

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zavesca 100 mg, cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 100 mg de miglustat.

Para consultar la lista completa, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas son de color blanco, llevan impreso “OGT 918” en negro en la tapa y “100” en negro en el cuerpo de la cápsula.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zavesca está indicado en el tratamiento oral de la enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada. Zavesca se utilizará únicamente en aquellos casos en los que no sea adecuado el tratamiento enzimático sustitutivo (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

Adultos

Para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Gaucher tipo 1, se recomienda una dosis inicial de 100 mg administrada tres veces al día.

Puede resultar necesario reducir la dosis a 100 mg una o dos veces al día en caso de producirse diarrea.

Zavesca puede tomarse con o sin alimentos.

Niños, Adolescentes y pacientes de edad avanzada

No se cuenta con experiencia del uso de Zavesca en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Zavesca en niños o adolescentes. No se dispone de experiencia en el uso de Zavesca en pacientes mayores de 70 años de edad.

Insuficiencia Renal

Los datos farmacocinéticos indican un aumento de la exposición sistémica al miglustat en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 50-70 ml/min/1,73 m², deberá iniciarse la administración de Zavesca con una dosis de 100 mg dos veces al día. En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 30-50 ml/min/1,73 m², deberá iniciarse la administración de Zavesca con una dosis de una única cápsula de 100 mg al día. No se recomienda el uso de Zavesca en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia Hepática

No se ha evaluado Zavesca en pacientes con insuficiencia hepática.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Aunque no se ha contrastado el tratamiento con Zavesca directamente con la Terapia Enzimática de Sustitución (TES) en pacientes previamente no tratados, parece claro que se tardaría más tiempo en conseguir un efecto con Zavesca que con TES y no existen indicios de que Zavesca tenga una eficacia y seguridad superior con respecto a TES. La TES es el tratamiento estándar para pacientes que precisan terapia para la enfermedad de Gaucher tipo 1 (ver sección 5.1). No se han evaluado ni la eficacia ni la seguridad de Zavesca en pacientes con enfermedad de Gaucher grave, definida como una concentración de hemoglobina inferior a 9 g/dl. o un recuento de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/l$, o patología ósea activa.

Aproximadamente el 30% de los pacientes en ensayos clínicos padecen temblor o exacerbación del temblor existente. Este temblor se ha descrito como un temblor fisiológico exagerado de las manos. Normalmente los temblores se presentan durante el primer mes, resolviéndose, en muchos casos durante el tratamiento, al cabo de entre uno y tres meses. La disminución de la dosis puede mejorar el temblor, por lo general en unos días, si bien a veces puede resultar necesario interrumpir el tratamiento.

Se recomienda un control regular de los niveles de vitamina B₁₂ debido a la alta prevalencia de déficit de vitamina B₁₂ en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con Zavesca en presencia y ausencia de patologías concomitantes, como pueden ser el déficit en vitamina B₁₂ y la gammapatía monoclonal. Todos los pacientes deberán someterse a una evaluación neurológica basal y periódica. Los pacientes que desarrollen síntomas de entumecimiento y hormigueo deberán someterse nuevamente a una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios del tratamiento, pudiendo resultar necesaria la interrupción del mismo.

Se han notificado casos aislados de disfunción cognoscitiva durante los ensayos clínicos de Zavesca en la enfermedad de Gaucher tipo 1. Se recomienda una evaluación basal y periódica de las funciones cognoscitivas en todos los pacientes tratados con Zavesca.

Se han comunicado trastornos gastrointestinales, principalmente diarrea, en más del 80% de los pacientes, bien al inicio del tratamiento o de forma intermitente durante el mismo (ver sección 4.8). Probablemente el mecanismo sea la inhibición de las disacaridasas en el tracto gastrointestinal. En la mayoría de los casos son leves y cabe esperar que se resuelvan espontáneamente durante el tratamiento. En la práctica clínica se ha observado que la diarrea responde a modificaciones de la dieta (reducción de la ingesta de lactosa y de otros hidratos de carbono), a la administración de Zavesca entre comidas y/o al tratamiento con productos medicinales antidiarreicos como la loperamida. En algunos pacientes puede ser necesaria la reducción temporal de la dosis. De acuerdo con la práctica clínica, se deben descartar otras etiologías en aquellos pacientes que presenten diarrea crónica u otros trastornos gastrointestinales persistentes que no respondan a estas medidas.. No se ha evaluado el uso de Zavesca en pacientes con antecedentes de patología gastrointestinal significativa, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los pacientes varones deberán mantener una anticoncepción eficaz mientras dure el tratamiento con Zavesca. Los estudios realizados en ratas han demostrado que miglustat tiene un efecto adverso sobre la espermatogénesis y parámetros espermáticos y que disminuye la fertilidad (ver secciones 4.6 y 5.3). Hasta que no se disponga de más información, los pacientes varones deberán suspender el tratamiento

con Zavesca antes de realizar intentos de concepción y mantener métodos anticonceptivos fiables durante los tres meses siguientes a la suspensión.

Teniendo en cuenta la experiencia limitada existente, Zavesca deberá emplearse con cautela en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Existe una estrecha relación entre la función renal y el aclaramiento de miglustat, y existe un importante aumento en la exposición al miglustat en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2). Actualmente no se cuenta con experiencia clínica suficiente en estos pacientes para efectuar recomendaciones de posología. No se recomienda el uso de Zavesca en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $< 30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Existen datos limitados que sugieren que la administración simultánea de Zavesca y Cerezyme puede dar lugar a una disminución de la exposición al miglustat (en un pequeño estudio en grupos paralelos se observó una reducción de aproximadamente el 22% en C_{max} y una disminución del 14% en el ABC de miglustat). Así mismo, en este estudio se constató un efecto nulo o limitado de Zavesca en la farmacocinética de Cerezyme.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de miglustat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida la distocia (ver sección 5.3).

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Miglustat atraviesa la placenta por lo que no debe emplearse durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deberán emplear métodos anticonceptivos.

No se sabe si el miglustat se excreta en la leche materna. No se recomienda el uso de Zavesca durante la lactancia.

Los pacientes varones deberán emplear métodos anticonceptivos fiables mientras estén tomando Zavesca y durante los tres meses siguientes a la finalización del tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Zavesca sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se han notificado mareos como reacción adversa frecuente, por lo que los pacientes que experimenten mareos no deberán conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

A continuación se relacionan las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con Zavesca en 82 pacientes, según el sistema corporal afectado y su frecuencia (muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$). La mayoría de los efectos adversos fueron moderados o leves. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Pérdida de peso
Frecuentes	Disminución del apetito, aumento de peso
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblores, cefaleas, mareos, calambres en las piernas
Frecuentes	Neuropatía periférica, parestesia, disfunción cognitiva
Trastornos oculares	
Frecuentes	Trastornos de la visión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, flatulencia, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, vómitos
Frecuentes	Dispepsia, distensión abdominal

Se ha observado una pérdida de peso en aproximadamente el 60% de los pacientes. El nivel más bajo se registró a los 12 meses con un promedio de pérdida del 6-7% del peso corporal seguida de una tendencia a recuperar el peso basal.

4.9 Sobredosis

No se han notificado síntomas agudos de sobredosificación. En ensayos clínicos en pacientes VIH positivos Zavesca se ha administrado a dosis de hasta 3000 mg/día durante periodos de hasta seis meses. Entre los efectos adversos observados se encuentran granulocitopenia, mareos y parestesia. También se ha observado leucopenia y neutropenia en un grupo similar de pacientes que recibían dosis iguales o superiores a 800 mg/día.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto alimentario y el metabolismo, código ATC: A16AX06,

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia europea del medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

La enfermedad de Gaucher es un trastorno hereditario del metabolismo debido a un fallo en la degradación de la glucosilceramida, lo que provoca su acumulación en los lisosomas y produce una patología generalizada. Miglustat inhibe la glucosilceramida sintasa, la enzima responsable de la primera fase de la síntesis de la mayoría de los glucolípidos. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que miglustat puede disminuir la síntesis de la glucosilceramida. Esta acción inhibidora constituye la base para la terapia de reducción de sustrato en la enfermedad de Gaucher.

El ensayo fundamental de Zavesca se realizó en pacientes que no podían o no querían recibir TES. Los motivos para no recibir la TES incluían el inconveniente que suponen las infusiones intravenosas así como las dificultades de conseguir adecuado acceso venoso. En este ensayo clínico no comparativo, de 12 meses de duración, se incluyeron veintiocho pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada, de los cuales 22 completaron el estudio. A los 12 meses se observó una media de reducción del 12,1% en la hepatomegalia y del 19,0% en la esplenomegalia. Se observó una media de incremento en la concentración de hemoglobina de 0,26 g/dl, y de $8,29 \times 10^9/l$ en el recuento de plaquetas. Dieciocho pacientes optaron por continuar su tratamiento con Zavesca en el contexto de un protocolo de tratamiento a largo plazo. El beneficio clínico se ha evaluado a los 24 y a los 36 meses en

13 pacientes. Tras tratamiento continuado con Zavesca durante 3 años, la reducción media de la hepato- y esplenomegalia fue del 17,5% y 29,6%, respectivamente. Se observó una media de aumento de $22,2 \times 10^9/l$ en el recuento de plaquetas y de 0,95 g/dl en la concentración de hemoglobina.

En otro estudio abierto controlado, 36 pacientes que habían seguido terapia enzimática de sustitución (TES) durante al menos 2 años fueron asignados aleatoriamente a tres grupos de tratamiento: seguir con el tratamiento con Cerezyme; añadir Zavesca; o suspender el tratamiento con Cerezyme y sustituirlo por Zavesca. Este estudio tuvo una duración de seis meses. En los pacientes que cambiaron a Zavesca se observó una ligera disminución en el volumen de hígado y bazo. No obstante, en algunos pacientes se observó un descenso en el recuento de plaquetas así como aumento en la actividad de quitotriosidasa, lo que indica que la monoterapia con Zavesca puede resultar insuficiente para mantener el control de la actividad de la enfermedad en todos los pacientes.

En los dos estudios citados anteriormente, se utilizó una dosis total diaria de 300 mg de Zavesca repartida en tres dosis iguales. Se realizó un estudio adicional con monoterapia en 18 pacientes utilizando una dosis diaria total de 150 mg con resultados que indican una menor eficacia frente a la dosis diaria total de 300 mg.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de miglustat se evaluaron en un grupo reducido de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

La cinética de miglustat parece ser lineal con respecto a la dosis e independiente respecto al tiempo.

Miglustat se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las dos horas de la toma del medicamento. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta. La ingesta simultánea de alimentos disminuye la tasa de absorción (disminución de C_{max} en un 36% y retraso de 2 horas en alcanzar t_{max}) sin efecto estadísticamente significativo en el grado de absorción de miglustat (disminución del 14% en ABC).

El volumen aparente de distribución es de 83 l. Miglustat no se une a proteínas plasmáticas. El resultado de su biotransformación son varios metabolitos que se excretan tanto por orina como por heces. La vía principal de excreción es la urinaria, por la que se elimina una media del 82,8% de la dosis administrada. Mediante la excreción fecal se elimina una media del 11,9% de la dosis administrada. El aclaramiento oral aparente (CL/F) es de 230 ± 39 ml/min. El promedio de la semivida es de 6-7 horas.

Existen datos limitados, en pacientes con enfermedad de Fabry e insuficiencia renal, que demuestran que el CL/F disminuye con el deterioro de la función renal. Si bien había el número de sujetos con insuficiencia renal leve o moderada era muy reducido, los datos sugieren una disminución aproximada del CL/F del 40% y del 60% en la insuficiencia renal leve y moderada, respectivamente (ver sección 4.2). Con respecto a la insuficiencia renal grave, se dispone de datos de dos pacientes con aclaramiento de creatinina en el rango de 18–29 ml/min, no pudiendo extrapolarse los datos a rangos inferiores. Estos datos sugieren que los pacientes con insuficiencia renal grave experimentan una disminución de CL/F de al menos el 70%.

En el rango de datos disponibles, no se han observado relaciones ni tendencias significativas entre los parámetros farmacocinéticos de miglustat y las variables demográficas (edad, IMC, sexo o raza).

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, ni en niños o adolescentes (< 18 años) ni en pacientes de edad avanzada (> 70 años).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La pérdida de peso y la diarrea, así como, a dosis superiores, lesiones (erosiones y ulceraciones) en la mucosa gastrointestinal han sido los principales efectos comunes a todas las especies. Además, los

efectos observados en animales con dosis que dan lugar a niveles de exposición moderadamente superiores al nivel clínico han incluido: alteraciones en los órganos linfoides en todas las especies estudiadas, alteraciones en los niveles de transaminasas, vacuolización en tiroides y páncreas, cataratas, nefropatía y alteraciones del miocardio en ratas. Se consideró que estas alteraciones están asociadas al debilitamiento.

La administración de miglustat a ratas Sprague Dawley macho y hembra, mediante cánula gástrica durante 2 años a dosis de 30, 60 y 180 mg/kg/día, dio lugar a una mayor incidencia de hiperplasia y adenomas de células intersticiales testiculares (células de Leydig) en ratas macho a todos los niveles de dosis. La exposición sistémica con la mínima dosis fue comparable a la observada en el ser humano (en base a la $AUC_{0-\infty}$) a las dosis recomendadas en el hombre. No se estableció el Nivel Sin Efecto Observado [No Observed Effect Level (NOEL)] y el efecto no fue dosis-dependiente. No se observó un aumento asociado al fármaco en la incidencia de tumores en ningún otro órgano en ratas ni macho ni hembra. Por el momento se desconoce el mecanismo de estos hallazgos en la rata. Por lo general, se considera que es de poca relevancia en el ser humano la aparición de tumores testiculares de células intersticiales con compuestos no-genotóxicos. La administración de miglustat a ratones CD1 macho y hembra, mediante cánula gástrica durante 2 años, a dosis de 210, 420 y 840/500 mg/kg/día (con reducción de dosis después de medio año) dio lugar en ambos sexos a un aumento de la incidencia de lesiones inflamatorias e hiperplásicas en el intestino grueso. Basado en los mg/kg/día y corregido por las diferencias en la excreción fecal, las dosis correspondieron a 16, 32 y 65/38 veces la dosis recomendada en el hombre. De forma ocasional se encontraron carcinomas en el intestino grueso en todas las dosis, con un aumento estadísticamente significativo en el grupo de mayor dosis. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en el ser humano. No se observó un aumento asociado al fármaco en la incidencia de tumores en ningún otro órgano.

Miglustat no mostró ningún potencial para inducir efectos mutagénicos o clastogénicos en una batería estándar de ensayos de genotoxicidad.

Los estudios de toxicidad con dosis múltiples en ratas han demostrado efectos sobre el epitelio seminífero del testículo. Otros estudios han revelado alteraciones en los parámetros espermáticos (motilidad y morfología) congruentes con una disminución observada en la fertilidad. Estos efectos sobre la fertilidad se produjeron con niveles de exposición similares a los observados en pacientes, si bien fueron reversibles. Miglustat ha afectado la supervivencia embrionaria/fetal en la rata y el conejo; se ha observado distocia; aumento de las pérdidas post-implantación así como una mayor incidencia de anomalías vasculares en el conejo. Estos efectos pueden estar parcialmente relacionados con la toxicidad materna.

En un estudio de 1 año de duración en ratas hembras, se observaron alteraciones en la lactancia. Se desconoce el mecanismo responsable de este efecto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas:

Almidón glicolato sódico,
Povidona (K30),
Estearato magnésico.

Cápsula:

Gelatina,
Agua,
Dióxido de titanio (E171).

Tinta de impresión:

Óxido de hierro negro (E172)

Goma laca.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas Zavesca están envasadas en tiras blíster de ACLAR/ALU y se comercializan en una caja con un total de 84 cápsulas repartidas en 4 tiras de blíster, con 21 cápsulas en cada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londres W4 4AL
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/238/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

20 de noviembre de 2002

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Basler Strasse 63-65
79100 Freiburg
Alemania

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

No procede.

• OTRAS CONDICIONES

Plan de Gestión de Riesgos

El titular de la autorización de comercialización se compromete a llevar a cabo los estudios y actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, según lo acordado en la versión 1 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR), en fecha 10 de Agosto de 2006, presentado en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización ulterior del PGR acordada por el CHMP.

De acuerdo con la Guía del CHMP sobre los Sistemas de Gestión de Riesgos para productos medicinales de uso humano, el PGR actualizado deberá ser presentado simultáneamente con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, el PGR actualizado deberá ser presentado

- Cuando se reciba información nueva que pueda tener un impacto sobre las Especificaciones de Seguridad, el Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
- En los 60 días siguientes tras alcanzar un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- Cuando sea requerido por EMEA

El titular de la autorización de comercialización seguirá presentando anualmente los IPS a menos que el CHMP indique lo contrario.

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS A CUMPLIR POR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo el siguiente programa de estudios en el período especificado, cuyos resultados servirán de base para la reevaluación anual del perfil beneficio/riesgo.

Aspectos clínicos:

1. Actelion se compromete a continuar de forma exhaustiva el Plan de Farmacovigilancia Post-Comercialización (PFPC) para Zavesca en la UE, mediante el que se instruirá a los prescriptores en el uso adecuado de Zavesca y solicitará, de forma activa, datos de seguridad de tantos pacientes que reciban Zavesca, como sea posible, con el fin de complementar el Informe Periódico de Seguridad (IPS).

El PFPC, tal como fue previamente presentado y aprobado por el CHMP, continuará siendo implementado de forma previa al lanzamiento de Zavesca en cada Estado Miembro.

La información de seguridad recogida será presentada de forma resumida junto a la Reevaluación Anual/IPS.

2. Actelion se asegurará que se mantiene el protocolo de captura para todos aquellos pacientes que están recibiendo Zavesca en ensayos clínicos actualmente en marcha en la enfermedad de Gaucher tipo 1. Se incluirán valoraciones continuadas de seguridad y eficacia, así como evaluaciones neurológicas y neuropsicológicas periódicas complementarias. La referencia de este estudio es OGT 918-016.

Se presentará un informe del estudio a finales de 2007.

3. Actelion llevará a cabo un estudio abierto para recoger datos de seguridad y eficacia en pacientes transferidos desde tratamiento con Terapia Enzimática de Sustitución (TES) a Zavesca. La referencia de este estudio es OGT 918-011.

Se presentarán actualizaciones sobre la marcha del estudio y el reclutamiento junto a la Reevaluación Anual/IPS.

Se remitirá al CHMP el informe final del Ensayo Clínico una vez concluido este.

4. Actelion llevará a cabo un estudio observacional sobre la historia natural de 100 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, teniendo en consideración el Asesoramiento Científico recibido en Noviembre de 2003. Este estudio se llevará a cabo en colaboración con Grupo de Trabajo Europeo para la Enfermedad de Gaucher [European Working Group for Gaucher Disease (EWGGD)]. El objetivo de este estudio será ampliar los conocimientos sobre los aspectos neurológicos de la enfermedad de Gaucher tipo 1. Durante dos años se recogerán datos longitudinales de la cohorte de pacientes. La referencia de este estudio es OGT 918-018.

Se presentarán actualizaciones sobre la marcha del estudio y el reclutamiento junto a la Reevaluación Anual/IPS.

Se remitirá al CHMP el informe final del Ensayo Clínico una vez concluido este.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zavesca 100 mg, cápsulas duras
Miglustat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 100 mg de miglustat

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

84 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londres W4 4AL
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/238/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

Zavesca

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zavesca 100 mg, cápsulas duras
Miglustat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Actelion Registration Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACION PARA EL USUARIO

Zavesca 100 mg cápsulas duras Miglustat

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Zavesca y para qué se utiliza.
2. Antes de tomar Zavesca.
3. Cómo tomar Zavesca.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Zavesca.
6. Información adicional.

1. QUÉ ES ZAVESCA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Zavesca pertenece a un grupo de medicamentos que tienen efecto sobre el metabolismo. Si usted tiene la enfermedad de Gaucher tipo 1, su cuerpo no puede eliminar una sustancia química denominada glucosilceramida. Debido a ello se acumulará en algunas células de su sistema inmunitario. Esto puede dar lugar a que le aumente de tamaño el hígado y al bazo, se produzcan cambios en la sangre y le afecte a los huesos. Zavesca funciona disminuyendo la velocidad de formación de glucosilceramida.

Zavesca está indicado en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada.

El tratamiento habitual para la enfermedad de Gaucher tipo 1 consiste en la terapia enzimática de sustitución (TES). Zavesca sólo se utilizará en aquellos casos en los que se considere que la terapia enzimática de sustitución no es adecuada para el paciente.

2. ANTES DE TOMAR ZAVESCA

No tome Zavesca

- si es alérgico (hipersensible) a miglustat o a cualquiera de los demás componentes de Zavesca.

Tenga especial cuidado con Zavesca

- si padece enfermedad renal
- si padece enfermedad hepática

Si en su caso se diera cualquiera de las circunstancias mencionadas arriba, informe a su médico antes de tomar Zavesca.

Su médico realizará las siguientes pruebas antes y durante su tratamiento con Zavesca:

- exploración física de los nervios de los brazos y piernas
- evaluación de su memoria y capacidad de razonar
- medición de los niveles de vitamina B₁₂.

Estas pruebas se realizan porque algunos pacientes han comunicado síntomas como hormigueo o entumecimiento en manos y pies, o bien problemas de memoria y capacidad de razonar durante el

tratamiento con Zavesca. Las pruebas ayudarán al médico a determinar si estos efectos se deben a condiciones ya existentes o son efectos adversos de Zavesca (ver sección 4 para más detalles).

Si usted padece diarrea, su médico puede solicitarle que modifique su dieta para reducir la ingesta de lactosa e hidratos de carbono, o no tomar Zavesca junto con los alimentos, o reducir temporalmente la dosis. En algunos casos el médico puede recetarle medicamentos para tratar la diarrea, como la loperamida. Consulte a su médico si la diarrea no responde a estas medidas o si presenta cualquier otra molestia abdominal. En dicho caso, su médico puede decidir realizar exploraciones adicionales. Se aconseja a los pacientes varones que empleen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con Zavesca y hasta tres meses después de finalizar el mismo.

Uso de otros medicamentos

Comente con su médico o farmacéutico si está usted usando Cerezyme, u otros medicamentos que contengan imiglucerasa, que en ocasiones se utilizan de forma concomitante a Zavesca. Pueden disminuir la cantidad de Zavesca en su cuerpo. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Toma de Zavesca con los alimentos y bebidas

Zavesca puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas deberán tragarse enteras con un vaso de agua.

Embarazo y lactancia

No tome Zavesca si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Para más información, consulte con su médico o farmacéutico. Deberá emplear un método anticonceptivo eficaz mientras dure el tratamiento con Zavesca. No debe proseguir con la lactancia mientras dure el tratamiento con Zavesca.

Los pacientes varones deberán utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con Zavesca, y durante los tres meses siguientes tras finalizar el tratamiento.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Zavesca puede producirle mareos. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente mareado.

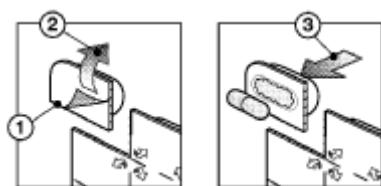
3. CÓMO TOMAR ZAVESCA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Zavesca indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Debe tomarse con agua la cápsula de Zavesca sin masticar ni triturar.

La dosis normal es de una cápsula (100 mg) tres veces al día (mañana, tarde, noche), lo cual supone una dosis máxima diaria de tres cápsulas (300 mg). En el caso de problemas de riñón, su médico puede indicarle una dosis inicial inferior. Es posible que su médico reduzca la dosis de Zavesca a una cápsula (100 mg) una o dos veces al día en el caso de que se presente diarrea durante el tratamiento con Zavesca (ver sección 4). Su médico le indicará la duración del tratamiento.

Para extraer la cápsula:



1. Separar por la línea perforada
2. Retirar el papel según indiquen las flechas
3. Extraer la cápsula presionando a través del aluminio

Si toma más Zavesca del que debiera

En ensayos clínicos se ha empleado Zavesca a dosis diez veces superiores a la dosis recomendada en la sección 3. Se ha detectado una disminución en el recuento de leucocitos con esta posología. Los demás efectos secundarios han sido similares a los descritos en la sección 4. Consulte inmediatamente con su médico en caso de tomar más cápsulas de las indicadas.

Si olvidó tomar Zavesca

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tómese la siguiente dosis cuando corresponda.

Si interrumpe el tratamiento con Zavesca:

Consulte a su médico acerca de tratamientos alternativos si se interrumpe el tratamiento con Zavesca.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Zavesca puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes – afectarían a al menos a 1 de cada 10 pacientes

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran pérdida de peso, temblor, dolor de cabeza, mareos, calambres en las piernas, diarrea, flatulencia (gases), dolor abdominal (de estómago), sensación de náusea, estreñimiento y vómitos.

Frecuentes – Afectarían a al menos 1 de cada 100 pacientes

Los efectos adversos frecuentes son pérdida de apetito, aumento de peso, neuropatía periférica, parestias (hormigueo o entumecimiento), dispepsia, hinchazón del abdomen (estómago) y trastornos visuales.

La mayoría de los pacientes notan uno o más efectos secundarios de este tipo, normalmente al iniciar el tratamiento o en distintos momentos durante el mismo. La mayoría son leves y se resuelven con bastante rapidez. Si alguno de estos efectos adversos le causa problemas consulte con su médico. Él o ella puede que reduzca la dosis de Zavesca o le recete otros medicamentos para controlar los efectos secundarios.

Algunos pacientes han presentado hormigueo o entumecimiento de las manos y los pies, y algunos han presentado problemas de memoria o de la capacidad parazonar. Estos podrían ser signos de neuropatía periférica, debida a efectos adversos de Zavesca o podrían ser debidos a enfermedades ya existentes. Su médico realizará pruebas antes y durante el tratamiento con Zavesca para evaluar su caso (ver sección 2). **Si presenta alguno de estos efectos, comuníquelo a su médico lo antes posible.**

Si pierde algo de peso al iniciar el tratamiento con Zavesca ,no se preocupe, por lo general la gente deja de perder peso con la continuación el tratamiento.

Si usted **experimenta un ligero temblor**, habitualmente **temblor en las manos**, **informe** a su médico lo antes posible. Con frecuencia el temblor se resuelve sin necesidad de interrumpir el tratamiento. En ocasiones su médico necesitará disminuir la dosis e incluso interrumpir el tratamiento con Zavesca para controlar el temblor.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ZAVESCA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Zavesca después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Zavesca

El principio activo es miglustat 100 mg.

Otros ingredientes dentro de la cápsula son:

Almidón glicolato sódico,
Povidona (K30)
Estearato magnésico

Otros ingredientes de la cápsula (envoltorio) son:

Gelatina,
Agua,
Dióxido de titanio

Otros ingredientes de la tinta de impresión son:

Óxido de hierro negro
Goma laca

Aspecto del producto y contenido del envase

Zavesca es una capsula blanca de 100 mg con “OGT 918” impreso en negro sobre la tapa y “100” impreso en negro en el cuerpo.

Caja con cuatro tiras blister, conteniendo cada tira 21 cápsulas, siendo el total de 84 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
United Kingdom

Fabricante responsable de la liberación de los lotes:

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Basler Strasse 63-65
79100 Freiburg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2 709 2160

Luxembourg/Luxemburg

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2 709 2160

България

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

Magyarország

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

Česká republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420-2 3413 8150

Malta

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

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

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

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +353-(0)1890 771 648

Slovenija

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

Ísland

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Simi : +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

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

Lietuva

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

Slovenská republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420-2 3413 8150

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

Este prospecto ha sido aprobado en:

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de su enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia Europea del medicamento(EMEA) revisará toda la información nueva que puede estar disponible cada año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) <http://www.emea.europa.eu>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.