

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Miglustat Gen.Orph 100 mg Hartkapseln.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Miglustat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Hartgelatinekapseln der Größe 4 mit weißem, undurchsichtigem Kapselober- und -unterteil, ca. 14 mm lang.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Miglustat Gen.Orph ist indiziert für die orale Behandlung der leichten bis mittelschweren Form der Gaucher-Krankheit des Typs 1 bei erwachsenen Patienten. Miglustat Gen.Orph darf nur zur Behandlung von Patienten verwendet werden, für die eine Enzymsubstitutionstherapie nicht infrage kommt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Miglustat Gen.Orph ist indiziert für die Behandlung progressiver neurologischer Manifestationen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Therapie der Gaucher-Krankheit bzw. der Niemann-Pick-Krankheit Typ C erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

Dosierung

Dosis bei der Gaucher-Krankheit des Typs 1

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit der Gaucher-Krankheit des Typs 1 ist 100 mg dreimal täglich.

Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 100 mg ein- oder zweimal täglich kann bei einigen Patienten aufgrund von Diarrhoe erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Miglustat bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 - 17 Jahren mit Typ-1-Gaucher-Krankheit ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dosis bei der Niemann-Pick-Krankheit Typ C

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C ist 200 mg dreimal täglich.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosierung für die Behandlung von jugendlichen Patienten (ab einem Alter von 12 Jahren) mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C ist 200 mg dreimal täglich.

Die Dosierung bei Patienten unter 12 Jahren sollte auf Basis der Körperoberfläche, wie unten stehend aufgeführt, angepasst werden.

Tabelle 1. Kinder und Jugendliche

Körperoberfläche (m ²)	Empfohlene Dosis
> 1.25	200 mg dreimal täglich
> 0.88 – 1.25	200 mg zweimal täglich
> 0.73 – 0.88	100 mg dreimal täglich
> 0.47 – 0.73	100 mg zweimal täglich
≤ 0.47	100 mg einmal täglich

Eine vorübergehende Dosisreduktion kann bei einigen Patienten aufgrund von Diarrhoe erforderlich sein.

Der Nutzen der Behandlung mit Miglustat für den Patienten sollte regelmäßig bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C unter 4 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Miglustat vor.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Miglustat bei Patienten über 70 Jahren.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Pharmakokinetische Daten weisen auf eine erhöhte Plasmakonzentration von Miglustat bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen hin. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 50-70 ml/min/1,73 m² sollte die Therapie bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich begonnen werden, bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C mit einer Dosis von 200 mg zweimal täglich (angepasst auf die Körperoberfläche bei Patienten unter 12 Jahren).

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min/1,73 m² sollte die Therapie mit Miglustat bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 mit einer Dosis von 100 mg einmal täglich begonnen werden, bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich (angepasst auf die Körperoberfläche bei Patienten unter 12 Jahren). Die Anwendung von Miglustat bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m²) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Miglustat wurde nicht an Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Miglustat kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tremor

Ungefähr 37 % der Patienten in klinischen Studien zur Gaucher-Krankheit des Typs 1 und 58 % der Patienten in einer klinischen Studie zur Niemann-Pick-Krankheit Typ C berichteten über Tremor während der Behandlung. Dieser Tremor wurde bei der Gaucher-Krankheit des Typs 1 als ein gesteigerter physiologischer Tremor der Hände beschrieben. Der Tremor setzte in der Regel innerhalb des ersten Monats der Behandlung ein und klang in vielen Fällen innerhalb von 1 bis 3 Monaten während der Behandlung ab. Eine Dosisreduktion kann den Tremor innerhalb weniger Tage bessern, jedoch kann in einigen Fällen die Beendigung der Behandlung erforderlich sein.

Magen-Darm-Störungen

Bei mehr als 80 % der Patienten wurden gastrointestinale Störungen, hauptsächlich Diarrhoe, beobachtet. Diese Störungen traten entweder zu Beginn der Behandlung oder intermittierend während der Behandlung auf (siehe Abschnitt 4.8). Der Mechanismus beruht höchstwahrscheinlich auf einer Hemmung intestinaler Disaccharidasen wie Sucrase-Isomaltase im Gastrointestinaltrakt, was zu einer reduzierten Absorption der diätetischen Disaccharide führt. In der klinischen Praxis führten eine individuelle Anpassung der Ernährung (z.B. Reduktion von Saccharose, Laktose und anderen Kohlenhydraten), eine Einnahme von Miglustat zwischen den Mahlzeiten und/oder die gleichzeitige Gabe eines Antidiarrhoikums wie Loperamid zu einer Besserung der Miglustat-induzierten gastrointestinalen Störungen. Bei einigen Patienten kann eine temporäre Dosisreduktion notwendig sein. Patienten mit chronischem Diarrhoe oder mit persistierenden gastrointestinalen Störungen, die nicht auf diese Interventionen ansprechen, sollten entsprechend der üblichen klinischen Praxis untersucht werden. Der Einsatz von Miglustat bei Patienten mit schwerwiegenden gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich entzündlicher Darmerkrankungen, wurde nicht evaluiert.

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Morbus Crohn bei Patienten mit Niemann-Pick Typ C, die mit Miglustat Gen.Orph behandelt wurden, gemeldet. Magen-Darm-Störungen ist eine häufige Nebenwirkung von Miglustat Gen.Orph. Daher sollte bei Patienten mit chronischem Durchfall und/oder Bauchschmerzen, die nicht auf Interventionen ansprechen, oder bei einer klinischen Verschlechterung, die Möglichkeit eines Morbus Crohn in Betracht gezogen werden.

Auswirkungen auf die Spermatogenese

Männliche Patienten sollen während der Behandlung und für 3 Monate nach Absetzen von Miglustat eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Miglustat muss vor einem Zeugungsversuch abgesetzt und für die nächsten 3 Monate eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Studien an Ratten zeigten, dass Miglustat die Spermatogenese sowie die Spermienparameter beeinträchtigt und die Zeugungsfähigkeit herabsetzt (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Besondere Patientengruppen

Aufgrund der begrenzten Erfahrungen sollte Miglustat bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nur mit Vorsicht angewendet werden. Es besteht eine enge Korrelation

zwischen der Nierenfunktion und der Miglustat-Clearance, und die Plasmakonzentration von Miglustat ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion deutlich erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Gegenwärtig liegen nicht genügend klinische Erfahrungen mit diesen Patienten vor, um Empfehlungen bezüglich der Dosierung aussprechen zu können. Die Anwendung von Miglustat bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m²) wird nicht empfohlen.

Gaucher-Krankheit Typ 1

Obwohl keine direkten Vergleiche mit der Enzymsubstitutionstherapie (Enzyme Replacement Therapy, ERT) bei bisher unbehandelten Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 durchgeführt wurden, gibt es keine Hinweise, dass Miglustat eine höhere Wirksamkeit oder Sicherheit gegenüber der ERT hat. Die ERT ist die Standardtherapie für Patienten, die eine Behandlung der Gaucher-Krankheit des Typs 1 benötigen (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Miglustat wurden nicht spezifisch bei Patienten mit einer schweren Form der Gaucher-Krankheit untersucht.

Eine regelmäßige Kontrolle des Vitamin-B₁₂-Spiegels wird aufgrund des häufig bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 bestehenden Vitamin-B₁₂-Mangels empfohlen.

Bei mit Miglustat behandelten Patienten wurde unabhängig von Begleiterkrankungen wie Vitamin-B₁₂-Mangel oder monoklonaler Gammopathie über Fälle von peripherer Neuropathie berichtet. Eine periphere Neuropathie scheint bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger zu sein. Alle Patienten sollten zu Beginn und während der Behandlung neurologisch untersucht werden.

Bei Patienten der Typ-1-Gaucher-Krankheit wird eine Überwachung der Thrombozytenzahl empfohlen. Eine leichte Abnahme der Blutplättchen ohne Zusammenhang mit Blutungen wurde bei von ERT auf Miglustat umgestellten Patienten mit Gaucher-Krankheit Typ 1 beobachtet.

Niemann-Pick-Krankheit Typ C

Der Nutzen der Behandlung neurologischer Manifestationen bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C mit Miglustat sollte regelmäßig, z. B. alle 6 Monate, bewertet werden; über eine Fortsetzung der Therapie sollte nach mindestens einem Jahr der Behandlung mit Miglustat entschieden werden.

Bei einigen Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C, die mit Miglustat behandelt wurden, wurde eine leichte Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet, die nicht mit Blutungen assoziiert war. Bei 40–50 % der Patienten, die in der klinischen Studie eingeschlossen waren, lagen die Thrombozytenwerte bereits vor Behandlungsbeginn unter dem unteren Normwert. Für diese Patienten wird die Kontrolle der Thrombozytenwerte empfohlen.

Verzögertes Wachstum bei Kindern und Jugendlichen

Bei einigen pädiatrischen Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C wurde über ein verzögertes Wachstum während der frühen Behandlung mit Miglustat berichtet. Bei diesen war die anfängliche verminderte Gewichtszunahme mit einer verminderten Größenzunahme verbunden oder von dieser gefolgt. Bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten sollte während der Behandlung mit Miglustat das Wachstum überwacht werden und eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich der Fortsetzung der Therapie vorgenommen werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine begrenzte Anzahl von Daten legt nahe, dass die gleichzeitige Anwendung von Miglustat und Enzymsubstitutionstherapie mit Imiglucerase bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 zu einer verringerten Plasmakonzentration von Miglustat führen kann (eine Reduktion der $C_{\max}$ um ungefähr 22 % und der AUC um 14 % wurde in einer kleinen Parallelgruppenstudie festgestellt). Aus dieser Studie geht ebenfalls hervor, dass Miglustat keine oder nur eine begrenzte Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Imiglucerase hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Miglustat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben maternale und embryo-fetale Toxizität einschließlich verminderter embryo-fetaler Überlebensrate gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Miglustat passiert die Plazentaschranke und darf nicht während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Miglustat in die Muttermilch sezerniert wird. Daher sollte Miglustat Gen.Orph nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

Fertilität

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Miglustat Spermien-Parameter (Motilität und Morphologie) beeinträchtigt und damit die Fertilität (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3) reduziert.

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten, die Miglustat einnehmen, sollen während der Behandlung und für 3 Monate nach Absetzen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Miglustat hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindel wurde als häufige Nebenwirkung berichtet. Patienten, die an Schwindelgefühl leiden, sollten sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder eine Maschine bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien während der Behandlung mit Miglustat waren Diarrhoe, Blähungen, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust und Tremor (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung in klinischen Studien mit Miglustat war periphere Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4).

In 11 klinischen Studien mit unterschiedlichen Indikationen wurden 247 Patienten mit Miglustat in einer Dosis von dreimal täglich 50-200 mg über eine durchschnittliche Dauer von 2,1 Jahren behandelt. 132 dieser Patienten hatten eine Gaucher-Krankheit des Typs 1 und 40 hatten Niemann-Pick-Krankheit Typ C. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt und traten bei allen untersuchten Indikationen und Dosen mit ähnlicher Häufigkeit auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von den klinischen Studien und nach Markteinführung, die bei > 1 % der Patienten auftraten, sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit (sehr häufig: $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$, gelegentlich: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$, selten: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$, sehr selten: $< 1/10\,000$) aufgelistet. In jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	Häufig	Thrombozytopenie
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	Sehr häufig	Gewichtsverlust, verminderter Appetit
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	Häufig	Depression, Schlaflosigkeit, verminderte Libido
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Sehr häufig	Tremor
	Häufig	Periphere Neuropathie, Ataxie, Amnesie, Parästhesien, Hypästhesien, Kopfschmerzen, Schwindel
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	Sehr häufig	Diarrhoe, Blähungen, Bauchschmerzen
	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl/Bauchbeschwerden, Obstipation, Verdauungsstörungen
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>	Häufig	Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	Häufig	Erschöpfung, Schwäche, Schüttelfrost und Unwohlsein
<u>Untersuchungen</u>	Häufig	Untersuchungen zur Nervenleitgeschwindigkeit anomal

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Bei etwa 55 % der Patienten wurde über eine Abnahme des Körpergewichts berichtet. Der maximale Gewichtsverlust wurde nach 6 bis 12 Monaten Behandlung beobachtet.

Miglustat wurde bei Indikationen untersucht, bei denen bestimmte Ereignisse als Nebenwirkungen beschrieben wurden, wie zum Beispiel neurologische und neuropsychologische Symptome/Anzeichen, kognitive Funktionsstörungen und Thrombozytopenie, die auch auf die Grundkrankheiten zurückzuführen sein könnten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es konnten keine akuten Symptome einer Überdosierung festgestellt werden. Miglustat wurde in klinischen Studien bis zu sechs Monate lang in Dosen von bis zu 3 000 mg/Tag bei HIV positiven Patienten angewendet. Zu den beobachteten Nebenwirkungen zählten Granulozytopenie,

Schwindelgefühl und Parästhesien. Leukopenie und Neutropenie wurden bei einer ähnlichen Patientengruppe beobachtet, die 800 mg/Tag oder mehr erhielt.

Handhabung

Im Falle einer Überdosierung wird eine allgemeine medizinische Versorgung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC Code: A16AX06

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Gaucher-Krankheit des Typs 1

Die Gaucher-Krankheit ist eine erbliche Stoffwechselkrankheit, die auf einer Abbaustörung von Glukosylzeramid beruht und zu einer lysosomalen Speicherung dieses Stoffes und einem breitgefächerten Krankheitsbild führt. Miglustat hemmt die Glukosylzeramidsynthese, die für den ersten Schritt in der Synthese der meisten Glykolipide verantwortlich ist. Die Glukosylzeramidsynthese wird *in vitro* durch Miglustat mit einer IC_{50} von 20-37 μM gehemmt. Außerdem wurde experimentell, *in vitro*, eine hemmende Wirkung auf eine nicht lysosomale Glukosylzeramidase gezeigt. Die hemmende Wirkung auf die Glukosylzeramidsynthese bildet die Grundlage für eine Substratreduktionstherapie bei der Gaucher-Krankheit.

Die Zulassungsstudie mit Miglustat wurde an Patienten durchgeführt, die sich einer ERT nicht unterziehen wollten oder konnten. Zu den Gründen zählten die Belastung durch intravenöse Infusionen und Schwierigkeiten, einen venösen Zugang zu legen. 28 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Gaucher-Krankheit des Typs 1 nahmen an dieser 12-monatigen nicht komparativen Studie teil und 22 Patienten schlossen die Studie ab. Nach 12 Monaten zeigte sich eine durchschnittliche Verringerung des Lebervolumens von 12,1 % und des Milzvolumens von 19,0 %. Es wurde eine durchschnittliche Zunahme der Hämoglobinkonzentration von 0,26 g/dl sowie eine durchschnittliche Zunahme der Blutplättchenzahl von $8,29 \times 10^9/l$ beobachtet. 18 Patienten nahmen im Anschluss an die Zulassungsstudie im Rahmen einer optionalen Verlängerungsstudie weiterhin Miglustat entsprechend dem Therapieprotokoll ein. Der klinische Nutzen wurde bei 13 Patienten nach 24 und 36 Monaten beurteilt. Nach 3 Jahren kontinuierlicher Behandlung mit Miglustat betrug die durchschnittliche Verringerung der Leber- und Milzvolumina 17,5 % bzw. 29,6 %. Der durchschnittliche Anstieg der Blutplättchenzahl betrug $22,2 \times 10^9/l$, der der Hämoglobinkonzentration 0,95 g/dl.

In einer zweiten offenen, kontrollierten Studie wurden 36 Patienten, die mindestens 2 Jahre mit der Enzymsubstitutionstherapie (ERT) behandelt worden waren, in drei Behandlungsgruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt weiterhin Imiglucerase, eine weitere Gruppe erhielt zusätzlich Miglustat und eine dritte Gruppe beendete die Imiglucerase-Therapie und wurde auf Miglustat umgestellt. Diese Studie wurde über eine randomisierte Vergleichsphase von 6 Monaten durchgeführt, an die sich eine 18-monatige Verlängerungsphase anschloss, in der alle Patienten ausschließlich mit Miglustat behandelt wurden. In den ersten 6 Monaten blieben die Organvolumina von Leber und Milz sowie die Hämoglobinspiegel bei Patienten, die auf Miglustat umgestellt worden waren, unverändert. Bei einigen Patienten wurden eine Verringerung der Thrombozytenzahl und eine Zunahme der Chitotriosidase-Aktivität beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass unter Monotherapie mit Miglustat möglicherweise nicht bei allen Patienten eine gleich gute Kontrolle der Krankheitsaktivität aufrechterhalten bleibt. 29 Patienten traten in die Verlängerungsphase ein. Nach 18 und 24 Monaten unter Monotherapie mit Miglustat (20 bzw. 6 Patienten) war die Stabilisierung der Erkrankung im Vergleich zu den Untersuchungsergebnissen, die nach 6 Monaten erhoben wurden, unverändert. Bei

keinem Patienten kam es nach der Umstellung auf Monotherapie mit Miglustat zu einer raschen Verschlechterung der Gaucher-Krankheit des Typs 1.

In beiden oben genannten Studien wurde eine Gesamttagesdosis von 300 mg Miglustat, verteilt auf drei Tagesgaben, verabreicht. An 18 Patienten wurde eine weitere Monotherapiestudie mit einer Gesamttagesdosis von 150 mg durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen eine geringere Wirksamkeit im Vergleich zu einer Gesamttagesdosis von 300 mg.

In einer offenen, nicht komparativen, 2-Jahres-Studie wurden 42 Patienten mit Typ-1-Gaucher-Krankheit eingeschlossen, die mindestens 3 Jahre mit der Enzymsubstitutionstherapie (ERT) behandelt wurden und die über mindestens 2 Jahre die Kriterien für einen stabilen Krankheitsverlauf erfüllten. Die Patienten wurden auf eine Monotherapie mit 100 mg Miglustat dreimal täglich umgestellt. Das Lebertvolumen (primärer Endpunkt) blieb von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung unverändert. Bei 6 Patienten wurde die Behandlung mit Miglustat aufgrund potentieller Krankheitsverschlechterung, wie im Studienprotokoll definiert, vorzeitig abgebrochen. Bei 13 Patienten wurde die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Kleine mittlere Reduktionen des Hämoglobin-Wertes $[-0,95 \text{ g/dl (95 \% CI: -1,38, -0,53)}]$ und der Thrombozytenzahl $[-44,1 \times 10^9/l \text{ (95 \% CI: -57,6, -30,7)}]$ wurden zwischen Behandlungsbeginn und Studienende beobachtet. 21 Patienten beendeten die Behandlung mit Miglustat nach 24 Monaten. Bei 18 dieser Patienten waren bei Studienbeginn Leber- und Milz-Volumen, Hämoglobin-Spiegel sowie Thrombozytenzahl innerhalb der etablierten therapeutischen Ziele und bei 16 Patienten verblieben sie auch nach 24 Monaten innerhalb dieser therapeutischen Zielwerte.

Knochenmanifestationen bei der Gaucher-Krankheit des Typs 1 wurden in 3 offenen klinischen Studien an Patienten, die über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren mit dreimal täglich 100 mg Miglustat behandelt wurden ($n=72$) untersucht. Eine gepoolte Analyse der Daten dieser nicht kontrollierten Studien zeigte bei 27 (57 %) und 28 (65 %) der Patienten, bei denen eine Langzeitmessung der Knochendichte durchgeführt wurde, eine Zunahme des Z-Scores für die Knochenmineralisationsdichte von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals um mehr als 0,1 Einheiten gegenüber dem Ausgangswert. Während des Behandlungszeitraumes traten keine Knochenkrisen, avaskuläre Nekrosen oder Frakturen auf.

Niemann-Pick-Krankheit Typ C

Die Niemann-Pick-Krankheit Typ C ist eine sehr seltene, zwangsläufig progredient und schließlich tödlich verlaufende neurodegenerative Erkrankung, die durch eine Beeinträchtigung des intrazellulären Lipid-Transports gekennzeichnet ist. Die neurologischen Manifestationen werden als Folge der erhöhten Anreicherung von Glykosphingolipiden in Neuronen und Gliazellen gesehen.

Unterstützende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Miglustat wurden in einer prospektiven offenen klinischen Studie und über eine retrospektive Auswertung erhoben. Die klinische Studie wurde mit 29 erwachsenen und jugendlichen Patienten über einen kontrollierten Studienzeitraum von 12 Monaten durchgeführt, gefolgt von einer Verlängerungsphase mit einer durchschnittlichen Gesamtdauer von 3,9 Jahren bis zu 5,6 Jahren. Zusätzlich waren 12 pädiatrische Patienten in einer nicht-kontrollierten Substudie über einen Zeitraum von durchschnittlich insgesamt 3,1 Jahren bis zu 4,4 Jahren eingeschlossen. 14 der 41 Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden mehr als 3 Jahre lang mit Miglustat behandelt. Die retrospektive Auswertung bezieht sich auf eine Fallserie von 66 Patienten, die außerhalb der klinischen Studie im Mittel 1,5 Jahre lang mit Miglustat behandelt wurden. Beide Datensätze beinhalteten pädiatrische, jugendliche und erwachsene Patienten im Alter von 1 bis 43 Jahren. Die übliche Miglustat-Dosis war 200 mg dreimal täglich und wurde bei pädiatrischen Patienten entsprechend der Körperoberfläche angepasst.

Insgesamt zeigen die Daten, dass die Progression klinisch relevanter neurologischer Symptome bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C durch eine Behandlung mit Miglustat aufgehalten werden kann.

Der Nutzen der Behandlung neurologischer Manifestationen bei Patienten mit Niemann-Pick-

Krankheit Typ C mit Miglustat sollte regelmäßig, z. B. alle 6 Monate, bewertet werden; über eine Fortsetzung der Therapie sollte nach mindestens einem Jahr der Behandlung mit Miglustat entschieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Miglustat wurden bei gesunden Patienten, an einer kleinen Gruppe von Patienten mit der Gaucher-Krankheit des Typs 1, Fabry-Krankheit, HIV-infizierten Patienten und an Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C oder Gaucher-Krankheit des Typs 3 ermittelt.

Die Kinetik von Miglustat scheint sich linear zur Dosis zu verhalten und ist zeitunabhängig. Bei gesunden Patienten wird Miglustat rasch resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden ungefähr 2 Stunden nach der Einnahme der Dosis erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde nicht bestimmt. Die gleichzeitige Verabreichung einer Mahlzeit senkt die Resorptionsrate ($C_{\max}$ ging um 36 % zurück und $t_{\max}$ verzögerte sich um 2 Stunden), hat jedoch keine statistisch signifikante Auswirkung auf das Ausmaß der Resorption von Miglustat (AUC-Rückgang um 14 %).

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Miglustat liegt bei 83 l. Miglustat bindet nicht an Plasmaproteine. Miglustat wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden, wobei der unveränderte Wirkstoff im Urin 70-80 % der Dosis ausmacht. Die scheinbare orale Clearance (CL/F) liegt bei 230 ± 39 ml/min. Die durchschnittliche Halbwertszeit liegt bei 6 - 7 Stunden.

Nach einmaliger Verabreichung einer Dosis von 100 mg ^{14}C -Miglustat an gesunde Probanden wurden 83 % der Radioaktivität im Urin und 12 % in den Fäzes wiedergefunden. Verschiedene Metaboliten wurden in Urin und Fäzes identifiziert. Miglustatglucuronid war mit 5 % der Dosis Hauptmetabolit im Urin. Die terminale Halbwertszeit der Radioaktivität im Plasma war 150 h, was auf einen oder mehrere Metaboliten mit einer sehr langen Halbwertszeit hinweist. Der verantwortliche Metabolit ist nicht identifiziert worden, er könnte sich aber anreichern und Konzentrationen erreichen, die die von Miglustat unter Steady-State-Bedingungen übertreffen.

Die Pharmakokinetik von Miglustat ist im Vergleich zu gesunden Probanden bei erwachsenen Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 und Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten wurden an pädiatrischen Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 3 im Alter von 3-15 Jahren bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C im Alter von 5-16 Jahren ermittelt. Die Dosierung bei Kindern von 200 mg dreimal täglich, angepasst nach Körperoberfläche, führte zu $C_{\max}$ - und AUC_τ -Werten, die ungefähr das Doppelte der Werte betrug, die nach Gabe von 100 mg dreimal täglich bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 erreicht wurden; dies ist mit der dosislinearen Pharmakokinetik von Miglustat vereinbar. Unter Steady-State-Bedingungen betrug die Konzentration von Miglustat im Liquor bei sechs Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 3 31,4-67,2 % der Konzentration im Plasma.

Aus einer begrenzten Datenmenge von Patienten, die an der Fabry-Krankheit und einer eingeschränkten Nierenfunktion litten, geht hervor, dass CL/F mit abnehmender Nierenfunktion sinkt. Obwohl die Anzahl der Patienten mit leichter oder mittlerer Nierenfunktionsstörung sehr gering war, weisen die Daten bei einer leichten und mittleren Nierenfunktionsstörung auf eine Senkung von CL/F um ca. 40 % bzw. 60 % hin (siehe Abschnitt 4.2). Die Daten bei einer schweren Nierenfunktionsstörung beschränken sich auf zwei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance im Bereich von 18-29 ml/min und können nicht über diesen Bereich hinaus extrapoliert werden. Diese Daten lassen eine Abnahme von CL/F um wenigstens 70 % bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vermuten.

Anhand der verfügbaren Daten konnten keine signifikanten Zusammenhänge oder Tendenzen zwischen den pharmakokinetischen Parametern von Miglustat und demographischen Variablen (Alter, BMI, Geschlecht oder Rasse) festgestellt werden.

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten über Patienten mit Leberfunktionsstörungen, oderältere Patienten (> 70 Jahre) vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die bei allen Spezies hauptsächlich aufgetretenen Begleiterscheinungen waren Gewichtsverlust und Diarrhoe und bei höheren Dosierungen eine Schädigung der Magen-Darm-Schleimhaut (Erosionen und Ulzerationen). Weiterhin wurden in Tierstudien bei Dosierungen, die zu Plasmaspiegeln führten, die ähnlich oder nur mäßig über den therapeutischen Plasmaspiegeln lagen, folgende Effekte beobachtet: Veränderungen in den lymphoiden Organen bei allen untersuchten Spezies, Transaminasen-Veränderungen, Vakuolisierung der Schilddrüse und der Bauchspeicheldrüse, Katarakte, Nierenerkrankungen und Herzmuskelveränderungen bei Ratten. Diese Effekte wurden zum Teil als Sekundäreffekte aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes der Tiere angesehen.

Die Verabreichung von Miglustat an männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten durch orale Sondenfütterung mit Dosierungen von 30, 60 und 180 mg/kg/Tag über 2 Jahre führte zu einem Anstieg der Inzidenz von Hyperplasien testikulärer interstitieller Drüsenzellen (Leydig-Zwischenzellen) sowie zu Adenomen bei männlichen Ratten unter allen Dosierungen. Die mit der niedrigsten Dosierung erreichten Plasmakonzentrationen lagen unter oder waren vergleichbar mit den Plasmakonzentrationen, die bei der empfohlenen human-therapeutischen Dosierung (basierend auf der $AUC_{0-\infty}$) ermittelt wurden. Ein No Observed Effect Level (NOEL-Wert) wurde nicht ermittelt und der Effekt war dosisunabhängig. Es kam nicht zu einer im Zusammenhang mit der Medikation stehenden erhöhten Tumorzinzidenz bei männlichen und weiblichen Ratten in irgendeinem anderen Organ. In Untersuchungen wurde ein rattenspezifischer Mechanismus gezeigt, der als von niedriger Relevanz für den Menschen eingestuft wird.

Die Verabreichung von Miglustat an männliche und weibliche CD1-Mäuse durch orale Sondenfütterung mit Dosierungen von 210, 420 und 840/500 mg/kg/Tag (Dosisreduktion nach einem halben Jahr) über 2 Jahre führte bei beiden Geschlechtern zu einem Anstieg der Inzidenz von entzündlichen und hyperplastischen Läsionen im Dickdarm. Die auf mg/kg/Tag bezogenen und um Unterschiede in der fäkalen Ausscheidung korrigierten Dosierungen waren 8-, 16- und 33-/19-fach höher als die höchste empfohlene human-therapeutische Dosierung (200 mg dreimal täglich). Bei allen Dosierungen traten gelegentlich Dickdarmkarzinome auf, mit einer statistisch signifikant höheren Inzidenz in der Gruppe mit der hohen Dosierung. Eine Relevanz dieser Befunde für den Menschen kann nicht ausgeschlossen werden. Es kam nicht zu einer im Zusammenhang mit der Medikation stehenden erhöhten Tumorzinzidenz in irgendeinem anderen Organ.

In den Standard-Genotoxizitätsuntersuchungen zeigte Miglustat kein Potential für mutagene oder klastogene Effekte.

Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an Ratten zeigten eine Degeneration und Atrophie der Tubuli seminiferi. Andere Studien zeigten Veränderungen von Spermienparametern (Spermienkonzentration, Motilität und Morphologie), die mit einer beobachteten Verringerung der Fertilität in Einklang stehen. Diese Effekte traten bei an die Körperoberfläche angepassten Dosierungen, die vergleichbar mit denen bei Patienten sind, auf, zeigten aber Reversibilität. Miglustat verringerte die Überlebensfähigkeit von Embryonen/Föten von Ratten und Kaninchen. Es wurde über verlängerte Geburtsvorgänge berichtet, nach Implantation kam es vermehrt zu Aborten und die Inzidenz von Gefäßanomalien war bei Kaninchen erhöht. Diese Effekte stehen möglicherweise teilweise im Zusammenhang mit maternaler Toxizität.

Bei weiblichen Ratten wurden in einer 1-Jahres-Studie Veränderungen der Milchbildung beobachtet. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Povidon (K30)
Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackung enthält 7 (perforierte Einzeldosen) oder 7 (nicht perforiert) Kapseln.

Packungsgröße mit 84 Hartkapseln in nicht perforierten Blisterpackungen.

Packungsgröße mit 84x1 Hartkapseln in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline
92213 Saint Cloud Cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1232/001
EU/1/17/1232/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. November 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur: <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Frankreich

Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Frankreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Miglustat Gen.Orph 100 mg Hartkapseln
Miglustat

2. WIRKSTOFF

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Miglustat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel
84 Hartkapseln
84x1 Hartkapseln

5. HINWEISE ZU UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline
92213 Saint Cloud Cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1232/001
EU/1/17/1232/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Miglustat Gen.Orph

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNGEN (nicht perforierte Blisterpackungen)****BLISTERPACKUNGEN (perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Miglustat Gen.Orph 100 mg Hartkapseln
Miglustat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gen.Orph (logo)

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Miglustat Gen.Orph 100 mg Hartkapseln

Miglustat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Miglustat Gen.Orph und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Miglustat Gen.Orph beachten?
3. Wie ist Miglustat Gen.Orph einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Miglustat Gen.Orph aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Miglustat Gen.Orph und wofür wird es angewendet?

Miglustat Gen.Orph enthält den Wirkstoff Miglustat, welcher zu einer Arzneimittelgruppe gehört, die den Stoffwechsel beeinflusst. Es wird zur Behandlung von zwei Krankheiten eingesetzt:

- **Miglustat Gen.Orph wird zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Gaucher-Krankheit des Typs 1 bei Erwachsenen verwendet.**

Bei der Gaucher-Krankheit des Typs 1 wird eine Substanz, Glukosylzeramid, nicht aus Ihrem Körper entfernt. Sie reichert sich in bestimmten Zellen Ihres Immunsystems an. Dies kann zur Vergrößerung der Leber und Milz, zu Blutveränderungen und zu Knochenerkrankungen führen.

Die übliche Behandlung der Gaucher-Krankheit des Typs 1 ist eine Enzyersatztherapie. Miglustat Gen.Orph wird nur bei Patienten angewendet, für die eine Enzyersatztherapie nicht infrage kommt.

- **Miglustat Gen.Orph wird auch bei der Niemann-Pick-Krankheit Typ C zur Behandlung fortschreitender neurologischer Symptome bei Erwachsenen und Kindern verwendet.**

Wenn Sie an Niemann-Pick-Krankheit Typ C leiden, sammeln sich Fette, wie z. B. Glykosphingolipide, in den Zellen Ihres Gehirns an. Dies kann zu Störungen neurologischer Funktionen wie langsamen Augenbewegungen, des Gleichgewichts, des Schluckens und des Gedächtnisses sowie zu Krampfanfällen führen.

Das Wirkprinzip von Miglustat Gen.Orph ist die Hemmung eines Enzyms, der ‚Glukosylzeramidsynthase‘. Es ist verantwortlich für den ersten Schritt in der Synthese der meisten Glykosphingolipide.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Miglustat Gen.Orph beachten?

Miglustat Gen.Orph darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Miglustat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie Miglustat Gen.Orph einnehmen

- wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden,
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden.

Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Miglustat Gen.Orph die folgenden Tests durchführen:

- eine Untersuchung zur Kontrolle der Nerven in Ihren Armen und Beinen,
- Messung des Vitamin-B₁₂-Spiegels,
- Überwachung des Wachstums, wenn Sie ein Kind oder Jugendlicher sind und an Niemann-Pick-Krankheit Typ C leiden,
- Kontrolle der Thrombozytenzahl.

Der Grund für diese Tests ist, dass bei einigen Patienten ein Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen und Füßen oder eine Gewichtsabnahme während der Einnahme von Miglustat Gen.Orph aufgetreten sind. Aufgrund der Tests kann Ihr Arzt entscheiden, ob diese Effekte auf Ihre Erkrankung oder eine Begleiterkrankung zurückzuführen sind oder ob es sich um Nebenwirkungen von Miglustat Gen.Orph handelt (siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen).

Falls Sie Durchfall haben, kann Ihr Arzt Sie gegebenenfalls auffordern, den Gehalt an Laktose und Kohlehydraten wie Saccharose (Haushaltszucker) in Ihrer Ernährung zu vermindern oder Sie auffordern, Miglustat Gen.Orph nicht zusammen mit den Mahlzeiten einzunehmen oder vorübergehend die Dosis von Miglustat Gen.Orph zu verringern. In einigen Fällen kann vom Arzt auch ein Mittel gegen Durchfall wie Loperamid verordnet werden. Bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C, die mit Miglustat Gen.Orph behandelt wurden, sind Fälle von Morbus Crohn (entzündliche Darmerkrankung) berichtet worden. Falls Ihr Durchfall sich durch diese Maßnahmen nicht bessert oder Sie an anderen Bauchbeschwerden leiden, suchen Sie bitte Ihren Arzt auf. In diesem Fall wird Ihr Arzt entscheiden, weitere Untersuchungen durchzuführen, um festzustellen, ob es eine andere Ursache für Ihre Symptome gibt.

Männliche Patienten sollen während der Behandlung mit Miglustat Gen.Orph sowie während der 3 auf die Behandlung mit diesem Arzneimittel folgenden Monate eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Medikament nicht Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) mit Typ-1-Gaucher-Krankheit, weil nicht bekannt ist, ob es bei dieser Krankheit in dieser Altersgruppe wirkt.

Einnahme von Miglustat Gen.Orph zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel, die Imiglucerase enthalten, einnehmen, die gelegentlich zusammen mit Miglustat Gen.Orph angewendet werden. Diese Medikamente können die Menge von Miglustat Gen.Orph in Ihrem Körper verringern.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Sie sollten Miglustat Gen.Orph nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft in Betracht ziehen. Während der Behandlung mit Miglustat Gen.Orph müssen Sie eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Während der Einnahme von Miglustat Gen.Orph dürfen Sie nicht stillen.

Männliche Patienten sollen während der Behandlung mit Miglustat und weitere 3 Monate nach Beendigung der Therapie zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Einnahme von Miglustat Gen.Orph kann Schwindelgefühl verursachen. Führen Sie bei Schwindelgefühl kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

Miglustat Gen.Orph enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Miglustat Gen.Orph einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- **Bei Gaucher-Krankheit des Typs 1:** Bei Erwachsenen ist die übliche Dosis eine Kapsel (100 mg) dreimal täglich (morgens, nachmittags und abends). Dies bedeutet maximal drei Kapseln pro Tag (300 mg).
- **Bei der Niemann-Pick-Krankheit Typ C:** Bei Erwachsenen und Jugendlichen (über 12 Jahre) ist die übliche Dosis zwei Kapseln (200 mg) dreimal täglich (morgens, nachmittags und abends). Dies bedeutet maximal sechs Kapseln pro Tag (600 mg).

Bei Kindern **unter 12 Jahren**, wird Ihr Arzt die Dosis bei Niemann-Pick-Krankheit Typ C anpassen.

Wenn Sie ein Problem mit Ihren Nieren haben, erhalten Sie gegebenenfalls eine niedrigere Anfangsdosis. Wenn Sie während der Einnahme von Miglustat Gen.Orph an Durchfall leiden (siehe Abschnitt 4), kann Ihr Arzt die Dosis herabsetzen, z. B. auf eine Kapsel (100 mg) einmal oder zweimal täglich. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Ihre Behandlung dauern wird.

Miglustat Gen.Orph kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Schlucken Sie die ganze Kapsel mit einem Glas Wasser.

Wenn Sie eine größere Menge von Miglustat Gen.Orph eingenommen haben als Sie sollten

Wenn Sie mehr Kapseln eingenommen haben als Sie sollten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt. In klinischen Studien wurde Miglustat in Dosierungen bis zu 3 000 mg angewendet: dies führte zu einer Abnahme der weißen Blutkörperchen und anderen Nebenwirkungen ähnlich jenen, die in Abschnitt 4 beschrieben sind.

Wenn Sie die Einnahme von Miglustat Gen.Orph vergessen haben

Nehmen Sie die nächste Kapsel zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Miglustat Gen.Orph abbrechen

Brechen Sie die Behandlung mit Miglustat Gen.Orph nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen

Einige Patienten verspürten ein Kribbeln und Taubheitsgefühl in Händen und Füßen (häufig beobachtet). Dies könnten Zeichen einer peripheren Neuropathie infolge von Nebenwirkungen von Miglustat Gen.Orph, aber auch Folgen bestehender Erkrankungen sein. Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Miglustat Gen.Orph einige Untersuchungen durchführen, um dies herauszufinden (siehe Abschnitt 2).

Falls bei Ihnen irgendwelche dieser Wirkungen auftreten, fragen Sie bitte so schnell wie möglich Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie einen leichten Tremor (Zittern) bekommen, üblicherweise zitternde Hände, fragen Sie bitte so schnell wie möglich Ihren Arzt um Rat. Das Zittern verschwindet häufig, ohne dass die Behandlung beendet werden muss. Gelegentlich muss Ihr Arzt allerdings die Dosis von Miglustat Gen.Orph verringern oder die Behandlung mit Miglustat Gen.Orph abbrechen, um das Zittern zu beenden.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
Die häufigsten Nebenwirkungen sind Durchfall, Blähungen, Bauch-/Magenschmerzen, Gewichtsverlust und verminderter Appetit.

Machen Sie sich keine Sorgen, **wenn Sie** zu Beginn der Behandlung mit Miglustat Gen.Orph **etwas Gewicht verlieren**. Im Allgemeinen hört die Gewichtsabnahme im Verlauf der Behandlung von selbst wieder auf.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Zu den häufigen Nebenwirkungen der Behandlung gehören Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien (Kribbeln und Taubheitsgefühl), Koordinationsstörungen, Hypästhesien (verminderte Berührungsempfindung), Verdauungsstörungen (Sodbrennen), Übelkeit, Verstopfung und Erbrechen, Völlegefühl oder Bauch-/Magenbeschwerden und Thrombozytopenie (verminderte Blutplättchenzahl). Die neurologischen Symptome und die Thrombozytopenie sind möglicherweise auf die Grundkrankheiten zurückzuführen.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Muskelkrämpfe oder Schwäche, Erschöpfung, Schüttelfrost und Unwohlsein, Depression, Schlafschwierigkeiten, Vergesslichkeit und verminderte Libido.

Bei den meisten Patienten treten in der Regel eine oder mehrere dieser Nebenwirkungen zu Beginn der Behandlung oder phasenweise während der Behandlung auf. In der Mehrheit sind diese Fälle leichter Natur und klingen schnell wieder ab. Wenn irgendwelche dieser Nebenwirkungen Ihnen Probleme bereiten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Er wird möglicherweise die Dosis von Miglustat Gen.Orph verringern oder Ihnen andere Arzneimittel zur Bekämpfung der Nebenwirkungen empfehlen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Miglustat Gen.Orph aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie dieses Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Miglustat Gen.Orph enthält

- Der Wirkstoff ist:
Miglustat 100 mg.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A),
Povidon (K30),
Magnesiumstearat,
Gelatine,
Titandioxid (E 171).

Siehe Abschnitt 2 „Miglustat Gen.Orph enthält Natrium“

Wie Miglustat Gen.Orph aussieht und Inhalt der Packung

Miglustat Gen.Orph 100 mg Hartkapseln sind Hartgelatinekapseln der Größe 4 mit einem weißen, undurchsichtigen Kapselober- und -unterteil und 14 mm lang.
Packungsgrößen mit 84 Hartkapseln in nicht perforierten Blisterpackungen und 84x1 Hartkapseln in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline
92213 Saint Cloud Cedex
Frankreich

Hersteller

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Frankreich
oder
Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

Gen.Orph
Tél/Tel: +32 (0)496 85 87 49
e-mail: reg@studiopharma.be

България
Диакомерс ЕООД
Тел.: +359 2 807 50 00
E-mail: diacommerce@diacommerce.bg

Česká republika
Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Danmark
Gen.Orph
Tlf: +46 (0)8 21 54 45
e-mail:
pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Deutschland
Gen.Orph
Tel: +49 30 8560687897
email:
pharmacovigilance.DE@propharmagroup.com

Eesti
Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Ελλάδα
Gen.Orph
Τηλ: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

España
Biojam España, S.L.
Tel: +34 683 13 71 84
e-mail: drugsafety.es@phagecon.pt

France
Gen.Orph
Tél.: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@gen-orph.com

Hrvatska
Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Ireland
Gen.Orph
Tel : +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Ísland

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Luxembourg/Luxemburg
Gen.Orph
Tél/Tel.: +32 (0)496 85 87 49
email: reg@studiopharma.be

Magyarország
HMS Pharma Kft.
Tel.: +36 30 375 8124
e-mail: pharmacovigilance@hmspharma.com

Malta
Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Nederland
Gen.Orph
Tel: +32 (0)496 85 87 49
e-mail: reg@studiopharma.be

Norge
Gen.Orph
Tlf: +46 (0)8 21 54 45
e-mail: pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Österreich
Gen.Orph
Tel : +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Polska
Gen.Orph
Tel.: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Portugal
Biojam, S.A.
Tel: +351 212 697 912
e-mail: farmacovigilancia@phagecon.pt

România
Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Slovenija
Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Slovenská republika

Gen.Orph
Sími: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Italia

Biovalley Investments Partner S.r.l.
Tel: +39 040 899 2219
e.mail: info@biovalleyinvestmentspartner.it

Κύπρος

Gen.Orph
Τηλ: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Latvija

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@gen-orph.com

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Suomi/Finland

Gen.Orph
Puh/Tel : +46 (0)8 21 54 45
e-mail : pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Sverige

Gen.Orph
Tel: +46 (0)8 21 54 45
e-mail : pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

United Kingdom

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.