ημέρα (μείωση της δόσης μετά από μισό χρόνο) για 2 χρόνια είχε ως αποτέλεσμα μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης φλεγμονωδών και υπερπλαστικών βλαβών στο παχύ έντερο και των δύο φύλων. Βάσει των mg/kg/ημέρα και των διορθώσεων ως προς τις διαφορές της δια των κοπράνων απέκκρισης, οι δόσεις αντιστοιχούσαν σε 8, 16 και 33/19 φορές την υψηλότερη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους (200 mg τρεις φορές ημερησίως). Περιστασιακά παρατηρήθηκαν καρκινώματα στο παχύ έντερο σε όλες τις δόσεις με μια στατιστικά σημαντική

αύξηση στην ομάδα υψηλής δόσης. Η σημασία αυτών των ευρημάτων σε ανθρώπους δεν μπορεί να αποκλειστεί. Δεν υπήρχε καμία αύξηση σχετιζόμενη με το φάρμακο στη συχνότητα εμφάνισης όγκου σε οποιοδήποτε άλλο όργανο.

Η miglustat δεν έδειξε οποιοδήποτε ενδεχόμενο μεταλλαξιογόνων ή κλαστογόνων δράσεων στη βασική συστοιχία δοκιμασιών γονιδιοτοξικότητας.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυς έδειξαν επιδράσεις στο σπερματογόνο

επιθήλιο των όρχεων. Άλλες μελέτες αποκάλυψαν μεταβολές στις παραμέτρους σπέρματος (κινητικότητα και μορφολογία) που συμφωνούσαν με μία παρατηρηθείσα μείωση της γονιμότητας. Αυτές οι επιδράσεις συνέβησαν σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα των ασθενών, αλλά έδειξαν αναστρεψιμότητα. Η miglustat είχε επίπτωση στην επιβίωση του εμβρύου στους επίμυς και τους κονίκλους, αναφέρθηκε δυστοκία, αυξήθηκαν οι μετεμφυτευτικές απώλειες και παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα αγγειακών ανωμαλιών στους κονίκλους. Αυτές οι επιδράσεις ενδέχεται να σχετίζονται κατά ένα μέρος με την τοξικότητα των μητέρων.

Σε μελέτη διάρκειας 1 έτους, παρατηρήθηκαν αλλαγές στη γαλουχία σε θηλυκούς επίμυς. Ο μηχανισμός της επίδρασης αυτής είναι άγνωστος.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενα καψακίου

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο,  
Ποβιδόνη (K30),  
Μαγνήσιο στεατικό.

#### Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη,  
Διοξειδίο του τιτανίου (E171).

#### Μελάνη εκτύπωσης

Σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172)  
Κόμμεα λάκκας.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Καρτέλες blister ACLAR/ALU, διαθέσιμες σε κουτί των 4 καρτελών blister, όπου κάθε καρτέλα blister περιέχει 21 καψάκια, παρέχοντας συνολικά 84 καψάκια.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση απόρριψης.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/02/238/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Νοεμβρίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Δεκεμβρίου 2012

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή  
(βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.)

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zavesca 100 mg καψάκια

Miglustat

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg miglustat

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Καψάκιο, σκληρό

84 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/02/238/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Zavesca

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zavesca 100 mg καψάκια

Miglustat

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag Int

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Zavesca 100 mg καψάκια Miglustat

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zavesca και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Zavesca
3. Πώς να πάρετε το Zavesca
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Zavesca
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Zavesca και ποια είναι η χρήση του

Το Zavesca περιέχει τη δραστική ουσία miglustat η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που επηρεάζουν τον μεταβολισμό. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία δύο παθήσεων:

- **Το Zavesca χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας της τύπου 1 νόσου του Gaucher σε ενήλικες.**

Στη τύπου 1 νόσο του Gaucher, μια ουσία που λέγεται γλυκοσυλιοκεραμίδιο δεν απομακρύνεται από τον οργανισμό σας. Θα ξεκινήσει να συσσωρεύεται σε ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού. Αποτέλεσμα αυτού μπορεί να είναι η διόγκωση του ήπατος και του σπληνός, οι μεταβολές στο αίμα και η νόσος των οστών.

Η συνήθης θεραπεία της τύπου 1 νόσου του Gaucher είναι η θεραπεία υποκατάστασης ενζύμων. Το Zavesca χρησιμοποιείται μόνον όταν η θεραπεία υποκατάστασης ενζύμων δεν ενδείκνυται.

- **Το Zavesca χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία των εκφυλιστικών νευρολογικών συμπτωμάτων της νόσου Niemann-Pick τύπου C σε ενήλικες και σε παιδιά.**

Εάν έχετε νόσο Niemann-Pick τύπου C, λιπίδια όπως τα γλυκοσφιγγολιπίδια συσσωρεύονται στα κύτταρα του εγκεφάλου σας. Αυτό μπορεί να επιφέρει διαταραχές στις νευρολογικές λειτουργίες, όπως αργή κίνηση των οφθαλμών, ισορροπία, κατάποση και μνήμη, καθώς και σπασμούς.

Το Zavesca δρα αναστέλλοντας το ένζυμο 'σύνθεση του γλυκοσυλιοκεραμιδίου' που είναι υπεύθυνο για το πρώτο στάδιο της σύνθεσης των περισσότερων γλυκοσφιγγολιπιδίων.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Zavesca

##### Μην πάρετε το Zavesca

- σε περίπτωση αλλεργίας στη miglustat ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

## **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Zavesca

- εάν πάσχετε από νεφρική νόσο
- εάν πάσχετε από ηπατική νόσο

Ο γιατρός σας θα εκτελέσει τους παρακάτω ελέγχους πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zavesca:

- εξέταση των νεύρων στα άνω και κάτω άκρα σας
- μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης B<sub>12</sub>.
- παρακολούθηση της ανάπτυξης, εάν είστε παιδί ή έφηβος με νόσο Niemann-Pick τύπου C
- παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων

Η αιτιολογία αυτών των ελέγχων είναι ότι κάποιοι ασθενείς έχουν παρουσιάσει συμπτώματα «μυρμηγκιάσματος» ή μουδιάσματος στα χέρια και στα πόδια, ή μια μείωση του σωματικού βάρους ενώ έπαιρναν το Zavesca. Οι έλεγχοι θα βοηθήσουν το γιατρό σας να αποφασίσει κατά πόσον τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στην ασθένεια σας ή σε άλλες υπάρχουσες παθήσεις, ή οφείλονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες του Zavesca (για περισσότερες λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 4).

Εάν έχετε διάρροια, ο γιατρός σας ίσως σας ζητήσει να αλλάξετε τη διατροφή σας για να μειωθεί η πρόσληψή σας σε λακτόζη και υδατάνθρακες, όπως η σακχαρόζη (ζάχαρη από ζαχαροκάλαμο) ή να μην πάρετε το Zavesca μαζί με τροφή, ή να μειώσετε προσωρινά τη δόση σας. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο γιατρός μπορεί να συνταγογραφήσει αντιδιαρροϊκά φάρμακα όπως η λοπεραμίδη. Εάν η διάρροιά σας δεν ανταποκριθεί σε αυτά τα μέτρα, ή αν έχετε οποιαδήποτε άλλη κοιλιακή ενόχληση, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Σε τέτοια περίπτωση, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διεξάγει περαιτέρω παρακλινικές εξετάσεις.

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και επί 3 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας με Zavesca.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών) με τύπου 1 νόσο του Gaucher επειδή δεν είναι γνωστό εάν είναι αποτελεσματικό σε αυτή τη νόσο.

## **Άλλα φάρμακα και Zavesca**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν ιμιγλουκεράση, τα οποία χρησιμοποιούνται ορισμένες φορές ταυτόχρονα με το Zavesca. Μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του Zavesca στον οργανισμό σας.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Δεν πρέπει να πάρετε το Zavesca εάν είστε έγκυος ή αν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει περισσότερες πληροφορίες. Όταν παίρνετε το Zavesca, πρέπει να λαμβάνετε αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης. Μην θηλάζετε για όσο διάστημα παίρνετε το Zavesca.

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους και για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με Zavesca.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Zavesca ενδέχεται να σας προκαλέσει ζάλη. Μην οδηγείτε ή μη χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανημάτων εάν αισθάνεστε ζάλη.

### **Το Zavesca περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να πάρετε το Zavesca**

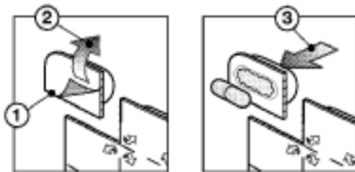
Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

- **Για τη τύπου 1 νόσο του Gaucher:** Για τους ενήλικες, η συνήθης δόση είναι ένα καψάκιο (100 mg) τρεις φορές την ημέρα (πρωί, μεσημέρι και βράδυ). Αυτό σημαίνει μία μέγιστη δόση τριών καψακίων (300 mg) ημερησίως.
- **Για τη νόσο Niemann-Pick τύπου C:** Για τους ενήλικες και τους εφήβους (άνω των 12 ετών), η συνήθης δόση είναι δύο καψάκια (200 mg) τρεις φορές την ημέρα (πρωί, μεσημέρι και βράδυ). Αυτό σημαίνει μία μέγιστη δόση έξι καψακίων (600 mg) ημερησίως.

Για παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών, ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση για τη νόσο Niemann-Pick τύπου C.

Εάν αντιμετωπίζετε προβλήματα με τους νεφρούς σας, μπορεί να λάβετε μικρότερη δόση έναρξης της θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας, π.χ. σε ένα καψάκιο (100 mg) μία ή δύο φορές την ημέρα, στην περίπτωση που υποφέρετε από διάρροια κατά τη λήψη του Zavesca (βλ. παράγραφο 4). Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο χρόνο θα διαρκέσει η θεραπεία σας.

#### **Για να αφαιρέσετε το καψάκιο:**



1. Διαχωρίστε στα διάτρητα σημεία
2. Τραβήξτε πίσω το χαρτί εκεί όπου υπάρχουν βέλη
3. Σπρώξτε το προϊόν μέσα από το λεπτό φύλλο

Μπορείτε να πάρετε το Zavesca με ή χωρίς τροφή. Θα πρέπει να καταπιείτε ολόκληρο το καψάκιο με ένα ποτήρι νερό.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zavesca από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα καψάκια από ό,τι σας έχει υποδειχθεί, συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας. Το Zavesca έχει χορηγηθεί σε κλινικές δοκιμές σε δόσεις δεκαπλάσιες της συνιστώμενης δόσης: αυτό προκάλεσε μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με εκείνες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zavesca**

Πάρτε το επόμενο καψάκιο στο συνήθη χρόνο. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zavesca**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Zavesca χωρίς να έχετε πρώτα συμβουλευτεί το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες:

**Μερικοί ασθενείς είχαν εκδηλώσει «μυρμηγκιασμα» ή μούδιασμα στα χέρια και τα πόδια (παρουσιάζεται συχνά).** Αυτά μπορεί να είναι σημεία περιφερικής νευροπάθειας, που οφείλονται σε ανεπιθύμητες ενέργειες του Zavesca ή μπορεί να οφείλονται σε υπάρχουσες παθήσεις. Ο γιατρός σας θα εκτελέσει μερικούς ελέγχους πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zavesca για να το αξιολογήσει (βλ. παράγραφο 2).

**Εάν όντως εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε να το αναφέρετε το συντομότερο δυνατό στο γιατρό σας.**

**Εάν εμφανίσετε ένα ελαφρύ τρεμούλιασμα, συνήθως τρεμούλιασμα στα χέρια, αναφέρετέ το στο γιατρό σας** το συντομότερο δυνατό. Το τρεμούλιασμα συχνά εξαφανίζεται, χωρίς να χρειαστεί να διακόψετε τη θεραπεία. Μερικές φορές ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας μειώσει τη δόση ή να διακόψει τη θεραπεία με Zavesca για να σταματήσει το τρεμούλιασμα.

**Πολύ συχνές:** (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι διάρροια, μετεωρισμός (αέρια), κοιλιακό (στομαχικό) άλγος, απώλεια βάρους και μειωμένη όρεξη.

**Εάν χάσετε λίγο σωματικό βάρος** κατά την έναρξη της θεραπείας με Zavesca, μην ανησυχείτε. Οι άνθρωποι συνήθως σταματούν να χάνουν βάρος κατά τη συνέχιση της θεραπείας με Zavesca.

**Συχνές:** (ενδέχεται να επηρεάζουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία («μυρμηγκιασμα» ή μούδιασμα), μη φυσιολογικό συντονισμό, υπαισθησία (μειωμένη αίσθηση αφής), δυσπεψία (καύσο), ναυτία, δυσκοιλιότητα και έμετο, φούσκωμα ή δυσφορία στην κοιλιά (στομάχι) και θρομβοπενία (μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων). Τα νευρολογικά συμπτώματα και η θρομβοπενία μπορεί να οφείλονται στην υποκείμενη κατάσταση.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μυϊκοί σπασμοί ή αδυναμία, κόπωση, ρίγη και αίσθημα αδιαθεσίας, κατάθλιψη, δυσκολίες στον ύπνο, κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής ξεχνάει εύκολα και μειωμένη γεννητική ορμή.

Στους περισσότερους ασθενείς παρουσιάζονται μία ή περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, συνήθως κατά την έναρξη της θεραπείας ή περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι περισσότερες περιπτώσεις, είναι ελαφράς μορφής και εξαφανίζονται αρκετά γρήγορα. Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλεί προβλήματα, συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Μπορεί να μειώσει τη δόση του Zavesca ή να συστήσει άλλα φάρμακα για να βοηθήσουν στον έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

**Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.** Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### 5. Πώς να φυλάσσεται το Zavesca



Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την "EXP". Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Zavesca**

**Η δραστική ουσία** είναι miglustat 100 mg.

#### **Τα άλλα συστατικά είναι:**

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο,  
Ποβιδόνη (K30),  
Μαγνήσιο στεατικό.

Ζελατίνη,  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171).

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)  
Κόμμεα λάκκας.

### **Εμφάνιση του Zavesca και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Zavesca είναι ένα καψάκιο των 100 mg, λευκού χρώματος, με την ένδειξη "OGT 918" τυπωμένη με μαύρο χρώμα πάνω στο πόμα και την ένδειξη "100" τυπωμένη με μαύρο χρώμα στο σώμα. Κουτί από 4 καρτέλες blister, καθεμιά από τις οποίες περιέχει 21 καψάκια παρέχοντας ένα σύνολο 84 καψακίων.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής:**

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

#### **Παρασκευαστής:**

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να

απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Nederland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Norge**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Österreich**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +43 1 610 300

**España**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**Polska**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +48 22 237 60 00

**France**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Portugal**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV  
Tel: +351 214 368 600

**Hrvatska**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International

**România**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International

NV  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International  
NV  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International  
NV  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International  
NV  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International  
NV  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International  
NV  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

NV  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International  
NV  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International  
NV  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International  
NV  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Actelion, a division of Janssen-Cilag International  
NV  
Tel: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις:**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.