

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Miglustat Gen.Orph 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 100 mg miglustat.

For en full liste med hjelpestoffer, se avsnitt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Harde gelatinkapsler med hvit, ugjennomsiktig hette og hoveddel, størrelse 4 med lengde ca. 14,0 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Miglustat Gen.Orph er indisert til oral behandling av pasienter med lett til moderat Gauchers sykdom type 1. Miglustat Gen.Orph skal kun brukes til behandling av pasienter som anses som uegnet for enzymerstatningsbehandling (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør foreskrives av lege med erfaring innen behandling av Gauchers sykdom.

Dosering

Voksne

Anbefalt startdose ved behandling av voksne pasienter med Gauchers sykdom type 1 er 100 mg tre ganger om dagen.

Midlertidig dosereduksjon til 100 mg en eller to ganger om dagen kan være nødvendig hos enkelte pasienter på grunn av diaré.

Pediatrik populasjon

Effekt av Miglustat Gen.Orph hos barn og ungdom i alderen 0–17 år med Gauchers sykdom type 1 har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ingen erfaring med bruk av Miglustat Gen.Orph hos pasienter over 70 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske data antyder økt systemisk respons for miglustat hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med en justert kreatininclearance på 50–70 ml/min/1,73 m², skal administrering starte med en dose på 100 mg to ganger daglig hos pasienter med Gauchers sykdom type 1.

Hos pasienter med en justert kreatininclearance på 30–50 ml/min/1,73 m², skal administrering starte med en dose på 100 mg én gang daglig med Gauchers sykdom type 1. Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min/1,73 m²) anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Miglustat Gen.Orph er ikke vurdert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Miglustat Gen.Orph kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet ovenfor virkestoffet eller for ett eller flere av hjelpestoffene (listet opp i pkt. 6.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tremor

Omtrent 37 % av pasientene i kliniske studier med Gauchers sykdom type 1 rapporterte om tremor ved behandlingen. Disse skjjelvingene ble beskrevet som alvorlig fysiologisk tremor i hendene. Tremoren begynte vanligvis den første måneden og opphørte i mange tilfeller under behandling etter mellom 1 til 3 måneder. En dosereduksjon kan redusere tremoren, vanligvis innen få dager, men seponering av behandling kan av og til være nødvendig.

Gastrointestinale forstyrrelser

Gastrointestinale reaksjoner, i hovedsak diaré, har blitt observert hos mer enn 80 % av pasientene, enten ved starten av behandlingen eller periodisk i løpet av behandlingen (se pkt. 4.8). Dette skyldes mest sannsynlig hemming av intestinale disakkarider, som sukrase-isomaltase i mage- og tarmkanalen, som fører til redusert absorpsjon av disakkarider fra dietten. I klinisk praksis er det vist at miglustatinduserte gastrointestinal hendelser påvirkes av individuelle endringer i kostholdet (for eksempel reduksjon av inntak av sukrose, laktose og andre karbohydrater), ved å ta miglustat mellom måltidene og/eller sammen med legemidler mot diaré, som loperamid. Hos enkelte pasienter kan det være behov for midlertidig dosereduksjon. Pasienter med kronisk diaré eller andre vedvarende gastrointestinale hendelser som ikke responderer på ovenstående tiltak, bør undersøkes klinisk. Bruk av Miglustat hos pasienter med betydelig gastrointestinal sykdom, herunder inflammatorisk tarmsykdom, er ikke undersøkt.

Effekter på spermatogenese

Mannlige pasienter bør benytte en pålitelig prevensjonsmetode mens de behandles med Miglustat Gen.Orph. Studier hos rotter har vist at miglustat har en negativ effekt på spermatogenesisen og spermaparametere, og reduserer fertiliteten (se pkt. 4.6 og 5.3). Inntil ytterligere informasjon blir tilgjengelig, bør mannlige pasienter avslutte bruk av Miglustat Gen.Orph og benytte pålitelige prevensjonsmidler i ytterligere 3 måneder før de forsøker å unnfange.

Spesielle pasientgrupper

Fordi det foreligger begrensede erfaringer, bør Miglustat Gen.Orph brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon. Det er en nær sammenheng mellom nyrefunksjon og miglustatclearance, og eksponering for miglustat økes merkbart hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske erfaringer fra disse pasientene til å kunne fastsette doseanbefalinger. Bruk av Miglustat Gen.Orph hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min/1,73 m²) anbefales ikke.

Gauchers sykdom Type 1

Selv om det ikke er gjort noen direkte sammenligninger med enzymerstatningsbehandling (ERT) hos behandlingsnaive pasienter med Gauchers sykdom type 1, foreligger det ingen tegn på at miglustat har

noen fordel innen sikkerhet eller effekt fremfor ERT. ERT er standardbehandlingen for pasienter som behandles for Gauchers sykdom type 1 (se pkt. 5.1.). Effekten og sikkerheten til miglustat har ikke blitt spesifikt vurdert hos pasienter med uttalt Gauchers sykdom.

Regelmessig overvåking av vitamin B₁₂-nivåene anbefales, da B₁₂-mangel ofte oppstår hos pasienter med Gauchers sykdom type 1.

Det er rapportert tilfeller av perifer nevropati hos pasienter behandlet med miglustat, enten alene eller samtidig med andre tilstander som mangel på vitamin B₁₂ og monoklonal gammopati. Perifer nevropati virker å være vanligere hos pasienter med Gauchers sykdom type 1, sammenlignet med den generelle pasientgruppen. Alle pasienter bør gå gjennom en baselinevurdering og regelmessig nevrologisk vurdering.

Hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 anbefales kontroll av trombocytall. Det har blitt observert lett reduksjon av trombocytall uten blødninger hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 som byttet behandling fra ERT til miglustat.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Begrensede data antyder at samtidig administrering av miglustat og enzymerstatning med imiglucerase hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 kan føre til redusert eksponering for miglustat (reduksjoner på ca. 22 % i C_{max} og 14 % i AUC ble observert i en liten parallellgruppestudie). Denne studien antydte også at miglustat har ingen, eller begrenset, effekt på farmakokinetikken til imiglucerase.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen adekvate data fra bruk av miglustat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert dystoki (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Miglustat går over i placenta og må ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om miglustat overføres til morsmelk. Miglustat Gen.Orph må ikke tas under amming.

Fertilitet

Studier på rotter har vist at miglustat har en negativ innvirkning på spermiestruktur (motilitet og morfologi) og derfor reduserer fertiliteten (se pkt. 4.4 og 5.3). Inntil ytterligere informasjon blir tilgjengelig bør mannlige pasienter som ønsker å unnfange et barn, avslutte behandlingen med Miglustat Gen.Orph og bruke en pålitelig prevensjonsmetode i ytterligere 3 måneder.

Kvinner som kan bli gravide må bruke egnet prevensjon. Mannlige pasienter bør bruke en pålitelig prevensjonsmetode mens de behandles med Miglustat Gen.Orph. (se pkt. 4.4 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Miglustat Gen.Orph har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet har blitt rapportert som en vanlig bivirkning, og pasienter som lider av svimmelhet bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er ikke påvist noen akutte symptomer på overdosering. Miglustat har blitt gitt i doser på opptil 3000 mg/dag i opptil seks måneder hos HIV-positive pasienter under kliniske forsøk. Observerte bivirkninger inkluderte granulocytopeni, svimmelhet og parestesi. Leukopeni og neutropeni har også blitt observert i en lignende gruppe pasienter som fikk 800 mg/dag eller høyere dose.

Behandling

Ved overdose anbefales generell medisinsk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX06

Gauchers sykdom type 1 er en arvelig stoffskiftesykdom som skyldes manglende evne til å bryte ned glukosylceramid, noe som fører til lysosomlagring av dette stoffet og utbredt patologi. Miglustat hemmer glukosylceramidsyntase, enzymet som forårsaker første trinn i syntesen av de fleste glykolipider. *In vitro* hemmes glukosylceramidsyntase av miglustat med IC_{50} av 20-37 μ M. I tillegg har hemmende virkning på en ikke-lysosomal glukosylceramidase blitt demonstrert i *in vitro* forsøk. Den hemmende virkningen på glukosylceramidsyntase er årsaken til at det benyttes substratreduksjonsbehandling ved Gauchers sykdom.

Pivotalforsøket med miglustat ble gjort på pasienter som ikke kunne gis eller ikke ønsket ERT. Begrunnelsene for ikke å bruke ERT inkluderte belastningen med intravenøse infusjoner og vanskeligheter med venetilgang. 28 pasienter med mild til moderat Gauchers sykdom type 1 deltok i denne 12 måneder lange ikke-komparative studien, og 22 pasienter fullførte studien. Ved 12 måneder var det en gjennomsnittlig reduksjon i leverorganvolumet på 12,1 % og en gjennomsnittlig reduksjon i miltvolumet på 19,0 %. En gjennomsnittlig økning i konsentrasjonen av hemoglobin på 0,26 g/dl og en gjennomsnittlig økning i blodplattetall på $8,29 \times 10^9/l$ ble observert. 18 pasienter fortsatte deretter å ta miglustat i en valgfri, forlenget behandlingsprotokoll. Kliniske fordeler har blitt vurdert ved 24 og 36 måneder hos 13 pasienter. Etter 3 år med kontinuerlig behandling med miglustat, var gjennomsnittlig reduksjon i organvolumet for lever og milt på henholdsvis 17,5 % og 29,6 %. Det var en gjennomsnittlig økning på $22,2 \times 10^9/l$ i blodplattetall og en gjennomsnittlig økning på 0,95 g/dl i hemoglobinkonsentrasjonen.

En annen åpen, kontrollert studie randomiserte 36 pasienter, som hadde fått minimum 2 års behandling med ERT, i tre behandlingsgrupper: fortsatt behandling med imiglucerase, imiglucerase kombinert med miglustat eller overgang til miglustat. Denne studien ble gjennomført over en 6 måneders randomisert sammenligningsperiode, etterfulgt av en 18 måneders forlengelse der alle pasienter fikk monoterapi med miglustat. I de første 6 månedene var det ingen endring i organvolumet for lever og milt, og hemoglobinnivåer hos pasienter som byttet til miglustat. Hos noen pasienter var det reduksjoner i blodplattetall og økning i chitotriosidaseaktivitet, som antyder at monoterapi med miglustat kanskje ikke har samme kontroll over sykdomsaktiviteten hos alle pasienter. 29 pasienter fortsatte i forlengelsesperioden. Sammenlignet med målingene etter 6 måneder, var sykdomskontroll uendret etter 18 og 24 måneder med monoterapi med miglustat (henholdsvis 20 og 6 pasienter). Ingen pasient viste rask forverring av Gauchers sykdom type 1 etter overgangen til monoterapi med miglustat.

I de to studiene ovenfor ble det brukt en total daglig dose på 300 mg miglustat gitt i tre delte doser. En ytterligere monoterapistudie ble gjennomført med 18 pasienter med en total daglig dose på 150 mg. Resultatene antyder redusert virkning sammenlignet med en total daglig dose på 300 mg.

En åpen, ikke-komparativ, 2-års studie omfattet 42 pasienter med Gauchers sykdom type 1 som hadde fått ERT i minst 3 år og som oppfylte kriteriene for stabil sykdom i minst 2 år. Pasientene ble overført til monoterapi med miglustat 100 mg tre ganger om dagen. Levervolum (primær effektparameter) var uendret fra baseline til slutten på behandlingen. 6 pasienter fikk sin behandling med miglustat avbrutt tidlig på grunn av potensiell sykdomsforverring, som definert i studien. 13 pasienter avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger. En liten gjennomsnittlig reduksjon i hemoglobin [$-0,95$ g/dl (95 % CI: $-1,38, -0,53$)] og blodplattetall [$-44,1 \times 10^9/l$ (95 % CI: $-57,6, -30,7$)] ble observert mellom baseline og slutten på studien. 22 pasienter gjennomførte 24 måneders behandling med miglustat. Av disse var 18 pasienter på baseline innenfor etablerte terapeutiske mål for lever- og miltvolum, hemoglobinnivåer og blodplattetall, og 16 av disse fortsatt var innenfor alle disse terapeutiske målene ved 24 måneder.

Benmanifestasjoner av Gauchers sykdom type 1 ble vurdert i 3 åpne kliniske studier med pasienter behandlet med miglustat, 100 mg t.i.d. i opptil 2 år ($n = 72$). I en samlet analyse av ukontrollerte data, økte Z-verdien for benmineraltetthet i korsrygg og lårhals med over 0,1 enheter fra baseline hos 27 (57 %) og 28 (65 %) av pasientene med måling av longitudinal bentetthet over tid. Det var ingen tilfeller av benkrise, avaskulær nekrose eller fraktur i behandlingsperioden.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske parameterne til miglustat ble vurdert hos friske forsøkspersoner og et lite antall pasienter med Gauchers sykdom type 1, Fabrys sykdom, pasienter med HIV-infeksjon og hos voksne, ungdom og barn med Gauchers sykdom type 3.

Kinetikken til miglustat ser ut til å være doselineær og tidsuavhengig. Miglustat absorberes raskt hos friske forsøkspersoner. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca. 2 timer etter doseinntak. Absolutt biotilgjengelighet har ikke blitt fastslått. Samtidig matinntak reduserer absorpsjonshastigheten (C_{max} ble redusert med 36 % og t_{max} forsinket med 2 timer), men dette har ingen statistisk signifikant effekt på absorpsjon av miglustat (AUC redusert med 14 %).

Tilsynelatende distribusjonsvolum av miglustat er 83 l. Miglustat bindes ikke til plasmaproteiner. Miglustat elimineres hovedsakelig ved nyreutskillelse, og uendret legemiddel tilsvarende 70–80 % av dosen gjenfinnes i urin. Tilsynelatende oral clearance (CL/F) er 230 ± 39 ml/minutt. Gjennomsnittlig halveringstid er 6–7 timer.

Etter administrasjon av en enkeltdose på 100 mg ^{14}C -miglustat til friske forsøkspersoner, ble 83 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 12 % i fæces. Flere metabolitter ble identifisert i urin og fæces. Den vanligste metabolitten i urin var miglustatglukuronid, tilsvarende 5 % av dosen. Terminal halveringstid for radioaktivitet i plasma var 150 timer, noe som indikerer én eller flere metabolitter med svært lang halveringstid. Den aktuelle metabolitten er ikke identifisert, men kan akkumuleres og nå konsentrasjoner som overskrider miglustats ved steady state.

Farmakokinetikken til miglustat hos voksne pasienter med Gauchers sykdom type 1 er tilsvarende som hos friske forsøkspersoner.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikkdata ble innhentet fra pediatripasienter med Gauchers sykdom type 3 i alderen 3 til 15 år. Ved steady state var konsentrasjonen av miglustat i ryggmargsvæsken til seks pasienter med Gauchers sykdom type 3 på 31,4 – 67,2 % av konsentrasjonen i plasma.

Begrensede data fra pasienter med Fabrys sykdom og nedsatt nyrefunksjon viste at CL/F reduseres med nedsatt nyrefunksjon. Selv om antallet forsøkspersoner med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon

var svært lavt, antyder dataene en omtrentlig økning i CL/F på henholdsvis 40 % og 60 % i lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Data om alvorlig nedsatt nyrefunksjon er begrenset til to pasienter med kreatininclearance i området 18–29 ml/min og kan ikke ekstrapoleres under dette området. Disse dataene antyder en reduksjon i CL/F med minst 70 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Fra de tilgjengelige dataene ble det ikke registrert noe signifikant forhold eller trender mellom miglustats farmakokinetiske parametere og demografiske variabler (alder, BMI, kjønn eller rase).

Det finnes ingen farmakokinetiske data for pasienter med nedsatt leverfunksjon blant barn og ungdom med Gauchers sykdom type 1 eller hos eldre (> 70 år).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hovedeffektene som var felles for alle arter var vekttap og diaré samt skade på gastrointestinale slimhinner (erosjon og sårdannelse) ved høyere doser. Andre effekter som ble sett hos dyr ved doser som medførte eksponeringsnivåer tilsvarende eller moderat høyere enn kliniske eksponeringsnivåer var: endringer i lymfoidorganer hos alle testede arter, transaminaseendringer, vakuolering i skjoldbruskkjertelen og pankreas, katarakt, nefropati og myokardendringer hos rotter. Disse funnene ble ansett som sekundære til generell svekkelse.

Oral administrering av miglustat hos hunn- og hannrotter av arten Sprague-Dawley i 2 år med doser på 30, 60 og 180 mg/kg/døgn, medførte en økning i antall interstitielle (Leydig-celle) hyperplasier i testiklene og adenoma hos hannrotter ved alle dosenivåer. Systemisk eksponering ved laveste dose var mindre eller sammenlignbar med observasjoner hos mennesker (basert på AUC_{0-∞}) ved anbefalt dosering. Høyeste nivå uten observert effekt (NOEL, No Observed Effect Level) kunne ikke fastslås, og effekten var ikke doseavhengig. Det var ingen legemiddelrelatert økning i tumorforekomst i andre organer hos hann- eller hunnrotter. Mekanistiske studier viste en rottespesifikk mekanisme som anses å ha liten eller ingen betydning for mennesker.

Oral administrering av miglustat til CD1 hunn- og hannmus i 2 år med doser på 210, 420 og 840/500 mg/kg/døgn (dosereduksjon etter et halvt år), medførte økt forekomst av inflammatoriske og hyperplastiske endringer i tykktarmen hos begge kjønn. Basert på mg/kg/døgn, korrigert for forskjeller i fekal utskillelse, tilsvarte dosene 8, 16 og 33/19 ganger høyeste anbefalte dose for mennesker (200 mg tre ganger daglig). Carcinom i tykktarmen forekom ved alle doser med en statistisk signifikant økning i den høyeste dosegruppen. Relevans av disse funnene for mennesker kan ikke utelukkes. Det var ingen legemiddelavhengig økning i tumorforekomst i andre organer.

Miglustat viste ikke potensiale for mutagene eller klastogene effekter ved standardoppsettet av gentoksisitetsprøver.

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering hos rotter viste virkninger på seminifert epitel i testis. Andre studier har vist endringer i spermaparametre (motilitet og morfologi) som stemmer overens med observert reduksjon i fertiliteten. Disse virkningene oppsto ved tilsvarende eksponeringsnivåer som hos pasienter, men var reversible. Miglustat hadde en effekt på overlevelsen til embryo/fostre hos rotter og kaniner, dystoki ble rapportert, postimplantasjonstap økte, og det var økt forekomst av vaskulære misdannelser hos kaniner. Disse virkningene kan delvis skyldes toksisitet hos moren.

Laktasjonsendringer ble observert hos hunnrotter i en 1-årig studie. Virkningsmekanismen er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Natriumstivelseglykolat (type A),

Povidon (K30),
Magnesiumstearat.

Kapselskall
Gelatin,
Titandioksid (E171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyamid/aluminium/PVC/aluminium blisterpakning levert i en eske med 12 blisterpakninger, der hver blisterpakning inneholder 7 kapsler, totalt 84 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1232/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

10. OPPDATERINGSDATO

{DD måned ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Miglustat Gen.Orph 100 mg harde kapsler

miglustat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 100 mg miglustat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard.

84 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1232/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEKODNING FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Miglustat Gen.Orph

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Miglustat Gen.Orph 100 mg harde kapsler

miglustat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gen.Orph

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Miglustat Gen.Orph 100 mg harde kapsler miglustat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se punkt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Miglustat Gen.Orph er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Miglustat Gen.Orph
3. Hvordan du bruker Miglustat Gen.Orph
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Miglustat Gen.Orph
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Miglustat Gen.Orph er og hva det brukes mot

Miglustat Gen.Orph inneholder virkestoffet miglustat, som tilhører en gruppe legemidler som påvirker stoffskiftet. Det brukes til å behandle lett til moderat Gauchers sykdom type 1 hos voksne.

Ved Gauchers sykdom type 1, blir et stoff som kalles glukosylceramid ikke fjernet fra kroppen din. Stoffet begynner å samle seg i visse celler i kroppens immunsystem. Dette kan føre til at leveren og milten vokser, endringer i blodet og bensykdommer.

Vanlig behandling av Gauchers sykdom type 1 er enzymerstatning. Miglustat Gen.Orph brukes kun når en pasient anses som uegnet for behandling med enzymerstatning.

2. Hva du må vite før du bruker Miglustat Gen.Orph

Bruk ikke Miglustat Gen.Orph

- dersom du er allergisk overfor miglustat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i punkt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Miglustat Gen.Orph.

- hvis du har en nyrelidelse
- hvis du har en leverlidelse

Legen din vil utføre følgende prøver før og under behandlingen med Miglustat Gen.Orph:

- en undersøkelse for å sjekke nervene i armer og ben
- måling av nivået av vitamin B₁₂
- overvåking av blodplatetall

Årsaken til disse prøvene er at enkelte pasienter har opplevd prikking eller nummenhet i hender og føtter eller vekttnap når de har brukt Miglustat Gen.Orph. Prøvene vil hjelpe legen med å fastslå om disse virkningene skyldes sykdommen din eller andre eksisterende tilstander, eller om de er bivirkninger av Miglustat Gen.Orph (se punkt 4 for nærmere opplysninger).

Hvis du har diaré, kan legen din be deg om å endre kostholdet for å redusere inntaket av laktose og karbohydrater, som sukrose (rørsukker), eller at du ikke tar Miglustat Gen.Orph ved måltider, eller at du midlertidig reduserer dosen din. I noen tilfeller kan legen foreskrive diaréhemmende legemidler, som loperamid. Hvis din diaré ikke blir bedre med disse tiltakene, eller hvis du har andre mageproblemer, må du snakke med legen. I slike tilfeller kan legen bestemme seg for å undersøke deg nærmere.

Mannlige pasienter bør bruke pålitelig prevensjon i løpet av behandlingen med Miglustat Gen.Orph, og i 3 måneder etter avsluttet behandling.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom (under 18 år) med Gauchers sykdom type 1, fordi det er ukjent om det er effektivt mot sykdommen.

Andre legemidler og Miglustat Gen.Orph

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér legen dersom du bruker legemidler som inneholder imiglucerase, som av og til brukes samtidig med Miglustat Gen.Orph. De kan senke mengden av Miglustat Gen.Orph i kroppen din.

Graviditet, amming og fertilitet

Ikke ta Miglustat Gen.Orph hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din kan gi deg mer informasjon. Du må bruke effektiv prevensjon mens du tar Miglustat Gen.Orph. Du må ikke amme mens du tar Miglustat Gen.Orph.

Mannlige pasienter må bruke pålitelig prevensjon under behandlingen med Miglustat Gen.Orph og i 3 måneder etter avsluttet behandling.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Miglustat Gen.Orph kan gjøre deg svimmel. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du er svimmel.

3. Hvordan du bruker Miglustat Gen.Orph

Bruk alltid legemidlet nøyaktig slik legen har sagt. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ved Gauchers sykdom type 1: For voksne er den vanlige dosen én kapsel (100 mg) tre ganger daglig (morgen, ettermiddag, kveld) Dette betyr maksimum tre kapsler om dagen (300 mg).

Hvis du har problemer med nyrene, kan du bli gitt en lavere startdose. Legen din kan redusere dosen, f.eks. til én kapsel (100 mg) en eller to ganger om dagen, hvis du har diaré når du bruker Miglustat Gen.Orph (se pkt. 4). Legen din vil fortelle deg hvor lenge behandlingen vil vare.

Miglustat Gen.Orph kan tas med eller uten mat. Svelg kapselen hel med et glass vann.

Dersom du tar for mye av Miglustat Gen.Orph

Hvis du tar flere kapsler enn du har fått beskjed om, må du kontakte legen med en gang. Miglustat har blitt brukt i kliniske forsøk med doser ti ganger høyere enn den anbefalte dosen. Dette førte til reduksjon i hvite blodlegemer og andre bivirkninger som ligner på det som beskrives i punkt 4.

Dersom du har glemt å ta Miglustat Gen.Orph

Ta neste kapsel til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Miglustat Gen.Orph

Ikke avbryt behandlingen med Miglustat Gen.Orph uten først å snakke med legen. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De alvorligste bivirkningene:

Noen pasienter opplever prikking og nummenhet i hender og føtter (se Vanlig). Dette kan være tegn på perifer nevropati som skyldes bivirkninger av Miglustat Gen.Orph, eller det kan skyldes eksisterende forhold. Legen din vil utføre noen prøver før og under behandlingen med Miglustat Gen.Orph for å vurdere dette (se punkt 2).

Dersom du får noen av disse bivirkningene, skal du rådføre deg med legen din så raskt som mulig.

Dersom du opplever en lettere skjelving, vanligvis skjelvende hender, skal du rådføre deg med legen din så snart som mulig. Skjelvingen forsvinner ofte uten at det er nødvendig å stanse behandlingen. Noen ganger må legen redusere dosen eller stanse behandlingen for å stanse skjelvingen.

Svært vanlige bivirkninger - kan ramme flere enn 1 av 10 personer.

De vanligste bivirkningene er diaré, flatulens (luft i magen), magesmerter, vekttap og nedsatt appetitt.

Dersom du går ned i vekt når du starter behandlingen med Miglustat Gen.Orph, behøver du ikke bekymre deg. De fleste slutter å gå ned i vekt når behandlingen fortsetter.

Vanlige bivirkninger - kan ramme opptil 1 av 10 personer.

Vanlige bivirkninger av behandlingen inkluderer hodepine, svimmelhet, parestesier (prikking og nummenhet), koordinasjonsvansker, hypestesi (reduisert berøringssans), dyspepsi (halsbrann), kvalme, forstoppelse og oppkast, oppsvulming og ubehag i magen og trombocytopeni (reduerte nivåer av blodplater). De nevrologiske symptomene og trombocytopeni kan skyldes den underliggende sykdommen.

Andre mulige bivirkninger er muskelkrampe eller svakhet, utmattelse, frysninger og sykdomsfølelse, depresjon, søvnvansker, glemsomhet og mindre kjønnsdrift.

De fleste pasienter får en eller flere av disse bivirkningene, vanligvis ved starten på behandlingen eller i perioder i løpet av behandlingen. De fleste tilfeller er lette og forsvinner ganske raskt. Kontakt lege hvis noen av disse bivirkningene skaper problemer. Legen kan komme til å redusere dosen av Miglustat Gen.Orph eller anbefale andre legemidler for å begrense bivirkningene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Miglustat Gen.Orph

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter 'Utløpsdato'. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Miglustat Gen.Orph

- Virkestoffet er miglustat 100 mg.
- Andre innholdsstoffer er natriumstivelseglykolat (type A), povidon (K30), magnesiumstearat, gelatin og titandioksid (E171).

Hvordan Miglustat Gen.Orph ser ut og innholdet i pakningen

Miglustat Gen.Orph 100 mg harde kapsler har hvit, ugjennomsiktig hette og hoveddel. De harde gelatinkapslene er av størrelse 4 og er 14,0 mm lange.

Eske med 12 blisterpakninger, hver blisterpakning inneholder 7 kapsler, totalt 84 kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker:

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Gen.Orph
Tél/Tel: +46 (0) 8 551 088 30
e-mail: Genorph.BE@sofus.se

Lietuva

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

България

Gen. Orph
Тел: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@genorph.com

Luxembourg/Luxemburg

Gen. Orph
Tél/Tel.: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@genorph.com

Česká republika

Gen. Orph
Tel: +46 (0)8 551 088 32
email: Genorph.CZ@sofus.se

Magyarország

Gen.Orph
Tel.:+ +46 (0)8 551 088 31
e-mail: Genorph.HU@sofus.se

Danmark

Gen.Orph
Tlf: +46 (0)8 21 54 45
e-mail: pharmacovigilance@sofus.se

Deutschland

Gen. Orph
Tel: +46 (0)8 551 088 34
email: Genorph.DE@sofus.se

Eesti

Gen. Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@genorph.com

Ελλάδα

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

España

Gen. Orph
Tel: +46 (0)8 551 088 41
email: Genorph.ES@sofus.se

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gen. Orph
Tel : +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@genorph.com

Ísland

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

Italia

Gen.Orph
Tel: +46 (0)8 551 088 36
e-mail : Genorph.IT@sofus.se

Κύπρος

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

Latvija

Gen.Orph

Malta

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

Nederland

Gen.Orph
Tel: +46 (0)8 551 088 37
e-mail : Genorph.NL@sofus.se

Norge

Gen.Orph
Tlf: +46 (0)8 21 54 45
e-mail : pharmacovigilance@sofus.se

Österreich

Gen.Orph
Tel : +46 (0)8 551 088 35
e-mail : Genorph.AT@sofus.se

Polska

Gen.Orph
Tel.: +46 (0)8 551 088 38
e-mail : Genorph.PL@sofus.se

Portugal

Gen.Orph
Tel: +46 (0)8 551 088 40
e-mail : Genorph.PT@sofus.se

România

Gen.Orph
Tel: +46 (0)8 551 088 39
e-mail : Genorph.RO@sofus.se

Slovenija

Gen. Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@genorph.com

Slovenská republika

Gen.Orph
Tel: +46 (0)8 551 088 33
e-mail : Genorph.SK@sofus.se

Suomi/Finland

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

Sverige

Gen.Orph
Tel: +46 (0)8 21 54 45
e-mail : pharmacovigilance@sofus.se

United Kingdom

Gen.Orph

Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@genorph.com

Tel: +46 (0)8 551 088 42
e-mail : Genorph.UK@sofus.se

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.