

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zavesca 100 mg, Capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 100 mg di miglustat.

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsule bianche con la dicitura "OGT 918" stampata in nero sul tappo e il numero "100" stampato in nero sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zavesca è indicato per il trattamento orale della malattia di Gaucher di tipo 1 con sintomatologia da lieve a moderata. Zavesca può solo essere utilizzato per il trattamento di pazienti per i quali la terapia di sostituzione enzimatica non è appropriata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere condotta da medici esperti nella gestione della malattia di Gaucher.

Adulti

La dose iniziale raccomandata per il trattamento di pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 è di 100 mg tre volte al giorno.

Episodi diarroici hanno reso necessaria, in alcuni pazienti, la riduzione della dose a 100 mg una o due volte al giorno.

Zavesca può essere assunto a stomaco pieno o vuoto.

Bambini, adolescenti e anziani

Non si hanno dati relativi alla somministrazione di Zavesca a pazienti con età inferiore ai 18 anni e superiore ai 70. Se ne sconsiglia la somministrazione a bambini e adolescenti.

Compromissione renale

I dati farmacocinetici indicano una maggiore esposizione sistemica al miglustat nei pazienti con compromissione renale. In pazienti con clearance della creatinina regolata pari a 50-70 ml/min/1,73 m², la somministrazione di Zavesca deve iniziare con una dose di 100 mg due volte al giorno. In pazienti con clearance della creatinina regolata pari a 30-50 ml/min/1,73 m², la somministrazione deve iniziare con una dose di una capsula da 100 mg al giorno. Se ne sconsiglia la somministrazione a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Zavesca non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Sebbene non siano stati compiuti confronti diretti con la ERT (terapia di sostituzione degli enzimi) nel trattamento di pazienti naive, sembra necessario un tempo maggiore per constatare gli effetti di Zavesca e non vi sono prove di vantaggi in termini di efficacia o di sicurezza rispetto alla ERT. La ERT rappresenta lo standard terapeutico dei pazienti che necessitano di trattamento per la malattia di Gaucher di tipo 1 (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia e la sicurezza di Zavesca non sono state valutate in pazienti affetti da una forma grave di malattia di Gaucher, caratterizzata da una concentrazione dell'emoglobina inferiore a 9 g/dl, conta piastrinica inferiore a $50 \times 10^9/l$ o malattia ossea attiva.

In fase di trattamento, circa il 30% dei pazienti ha riportato tremore o esacerbazione di un tremore esistente. Questi tremori sono stati descritti come tremore fisiologico eccessivo delle mani. Il tremore è iniziato solitamente entro il primo mese e, in molti casi, si è risolto nell'arco di 1-3 mesi nel corso del trattamento. La riduzione della dose può migliorare il tremore solitamente entro pochi giorni, ma talvolta può rivelarsi necessario interrompere il trattamento.

Si raccomanda il regolare monitoraggio della vitamina B₁₂ in ragione dell'elevata diffusione della carenza di vitamina B₁₂ nei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1.

Sono stati riportati casi di neuropatia periferica in pazienti trattati con Zavesca in presenza o in assenza di condizioni concomitanti, quali la carenza di vitamina B₁₂ e la gammopatia monoclonale. Tutti i pazienti devono essere sottoposti ad una valutazione neurologica di base e ripetuta. È necessario che i pazienti che mostrano sintomi quali torpore e formicolio siano sottoposti ad un'attenta rivalutazione del rapporto rischi-benefici, con possibile interruzione del trattamento.

Durante i trial clinici di Zavesca sulla malattia di Gaucher di tipo 1 sono stati registrati casi isolati di disfunzione cognitiva. In tutti i pazienti sottoposti a trattamento con Zavesca si raccomanda la valutazione di base e periodica delle funzioni cognitive.

Durante l'assunzione di Zavesca, è necessario che i pazienti di sesso maschile adottino affidabili metodi contraccettivi. Studi condotti sui ratti hanno dimostrato che il miglustat agisce negativamente sulla spermatogenesi, sui parametri spermatici e riduce la fertilità (vedere paragrafo 5.3). Fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni, si consiglia ai pazienti di sesso maschile di interrompere il trattamento con Zavesca e di adottare affidabili metodi contraccettivi per i 3 mesi successivi prima di tentare la procreazione.

A causa della scarsa disponibilità di informazioni su questo farmaco, utilizzare Zavesca con prudenza su pazienti con compromissione renale o epatica. Vi è uno stretto rapporto tra la funzione renale e la clearance del miglustat. L'esposizione del miglustat è notevolmente maggiore in pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Attualmente, l'esperienza clinica acquisita su questi pazienti non è sufficiente per fornire raccomandazioni in merito al dosaggio. Si sconsiglia la somministrazione del farmaco a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I pochi dati disponibili indicano che la somministrazione concomitante di Zavesca e Cerezyme può determinare una riduzione dell'esposizione al miglustat (in uno studio condotto su un ristretto gruppo parallelo è stata osservata una riduzione di circa il 22% nella C_{max} e una riduzione del 14% nell'AUC). Questo studio indica inoltre che Zavesca non ha alcun effetto o solo un effetto limitato sulla farmacocinetica del Cerezyme.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del miglustat in donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva, compresa la distocia (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Il miglustat attraversa la placenta. Non utilizzare Zavesca durante la gravidanza. Le donne in età fertile dovranno adottare opportune misure contraccettive.

Non è noto se il miglustat venga secreto nel latte materno. Si sconsiglia l'assunzione di Zavesca durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. È stata tuttavia riportata l'insorgenza di vertigini come evento avverso estremamente comune e i pazienti che soffrono di vertigini devono pertanto astenersi dal guidare veicoli o fare uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante sono elencati gli eventi avversi riportati nei trial clinici condotti su Zavesca in 82 pazienti, classificati per sistema corporeo e frequenza (Molto comune: >1/10, Comune >1/100, <1/10). La maggior parte degli eventi presentava un grado di gravità da lieve a moderato.

Disturbi del metabolismo e nutrizionali	
Molto comune	Perdita ponderale
Comune	Calo dell'appetito, incremento ponderale
Disturbi del sistema nervoso	
Molto comune	Tremore, vertigini, cefalea, crampi alle gambe
Comune	Parestesia, neuropatia periferica, disfunzione cognitiva
Disturbi alla vista	
Molto comune	Disturbi visivi
Disturbi gastrointestinali	
Molto comune	Diarrea, flatulenza, dolori addominali, nausea, costipazione, vomito
Comune	Dispepsia, distensione

In circa il 60% dei pazienti è stata osservata perdita ponderale. Il punto minimo si è verificato dopo 12 mesi con una perdita media del 6-7% del peso corporeo, con successiva tendenza ad un incremento verso il valore di base.

In oltre l'80% dei pazienti sono stati osservati eventi gastrointestinali all'inizio del trattamento o a fasi intermittenti durante lo stesso. Nella maggior parte dei casi, si tratta di episodi di lieve entità che si risolvono spontaneamente o in seguito a riduzione della dose. Il meccanismo di azione consiste probabilmente nell'inibizione dei disaccaridi all'interno del tratto gastrointestinale. La diarrea risponde al trattamento con loperamide.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati rilevati sintomi acuti di sovradosaggio. Durante trial clinici, Zavesca è stato somministrato a pazienti HIV positivi a dosi che hanno raggiunto i 3000 mg/giorno per un periodo massimo di sei mesi. Tra gli eventi avversi osservati rientravano: granulocitopenia, vertigini e parestesia. In un gruppo simile di pazienti, a cui venivano somministrate dosi di 800 mg/giorno di farmaco o superiori, sono state riscontrate leucopenia e neutropenia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti per il tubo digerente e il metabolismo.

Codice ATC: A16AX06

La malattia di Gaucher è un disturbo metabolico ereditario provocato dall'incapacità di degradare il glucosilceramide. Ciò porta ad un accumulo lisosomiale di questa sostanza e ad una patologia diffusa. Il miglustat è un inibitore dell'enzima sintasi glucosilceramide, l'enzima responsabile della prima fase della sistemi della maggior parte dei glicolipidi. Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che il miglustat è in grado di ridurre la sintesi del glucosilceramide. Questa azione inibitoria costituisce il razionale della terapia per la riduzione del substrato nella malattia di Gaucher.

Il principale trial relativo a Zavesca è stato condotto su pazienti incapaci o non disposti a sottoporsi alla ERT. Tra i motivi che hanno portato a non eseguire la ERT rientravano l'onere delle infusioni endovenose e le difficoltà di accesso venoso. In questo studio non comparativo della durata di 12 mesi sono stati arruolati 28 pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 da lieve a moderata, 22 dei quali lo hanno portato a termine. Alla conclusione dei 12 mesi previsti, sono state riscontrate una riduzione media del volume del fegato pari al 12,1% e una riduzione media del volume della milza pari al 19,0%. Sono inoltre stati osservati un incremento medio della concentrazione di emoglobina pari a 0,26 g/dl nonché un incremento medio della conta piastrinica pari a $8,29 \times 10^9/l$. Diciotto pazienti hanno poi continuato ad assumere Zavesca nell'ambito di un protocollo di trattamento esteso optional. In 13 pazienti sono stati valutati i benefici clinici a distanza di 24 e 36 mesi. Dopo 3 anni di trattamento continuo con Zavesca, le riduzioni medie del volume del fegato e della milza sono risultate rispettivamente pari al 17,5% e al 29,6%. Sono stati riscontrati un incremento medio del $22,2 \times 10^9/l$ nella conta piastrinica e un incremento medio di 0,95 g/dl nella concentrazione dell'emoglobina.

In un secondo studio controllato aperto 36 pazienti, che erano stati sottoposti per almeno 2 anni a trattamento con ERT, sono stati randomizzati in 3 gruppi di trattamento: un gruppo avrebbe continuato ad assumere Cerezyme, un altro avrebbe assunto Cerezyme in combinazione con Zavesca e l'ultimo sarebbe passato a Zavesca. Questo studio è proseguito per un periodo di 6 mesi. Nei pazienti che erano passati a Zavesca sono state riscontrate lievi riduzioni del volume del fegato e della milza. Tuttavia, in alcuni pazienti si sono presentate riduzioni della conta piastrinica e incrementi dell'attività della chitotriosidasi, che indicano che la monoterapia a base di Zavesca potrebbe non essere sufficiente per mantenere lo stesso controllo dell'attività della malattia in tutti i pazienti.

Nei 2 studi summenzionati è stata somministrata una dose giornaliera complessiva di Zavesca pari a 300 mg, suddivisa in 3 diverse somministrazioni. Su 18 pazienti è stato condotto un ulteriore studio di monoterapia, in cui è stata somministrata una dose giornaliera complessiva di 150 mg. Dai risultati ottenuti è emersa una minore efficacia rispetto ad una dose giornaliera complessiva di 300 mg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici del miglustat furono esaminati su un esiguo campione di pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1.

La cinetica del miglustat appare lineare rispetto alla dose e non dipendente dal tempo.

Il miglustat viene assorbito velocemente. Le concentrazioni massime nel plasma si raggiungono dopo circa 2 ore dalla somministrazione. Non è stata determinata la biodisponibilità assoluta. La somministrazione concomitante di cibo riduce il tasso di assorbimento (riduzione di C_{max} del 36% e ritardo di t_{max} di 2 ore), ma non presenta alcun effetto statisticamente significativo sul grado di assorbimento del miglustat (riduzione dell'AUC del 14%).

Il volume apparente di distribuzione è di 83 l. Il miglustat non si lega alle proteine del plasma. Da uno studio condotto con un profarmaco del miglustat è emerso che la principale via di escrezione è quella renale. La clearance orale apparente (CL/F) è di 230 ± 39 ml/min., mentre l'emivita media è di 6-7 ore.

Le scarse informazioni disponibili sui pazienti affetti dalla malattia di Fabry e con funzione renale compromessa hanno evidenziato che la CL/F diminuisce al diminuire della funzionalità renale. Sebbene il numero di soggetti con livelli di compromissione renale lievi e moderati sia stato esiguo, i dati indicano una diminuzione approssimativa nella CL/F del 40% e del 60%, rispettivamente in soggetti con compromissione renale lieve e moderata (vedere paragrafo 4.2). I dati relativi ad una compromissione renale grave sono limitati a 2 pazienti con clearance della creatinina compresa tra 18-29 ml/min e non possono essere estrapolati al di sotto di questo range. Questi dati indicano una diminuzione nella CL/F di almeno il 70% nei pazienti affetti da grave compromissione renale.

Nell'intera gamma di dati disponibili, non sono state riscontrate relazioni o tendenze significative tra i parametri farmacocinetici del miglustat e le variabili anagrafiche (età, indice di massa corporea, sesso o razza).

Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi a pazienti con compromissione epatica, bambini o adolescenti (<18 anni) o anziani (>70 anni).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I principali effetti riscontrati in tutte le specie sono stati perdita ponderale e diarrea e, a dosaggi più elevati, danni alla mucosa gastrointestinale (erosioni e ulcerazione). Inoltre, negli animali, a dosaggi che comportano livelli di esposizione lievemente superiori al livello di esposizione clinica sono stati riscontrati i seguenti effetti: cambiamenti a livello degli organi linfoidi in tutte le specie testate, variazioni delle transaminasi, vacuolizzazione della tiroide e del pancreas, cataratte, nefropatia e alterazioni miocardiche nei ratti. Questi risultati sono stati ritenuti conseguenti alla debilitazione.

Studi di tossicità ripetuta sui ratti hanno messo in evidenza effetti sull'epitelio seminifero dei testicoli. Altri studi hanno rilevato alterazioni dei parametri spermatici (motilità e morfologia) coerenti con una confermata riduzione della fertilità. Questi effetti si sono verificati a livelli di esposizione analoghi a quelli dei pazienti, ma sono risultati reversibili. Nei ratti e nei conigli il miglustat ha compromesso la sopravvivenza embrio-fetale, vi sono stati casi di distocia, sono aumentate le perdite post-inoculazione e nei conigli si è riscontrata una maggiore incidenza delle anomalie vascolari. Questi effetti possono essere in parte correlati a tossicità materna.

Nel corso di uno studio di un anno, nei ratti di sesso femminile sono state osservate alterazioni della lattazione. Il meccanismo che predispone a tale effetto è sconosciuto.

Il miglustat non ha mostrato di dare luogo ad effetti mutagenici o clastogenici nell'ambito della serie standard di test sulla genotossicità. Non sono stati condotti studi a lungo termine sul potenziale cancerogeno del farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una capsula contiene: sodio amido glicolato, povidone (K30), stearato di magnesio.
Rivestimento esterno della capsula: gelatina, acqua, biossido di titanio (E171).
Inchiostro di stampa: contenente ossido di ferro nero (E172), gomma lacca, lecitina di soia e antischiuma.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C o.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister a strisce ACLAR/ALU confezionati in una scatola da 4 blister a strisce, ciascuno contenente 21 capsule per un totale di 84 capsule.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione <e per lo smaltimento>

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/238/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

20 Novembre 2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DELLA SOSTANZA ATTIVA BIOLOGICA E
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**
- C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DELLA SOSTANZA ATTIVA BIOLOGICA E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore della sostanza attiva biologica

Lonza Ltd
Walliser Werke
Ch-3930 Visp
Svizzera

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pharmaceutical Development and Manufacturing Services Ltd
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT65 5UA
Regno Unito

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (cfr. Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, 4.2)

- **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve informare la Commissione Europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio completerà entro i tempi stabiliti il seguente programma di studi, i cui risultati formeranno la base del riesame annuale del rapporto rischio/beneficio.

Aspetti clinici:

1. Actelion si impegna a continuare il comprensivo Programma di Sorveglianza di Zavesca successivo all'Immissione in Commercio (PMSP) nell'Unione Europea (EU), con l'obiettivo di istruire i medici prescrittori sull'appropriato utilizzo di Zavesca e sollecitare attivamente le informazioni relative alla sicurezza nel maggior numero di pazienti possibile che ricevono Zavesca, per integrare i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).

Il PMSP, precedentemente sottoposto e concordato con il CHMP verrà implementato prima dell'immissione in commercio di Zavesca in ogni Stato Membro.

Il riassunto delle informazioni di sicurezza ottenute verrà fornito insieme al Riesame Annuale/PSUR che viene inoltrato nei tempi prestabiliti in seguito alla Decisione della Commissione per Zavesca.

2. Actelion garantirà che un protocollo teso ad arruolare pazienti continui per tutti i pazienti che al momento ricevono Zavesca negli studi clinici in corso nella malattia di Gaucher di tipo 1. Continue valutazioni di sicurezza ed efficacia saranno incluse così come ulteriori periodiche valutazioni neurologiche e neuropsicologiche. Questo studio è individuato come OGT 918-016.

Gli aggiornamenti sull'andamento verranno forniti insieme al Riesame Annuale/PSUR.

3. Actelion condurrà uno studio in aperto per fornire informazioni di sicurezza ed efficacia relative ai pazienti che passano dalla Terapia di Sostituzione Enzimatica (ERT) a Zavesca. Questo studio è individuato come OGT 918-011.

Actelion cercherà di ottenere un accordo sul protocollo emendato per lo studio OGT 918-011 (cfr. riferimento protocollo CPMP/SAWG/5650/03).

L'andamento e gli aggiornamenti sul reclutamento verranno forniti insieme al Riesame Annuale/PSUR.

La relazione conclusiva dello studio verrà fornita al CHMP non appena completata.

4. Actelion condurrà uno studio osservazionale sulla storia naturale della malattia in 100 pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 prendendo in considerazione la Consulenza Scientifica ottenuta nel Novembre 2003. Lo studio verrà condotto in accordo con il Gruppo di Studio Europeo per la malattia di Gaucher (EWGGD). L'obiettivo dello studio è accrescere le conoscenze sugli aspetti neurologici della malattia di Gaucher di tipo 1. Dati longitudinali saranno quindi raccolti su una coorte di pazienti per un periodo di 2 anni. Questo studio è individuato come OGT 918-018.

L'andamento e gli aggiornamenti sul reclutamento verranno forniti insieme al Riesame Annuale/PSUR.

La relazione conclusiva dello studio verrà fornita al CHMP non appena completata.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zavesca 100 mg, Capsule rigide
Miglustat

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula contiene 100 mg di miglustat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

84 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C o.

**10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL
MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE
MEDICINALE**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/238/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Leggere il foglio illustrativo allegato prima dell'uso.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Zavesca 100 mg, Capsule rigide
Miglustat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actelion Registration Ltd

3. DATA DI SCADENZA

Scad. MM/AAAA

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Zavesca e a che cosa serve.
2. Prima di prendere Zavesca.
3. Come prendere Zavesca.
4. Possibili effetti indesiderati.
5. Come conservare Zavesca.
6. Altre informazioni.

Zavesca 100 mg, Capsule rigide

Miglustat

- Il principio attivo è il miglustat da 100 mg.
- Gli eccipienti sono sodio amido glicolato, povidone (K30) e stearato di magnesio nella capsula; il rivestimento esterno della capsula contiene gelatina, acqua e biossido di titanio; l'inchiostro di stampa contiene gomma lacca, lecitina di soia, antischiuma DC 1510 e ossido di ferro nero.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

Produttore:

Pharmaceutical Development and Manufacturing Services Ltd
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT65 5UA
Regno Unito

1. CHE COS'È ZAVESCA E A CHE COSA SERVE

Zavesca è un medicinale in capsule bianche rigide da 100 mg con la dicitura "OGT 918" stampata in nero sul tappo e il numero "100" stampato in nero sul corpo.

Le capsule di Zavesca vengono utilizzate da pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1 da lieve a moderata. Nella malattia di Gaucher di tipo 1 vi è un accumulo di una sostanza chimica, denominata glucosilceramide, in alcune cellule del sistema immunitario. Questo accumulo può dare luogo ad un ingrossamento del fegato e della milza, ad alterazioni ematiche e a malattie ossee. Zavesca agisce riducendo il tasso di formazione del glucosilceramide.

Il trattamento abitualmente previsto per la malattia di Gaucher di tipo 1 è costituito dalla terapia di sostituzione degli enzimi. Zavesca viene utilizzato esclusivamente se un paziente viene ritenuto inidoneo al trattamento terapeutico di sostituzione degli enzimi.

Le capsule di Zavesca sono contenute in confezioni blister da 21 capsule. In ciascuna scatola vi sono 4 confezioni blister per un totale di 84 capsule.

2. PRIMA DI PRENDERE ZAVESCA

Non prenda Zavesca:

- in caso di ipersensibilità (allergia) al miglustat o ad uno degli eccipienti di Zavesca.

Faccia attenzione soprattutto:

- se è affetto da patologie renali;
- se è affetto da patologie epatiche;
- se è in stato di gravidanza o pensa di esserlo (vedere le informazioni riportate di seguito);
- se sta allattando (vedere le informazioni riportate di seguito).

Se si riconosce in una qualsiasi di queste condizioni, consulti il suo medico prima di assumere Zavesca.

Prima e durante il trattamento con Zavesca, il suo medico eseguirà i seguenti controlli:

- indagine destinata a verificare le condizioni dei suoi arti superiori e inferiori;
- test della memoria e della capacità di raziocinio;
- misurazione dei livelli di vitamina B₁₂.

Il motivo per cui vengono eseguiti questi test è il fatto che, durante l'assunzione di Zavesca, alcuni pazienti hanno accusato formicolio o torpore alle mani e ai piedi oppure problemi legati alla memoria o alla capacità di raziocinio. I test aiuteranno il medico a stabilire se tali effetti sono dovuti a condizioni esistenti o ad effetti indesiderati di Zavesca (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4).

I pazienti di sesso maschile dovranno adottare metodi contraccettivi durante il trattamento con Zavesca e per i 3 mesi successivi alla sua conclusione.

Zavesca è sconsigliato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Assunzione di Zavesca con cibi e bevande:

Zavesca può essere assunto a digiuno o a stomaco pieno. Lei dovrebbe deglutire l'intera capsula con un bicchiere d'acqua.

Gravidanza:

Se è in stato di gravidanza o programma di esserlo, non utilizzi Zavesca. Il suo medico sarà in grado di fornirle ulteriori informazioni. Durante l'utilizzo di Zavesca dovrà fare uso di un metodo contraccettivo efficace.

Allattamento:

Durante l'utilizzo di Zavesca non dovrà allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Zavesca può provocare un senso di vertigini. In tal caso si sconsiglia l'utilizzo di macchinari o la guida dell'automobile.

Uso di altri medicinali:

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha assunto di recente altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

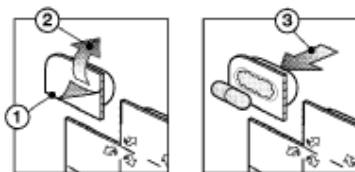
3. COME PRENDERE ZAVESCA

Prenda sempre Zavesca seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro deve consultare il medico o il farmacista.

Le capsule di Zavesca devono essere deglutite intere con acqua.

La dose abituale è di una capsula (100 mg) tre volte al giorno (mattina, mezzogiorno e sera), pari ad un massimo di tre capsule al giorno (300 mg). Se ha problemi renali, potrebbe venirle somministrata una dose iniziale inferiore. Se soffre di diarrea durante l'assunzione di Zavesca, il medico può ridurle la dose ad una capsula (100 mg) una o due volte al giorno (vedere paragrafo 4). Il medico le dirà per quanto tempo si protrarrà il trattamento.

Per rimuovere:



1. Strappare lungo la linea perforata
2. Togliere la carta in corrispondenza delle frecce
3. Premere il prodotto facendolo fuoriuscire dalla pellicola

Se prende più Zavesca di quanto deve:

Zavesca è stato utilizzato in trial clinici a dosi 10 volte superiori alla dose consigliata nel paragrafo 3. A queste dosi sono state osservate riduzioni della quantità di globuli bianchi. Tutti gli altri effetti indesiderati sono risultati analoghi a quelli descritti nel paragrafo 4. Se prende più capsule di quante gliene sono state prescritte, consulti immediatamente il medico.

Se si dimentica di prendere Zavesca:

Non prenda dosi aggiuntive per compensare eventuali dimenticanze. Prenda invece la capsula successiva all'ora abituale.

Effetti quando si interrompe il trattamento con Zavesca

Se si interrompe il trattamento con Zavesca, chiedi al suo medico dei trattamenti alternativi.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Zavesca può avere effetti indesiderati. Tra i più comuni rientrano: diarrea, flatulenza (ventosità), dolori addominali (gastrici), malessere (nausea), vertigini e cefalea. La maggior parte dei pazienti lamenta uno o più di questi effetti indesiderati solitamente all'inizio del trattamento o ad intervalli durante il trattamento. Questi casi sono per lo più lievi e scompaiono molto rapidamente. Per i casi che destano preoccupazione o generano fastidio, sarà necessario consultare il medico, che potrà ridurre la dose o consigliare altri medicinali in grado di contrastare gli effetti indesiderati.

Quando inizia il trattamento con Zavesca, potrebbe constatare una certa perdita ponderale. Questo effetto dovrebbe cessare con il procedere del trattamento.

Durante il trattamento con Zavesca, potrebbe avvertire un leggero tremore, in particolar modo alle mani. Ne informi il medico appena possibile. Il tremore spesso scompare senza dovere interrompere il trattamento con Zavesca. Talvolta può essere necessario che il medico riduca la dose di Zavesca o che interrompa il trattamento per fare scomparire il tremore.

Alcuni pazienti sottoposti a trattamento con Zavesca hanno accusato formicolio o torpore alle mani e ai piedi, mentre altri hanno riportato problemi legati alla memoria o alla capacità di raziocinio. Se avverte uno qualsiasi di questi effetti, lo riferisca al medico appena possibile. Questi effetti potrebbero essere dovuti ad effetti indesiderati di Zavesca oppure a condizioni esistenti. Per stabilirlo, il medico eseguirà alcuni test prima e durante il trattamento con Zavesca (vedere paragrafo 2).

Tra gli altri possibili effetti indesiderati del trattamento rientrano: costipazione, vomito, dolori o gonfiori addominali, calo dell'appetito, incremento ponderale, campi agli arti inferiori o disturbi visivi.

Se è preoccupato per uno qualsiasi di questi effetti o ne nota altri non menzionati in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE ZAVESCA

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C o.

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulla scatola.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Tél/Tel: +31 348 435950

Luxembourg/Luxemburg

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Tél/Tel: +31 348 435950

Česká republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420 2 3413 8150

Magyarország

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

Danmark

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tlf: +46 8 544 982 50

Malta

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 845 075 0555

Deutschland

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

Nederland

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Tel: +31 348 435950

Eesti

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

Norge

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tlf: +46 8 544 982 50

Ελλάδα

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

Österreich

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

España

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

Polska

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

France

Actelion Pharmaceuticals France SAS
Tél: +33 1 58 62 32 32

Portugal

Actelion Pharmaceuticals España S.L.
Tel: +351 91 900 25 00

Ireland

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +353 1890 771 648

Slovenija

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

Ísland

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tel: +46 8 544 982 50

Slovenská republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420 2 3413 8150

Italia

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

Suomi/Finland

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Puh/Tel: +46 8 544 982 50

Κύπρος

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

Sverige

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tel: +46 8 544 982 50

Latvija

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 845 075 0555

Lietuva

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH

Tel: +43 1 505 4527

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta: