

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Miglustat Gen.Orph, 100 mg kõvakapslid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg miglustaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valge läbipaistmatu kaane ja korpusega želatiinist kõvakapslid, suurus 4, pikkusega ligikaudu 14 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Miglustat Gen.Orph on näidustatud kerge kuni mõõduka I tüüpi Gaucher' tõvega täiskasvanud patsientidele suukaudseks manustamiseks. Miglustat Gen.Orph'i võib kasutada ainult patsientide raviks, kellele ensüümasendusravi ei sobi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Miglustat Gen.Orph on näidustatud progresseeruvate neuroloogiliste nähtude raviks ja C-tüüpi Niemanni-Picki tõve raviks täiskasvanutel ja lastel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab toimuma Gaucher' tõve või C-tüüpi Niemanni-Picki tõve kohta vajalikke teadmisi omava arsti järelevalvel.

Annustamine

Annus I tüüpi Gaucher' tõve korral.

Täiskasvanud

I tüüpi Gaucher' tõvega täiskasvanud patsientide jaoks on soovitatavaks algannuseks 100 mg kolm korda ööpäevas.

Diarröa tõttu võib osal patsientidest osutada vajalikuks annuse ajutine vähendamine 100 mg-ni üks või kaks korda ööpäevas.

Lapsed

Miglustaadi efektiivsus I tüüpi Gaucher' tõvega lastel ja noorukitel vanuses 0...17 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Annus C-tüüpi Niemanni-Picki tõve korral

Täiskasvanud

Soovitatav annus C-tüüpi Niemanni-Picki tõvega täiskasvanud patsientide raviks on 200 mg kolm korda ööpäevas.

Lapsed

Soovitatav annus C-tüüpi Niemann-Picki tõvega noorukite (12-aastased ja vanemad) raviks on 200 mg kolm korda ööpäevas.

Alla 12 aasta vanuste patsientide annust tuleb kohandada olenevalt keha pindalas, näiteks järgmiselt:

Tabel 1. - Lapsed

Keha pindala (m ²)	Soovitatav annus
> 1,25	200 mg kolm korda ööpäevas
> 0,88...1,25	200 mg kaks korda ööpäevas
> 0,73...0,88	100 mg kolm korda ööpäevas
> 0,47...0,73	100 mg kaks korda ööpäevas
≤ 0,47	100 mg üks kord ööpäevas

Mõnel patsiendil on vaja kõhulahtisuse tõttu annust ajutiselt vähendada.

Miglustaadiga ravi kasulikkust patsiendile tuleb regulaarselt hinnata (vt lõik 4.4).

Miglustaadi kasutamisel alla 4 aasta vanustel C-tüüpi Niemann-Picki tõvega patsientidel on kogemus piiratud.

Eriühmad

Eakad

Miglustaadi kasutamise kohta üle 70 aasta vanustel patsientidel kogemused puuduvad.

Neerukahjustus

Farmakokineetilised andmed on näidanud neerukahjustusega patsientide suurenenud süsteemset ekspositsiooni miglustaadile. Korrigeeritud kreatiniini kliirensiga 50...70 ml/min/1,73 m² patsientidel tuleb ravi alustada I tüüpi Gaucher' tõve puhul annusest 100 mg kaks korda ööpäevas ja C-tüüpi Niemann-Picki tõve puhul annusest 200 mg kaks korda ööpäevas (alla 12 aasta vanustel patsientidel kohandatuna keha pindala suhtes).

Korrigeeritud kreatiniini kliirensiga 30...50 ml/min/1,73 m² patsientidel tuleb ravimi manustamist alustada I tüüpi Gaucher' tõve puhul annusest 100 mg üks kord ööpäevas ja C-tüüpi Niemann-Picki tõve puhul annusest 100 mg kaks korda ööpäevas (alla 12 aasta vanustel patsientidel kohandatuna keha pindala suhtes). Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min/1,73 m²) patsientidele ravimi kasutamist ei soovitata (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Miglustaadi toimet maksakahjustusega patsientidel ei ole hinnatud.

Manustamisviis

Miglustaati võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Treemor

Ligikaudu 37% kliinilistes uuringutes osalenud I tüüpi Gaucher' tõvega patsienti ja 58% Ctüüpi Niemann-Picki tõve kliinilises uuringus osalenud patsienti teatasid ravi käigus väärinatest. Neid väärinaid kirjeldati I tüüpi Gaucher' tõve puhul käte ülemäärase füsioloogilise väärinana. Väärinad algasid tavaliselt ravi esimesel kuul ja paljudel juhtudel kadusid 1 kuni 3 kuu jooksul ravi jätkamisel. Annuse vähendamine võib väärinat tavaliselt paari päevaga leevendada, kuid mõnikord osutub vajalikuks ka ravi katkestamine.

Seedetrakti häired

Seedetrakti kõrvaltoimeid, peamiselt kõhulahtisust, on täheldatud üle 80% patsientidest kas ravi alguses või vahelduvalt ravi jooksul (vt lõik 4.8). Tõenäoline tekkemehhanism on seedetraktis sooltes disahharidaaside, näiteks sahharoosi-isomaltasi inhibeerimine, mis põhjustab disahhariidide toidust imendumise vähenemist. Kliinilises praktikas on leitud, et miglustaadi toimed tekkivad seedetrakti nähud reageerivad individuaalsetele dieedimuutustele (näiteks sahharoosi, laktoosi ja teiste süsivesikute tarbimise vähendamisele), miglustaadi võtmisele söögiaegade vahel ja/või kõhulahtisuse vastastele ravimitele nagu näiteks loperamiid. Mõnel patsiendil võib olla vaja annust ajutiselt vähendada. Patsiente, kellel on krooniline kõhulahtisus või muud püsivad seedetrakti nähud, mis ei reageeri loetletud meetmetele, tuleb uurida tavapärase kliinilise praktika kohaselt. Miglustaadi't ei ole hinnatud raskete seedetrakti haigustega, sh põletikulise soolehaigusega patsientidel.

Pärast turuletulekut on C-tüüpi Niemann-Picki tõvega patsientidel, keda raviti Miglustat Gen.Orph'iga, teatatud Crohni tõve juhtudest. Seedetrakti häired on Miglustat Gen.Orph sagedad kõrvaltoimed. Seetõttu tuleb arvestada Crohni tõve võimalusega, kui patsiendil on krooniline kõhulahtisus ja/või kõhuvalu, mis ei reageeri sekkumisele, või kui kliiniline seisund halveneb.

Toimed spermatogeneesile

Meessoost patsiendid peavad jätkama usaldusväärsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ravi ajal miglustaadiga ja 3 kuud pärast ravi lõppu. Enne viljastamiskatset peab ravi miglustaadiga olema lõppenud ja sellele järgneval 3 kuul peab olema kasutatud usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Uuringud rottidega on näidanud, et miglustaat mõjub ebasoodsalt spermatogeneesile ja sperma omadustele ning nõrgestab viljakust (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Erirühmad

Piiratud kogemuse tõttu tuleb neeru- ja maksakahjustusega patsientidele manustada miglustaati ettevaatusega. Neerude funktsioneerimine ja miglustaadi kliirens on omavahel tihedalt seotud ja tõsise neerukahjustusega patsientidel on täheldatud märkimisväärselt suurenenud ekspositsiooni miglustaadile (vt lõik 5.2). Piiratud kliiniliste kogemuste tõttu ei saa praegu nendele patsientidele annustamissoovitusi anda. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min/1,73 m²) patsientidele miglustaadi kasutamist ei soovitata.

I tüüpi Gaucher' tõbi

Kuigi I tüüpi Gaucher' tõvega varem ravimata patsientidel ei ole teostatud otseseid ensüümasendusravi (EAR) ja miglustaadi mõju võrdlevaid uuringuid, puuduvad igasugused tõendid, mis näitaksid miglustaadi EARist suuremat efektiivsust ja ohutust. EAR on I tüüpi Gaucher' tõve ravi vajavate patsientide standardravimeetod (vt lõik 5.1). Miglustaadi efektiivsust ja ohutust ei ole spetsiaalselt hinnatud patsientide puhul, kes põevad Gaucher' tõve rasket vormi.

Kuna I tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel esineb sageli B₁₂-vitamiini puudust, tuleb B₁₂-vitamiini taset regulaarselt jälgida.

Miglustaadi ravi saavatel patsientidel, kellel esineb kaasuvaid häireid (nt B₁₂-vitamiini puudus ja monoklonaalne gammopaatia), samuti neil, kellel kaasuvaid häireid ei esine on teatatud perifeerse neuropaatia juhtudest. I tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel näib esinevat perifeerset neuropaatiat

sagedamini kui elanikkonnal üldiselt. Kõikidel patsientidel tuleb teha algne ja korduvad neuroloogilised hindamised.

I tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel on soovitatav jälgida trombotsüütide arvu. I tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel, kes viidi üle ensüümasendusravilt miglustaadi kasutamisele, täheldati trombotsüütide arvu kerget vähenemist, mis veritsemisega ei seostunud.

C-tüüpi Niemann-Picki tõbi

Miglustaadiga ravi kasulikkust C-tüüpi Niemann-Picki tõvega patsientide neuroloogiliste nähtude puhul tuleb regulaarselt hinnata, nt iga 6 kuu järel; ravi jätkamist tuleb uuesti hinnata pärast vähemalt 1-aastast ravi miglustaadiga.

Mõnel miglustaadiga ravitud C-tüüpi Niemann-Picki tõvega patsiendil täheldati trombotsüütide arvu kerget vähenemist, mis veritsemisega ei seostunud. Kliinilises uuringus osalenud patsientidest 40–50%-l oli trombotsüütide arv ravi algul alla normaalse taseme alampiiri. Neil patsientidel on soovitatav jälgida trombotsüütide arvu.

Kasvu aeglustumine laste vanuserühmas

Mõnel C-tüüpi Niemann-Picki tõvega lapsel on teatatud kasvu aeglustumisest miglustaadiga ravi algetapil, mil algse kehakaalu tõusu vähenemisega võib kaasneda või sellele järgneda pikkuse juurdekasvu aeglustumine. Ravi ajal miglustaadiga tuleb jälgida laste ja noorukieas patsientide kasvu; ravi jätkamiseks tuleb ravi kasulikkuse/riski tasakaalu individuaalselt uuesti hinnata.

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Piiratud andmed viitavad sellele, et miglustaadi ja imiglütseraasiga ensüümasendusravi koosmanustamine I tüüpi Gaucher' tõvega patsientidele võib vähendada miglustaadi eksoptsiooni (väikesemahulises paralleelsete rühmadega uuringus täheldati umbes 22%-list maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ja 14%-list AUC vähenemist). Sellest uuringust ilmneb ka, et miglustaadil puudub või on piiratud mõju imiglütseraasi farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Miglustaadi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud emaslooma- ja lootetoksilisust, kaasa arvatud embrüo-loote elulemuse vähenemist (vt 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Miglustaat läbib platsentaarbarjääri ja seda ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Miglustaadi eritumise kohta rinnapiima andmed puuduvad. Miglustaati ei tohi võtta rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Uuringud rottidega on näidanud miglustaadi kahjulikku mõju sperma parameetritele (motiilsus ja morfoloogia), vähendades fertiilsust (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Meessoost patsiendid peavad jätkama usaldusväärsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ravi ajal Miglustat Gen.Orph ja 3 kuud pärast ravi lõppu (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Miglustaat mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ravimi kõrvaltoimena on sageli nimetatud peeringlust ja peeringlust tundvad patsiendid ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed miglustaadi kliinilistes uuringutes olid kõhulahtisus, puhitus, kõhuvalu, kehakaalu langus ja treemor (vt lõik 4.4). Kõige raskem miglustaadi raviga seotud kõrvaltoime kliinilistes uuringutes oli perifeerne neuropaatia (vt lõik 4.4).

11 kliinilises uuringus keskmise kestusega 2,1 aastat kasutati erinevate näidustustega 247 patsiendi raviks miglustaati annustes 50...200 mg kolm korda ööpäevas. Neist 132 patsiendil oli I tüüpi Gaucher' tõbi ja 40 patsiendil C-tüüpi Niemann-Picki tõbi. Kõrvaltoimed olid üldjuhul kerged või mõõdukad ja nende esinemissagedused olid erinevate näidustuste ja annuste puhul sarnased.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnevas tabelis on toodud kliinilistes uuringutes ja spontaansetes teadetes esinenud kõrvaltoimed, mida esines >1%-l patsientidest, organsüsteemide ja esinemissageduse (väga sage: $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$, harv: $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$, väga harv: $< 1/10\,000$) alusel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. - Kõrvaltoimete tabel

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Trombotsütopeenია
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Kehakaalu langus, söögiisu langus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Depressioon, unetus, libiido vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Treemor
	Sage	Perifeerne neuropaatia, ataksia, amneesia, paresteesia, hüpesteesia, peavalu, peeringlus
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, kõhupuhitus, kõhuvalu
	Sage	Iiveldus, oksendamine, kõhu paisumine/ebamugavustunne, kõhukinnisus, düspepsia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihasespasmid, lihase nõrkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, asteenia, külmavärinad ja halb enesetunne
Uuringud	Sage	Kõrvalekalded närvijuhteteede uuringute tulemustes

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kehakaalu langust esines 55% patsientidest. Kõige sagedamini täheldati kaalulangust 6 kuni 12 kuu möödudes.

Miglustaadi efektiivsust on uuritud näidustustel, mil teatud kõrvaltoimetena teatatud juhud, näiteks neuroloogilised ja neuropsühholoogilised sümptomid ja nähud, kognitiivne funktsioonihäire ja trombotsütopeenia, võivad tuleneda ka patsiendi olemasolevatest haigustest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Ägeda üleannustamise sümptomeid pole tuvastatud. Miglustaati on HIV-nakkusega patsientidele kliiniliste uuringute käigus annustatud kuni 3000 mg ööpäevas kuni kuue kuu jooksul. Ilmnenud kõrvaltoimed hõlmasid granulotsütopeeniat, pearinglust ja paresteesiat. Leukopeeniat ja neutropeeniat täheldati ka sarnasel patsientide rühmal, kelle ööpäevaseks annuseks oli 800 mg või rohkem.

Ravi

Üleannustamise korral on soovitatav üldine toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX06

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

I tüüpi Gaucher' tõbi

Gaucher' tõbi on pärilik glükosüültseramiidi lagundamisvaegusest tingitud ainevahetuse häire, mis väljendub glükosüültseramiidi lüsosomaalses ladestumises ja laialdastes haigusnähtudes. Miglustaat pärssib glükosüültseramiidi süntaasi; see on ensüüm, mis vastutab esimese sammu eest enamiku glükolipiidide sünteesis. *In vitro* pärssis miglustaat glükosüültseramiidi sünteesi IC₅₀ tasemel 20...37 µM. Peale selle on *in vitro* katseliselt tõestatud selle pärssivat toimet mittelüsosomaalsele glükosüültseramidaasile. Glükosüültseramidaasi inhibitsiooni mehhanism toimibki Gaucher' tõve ravis substraadi vähendamise põhimõttel.

Olulise tähtsusega miglustaadi uuring sooritati patsientidega, kellel ei olnud võimalik ensüümasendusravi teostada või kes seda ei soovinud. Ensüümasendusravi vältimise põhjuste hulgas oli suur intravenoosse infusiooni koormus või raskused veenitee loomisel. Sellesse 12 kuud väldanud mittevõrdlevasse uuringusse kaasati 28 kerge kuni mõõduka I tüüpi Gaucher' tõvega patsienti ning 22 patsienti osales uuringu lõpuni. 12 kuu pärast võis täheldada maksa kogumahu vähenemist keskmiselt 12,1% ulatuses ja põrna kogumahu vähenemist keskmiselt 19,0% ulatuses. Täheldati ka hemoglobiini kontsentratsiooni tõusu keskmiselt 0,26 g/dl ning vereliistakute hulga tõusu keskmiselt $8,29 \times 10^9/l$ ulatuses. 18 patsienti jätkasid miglustaadiga ravi valikulise laiendatud raviplaani raames. 13 patsiendil hinnati ravi kliinilist tulemust 24 ja 36 kuu möödudes. Pärast 3-aastast katkematut miglustaadiga ravi oli maksa ja põrna maht vähenenud keskmiselt vastavalt 17,5 ja 29,6 protsenti. Vereliistakute hulk tõusis keskmiselt $22,2 \times 10^9/l$ võrra ja hemoglobiini kontsentratsioon keskmiselt 0,95 g/dl võrra.

Teises avatud kontrollrühmaga uuringus jaotati 36 patsienti (kes olid saanud ensüümasendusravi vähemalt 2 aasta jooksul) juhusliku valiku alusel kolme ravigruppi: imiglütseraasi jätkuravi, kombinatsioonravi imiglütseraasi ja miglustaadiga või üleminek miglustaadile. Uuring koosnes 6-kuulisest randomiseeritud võrdlusperioodist, mille 18-kuulise pikendusperioodi jooksul kasutati kõikidel patsientidel miglustaati ainsa ravimina. Miglustaadile üeläinud patsientidel jäid esimese 6 kuu jooksul maksa ja põrna kogumaht ning hemoglobiinitase muutumatuks. Osal patsientidest täheldati ka vereliistakute arvu vähenemist ja kitotriosidaasi aktiivsuse suurenemist, mis viitab sellele, et ainuüksi miglustaadi ravi ei pruugi kõigi patsientide puhul haigust kontrolli all hoida. Jätkuperioodil jätkas ravi 29 patsienti. Võrreldes 6 kuu järel tehtud mõõtmistega, jäi kontrolli haiguse üle samaks ka pärast miglustaadi 18- ja 24-kuulist kasutamist ainsa ravimina (vastavalt 20 ja 6 patsienti). Pärast üleminekut miglustaadi kasutamisele ainsa ravimina ei hakanud ühelgi patsiendil I tüüpi Gaucher' tõbi kiiresti süvenema.

Kahes eelpool kirjeldatud uuringus kasutati ööpäevase annusena 300 mg miglustaati, mis jaotati kolme võrdsesse ossa. 18 patsiendiga viidi läbi ka täiendav monoteraapia uuring, kus ööpäevaseks annuseks oli 150 mg. Tulemused viitavad 300-milligrammise ööpäevase annusega võrreldes alanenud efektiivsusele.

Kaheaastasesse avatud mittevõrdlevasse uuringusse värvati I tüüpi Gaucher' tõvega 42 patsienti, kes olid saanud ensüümasendusravi vähemalt 3 aastat ja kes vastasid vähemalt 2 aasta jooksul stabiilsena püsinud haiguse kriteeriumitele. Patsiendid viidi üle monoteraapiale miglustaadiga 100 mg kolm korda ööpäevas. Maksa maht (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja) jäi ravieelselt tasemelt kuni ravi lõpuni muutumatuks. Kuuel patsiendil katkestati ravi miglustaadiga haiguse võimaliku süvenemise tõttu, nagu uuringus määratletud. 13 patsienti katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu. Võrreldes ravieelse tasemega täheldati ravi lõpuks hemoglobiinitaseme $[0,95 \text{ g/dl}$ (95% usaldusvahemik: $-1,38, -0,53$)] ja trombotsüütide arvu $[-44,1 \times 10^9/l$ (95% usaldusvahemik: $-57,6, -30,7$)] vähest keskmist vähenemist. 21 patsienti said miglustaadiga ravi 24 kuud. Neist 18 patsiendil olid maksa ja põrna mahu, hemoglobiinitaseme ja trombotsüütide arvu ravieelsed tasemed kehtestatud ravieesmärkide piires ja 16 patsiendil jäid 24 kuu möödudes kõik need näitajad kehtestatud ravieesmärkide piiresse.

I tüüpi Gaucher' tõve avaldumist luudes hinnati 3 avatud kliinilises uuringus patsientidega, keda raviti miglustaadiga 100 mg kolm korda ööpäevas kuni 2 aasta jooksul ($n = 72$). Kontrollrühmata saadud andmete koondanalüüsis suurenesid luu mineraalse tiheduse Z-skoor lülisamba nimmepiirkonnas ja reieluu kaela piirkonnas ravi algusega võrreldes rohkem kui 0,1 ühiku võrra 27 (57%) ja 28 (65%) patsiendil, kellel mõõdeti luutihedust kestevuuringuna. Ravi ajal ei esinenud luukriisi ega avaskulaarse nekroosi nähte ega murde.

C-tüüpi Niemann-Picki tõbi

C-tüüpi Niemann-Picki tõbi on väga harvaesinev, alati progresseeruv ja surmaga lõppev neurodegeneratiivne häire, millele on iseloomulik lipiidide rakusiseses liikumise halvenemine. Neuroloogilisi nähte loetakse sekundaarseteks glükosfingolipiidide ebanormaalsele akumuleerumisele neuronites ja gliarakkudes.

Andmed miglustaadi efektiivsuse ja ohutuse kohta kasutamisel C-tüüpi Niemann-Picki tõve raviks pärinevad prospektiivsest avatud kliinilisest uuringust ja retrospektiivsest küsitlusest. Kliinilises uuringus osales 29 täiskasvanud ja noorukieas patsienti 12-kuulisel kontrollperioodil, millele järgnes jätkuravi keskmise üldkestusega 3,9 aastat ja kuni 5,6 aastat. Peale selle võeti kontrollita uuringusse 12 last keskmise üldkestusega 3,1 aastat ja kuni 4,4 aastat. Uuringusse võetud 41 patsiendist 14 said ravi miglustaadiga üle 3 aasta. Küsitlus hõlmas 66 patsienti, keda raviti miglustaadiga väljaspool kliinilist uuringut keskmiselt 1,5 aastat. Mõlemas andmekogumis oli lapsi, noorukieas ja täiskasvanud patsiente vanuses 1 kuni 43 aastat. Miglustaadi tavaline annus täiskasvanud patsientidel oli 200 mg kolm korda ööpäevas, mida lastel kohandati olenevalt keha pindalast.

Andmed näitavad kokkuvõttes, et ravi miglustaadiga võib vähendada C-tüüpi Niemann-Picki tõvega patsientidel kliiniliselt asjakohaste neuroloogiliste sümptomite progresseerumist.

Miglustaadiga ravi kasulikkust C-tüüpi Niemanni-Picki tõvega patsientide neuroloogiliste nähtude suhtes tuleb regulaarselt hinnata, nt iga 6 kuu järel; ravi jätkamist tuleb uuesti hinnata vähemalt pärast 1-aastast ravi miglustaadiga (vt lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Miglustaadi farmakokineetilisi omadusi hinnati tervetel uuringus osalejatel, väikesel arvul I tüüpi Gaucher' tõvega, Fabry tõvega, HIV-nakkusega patsientidel ning C-tüüpi Niemanni-Picki tõvega või III tüüpi Gaucher' tõvega täiskasvanutel, noorukitel ja lastel.

Miglustaadi kineetika tundub olevat lineaarses suhtes annusega ja ajast sõltumatu. Tervetel uuringus osalejatel imendus miglustaat kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 2 tunni möödudes manustamisest. Absoluutset biosaadavust pole määratletud. Toidu samaaegsel manustamisel väheneb imendumise kiirus ($C_{\max}$ langes 36% võrra ja $t_{\max}$ saavutati 2-tunnise viivitusega), kuid sellel puudub statistiliselt oluline mõju miglustaadi imendumisulatusale (AUC vähenes 14% võrra).

Miglustaadi näiv jaotusruumala on 83 l. Miglustaat ei seonu plasmavalkudega. Miglustaat eritub põhiliselt renaalselt, uriiniga eritub muutumatul kujul 70...80% annusest. Näiv suukaudne kliirens (CL/F) on 230 ± 39 ml/min. Keskmine poolväärtusaeg on 6...7 h.

Pärast ühekordse annuse 100 mg ^{14}C -miglustaadi manustamist tervetele vabatahtlikele väljus 83% radioaktiivsusest uriiniga ja 12% roojaga. Uriinis ja roojas määrati kindlaks mitu metaboliiti. Uriinis esines metaboliitidest kõige rohkem miglustaatglükuroniidi, mis moodustas 5% annusest. Radioaktiivsuse lõplik poolväärtusaeg plasmas oli 150 tundi, mis viitas ühe või mitme väga pika poolväärtusajaga metaboliidi olemasolule. Selle põhjuseks olevat metaboliiti ei ole kindlaks määratud, kuid see võib akumuliseeruda ja ületada miglustaadi tasakaalukontsentratsioone.

Miglustaadi farmakokineetika on I tüüpi Gaucher' tõvega täiskasvanud patsientidel ja C-tüüpi Niemanni-Picki tõvega patsientidel sarnane võrreldes tervete uuringus osalejatega.

Lapsed

Farmakokineetilised andmed saadi III tüüpi Gaucher' tõvega 3...15-aastaste laste kohta ja C-tüüpi Niemanni-Picki tõvega 5...16-aastaste patsientide kohta. Lastel saadi annustega 200 mg kolm korda ööpäevas, kohandatuna keha pindala suhtes, $C_{\max}$ ja AUC_τ väärtused, mis olid ligikaudu kaks korda suuremad kui 100 mg annuse kasutamisel kolm korda ööpäevas I tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel, mis vastab miglustaadi annuse suhtes lineaarsele farmakokineetikale. Kuul III tüüpi Gaucher' tõvega patsiendil oli miglustaadi tasakaalukontsentratsioon pea- ja seljaajuvedelikus 31,4...67,2% plasmakontsentratsioonist.

Fabry tõve ja neerukahjustusega patsientidelt saadud piiratud andmed näitasid, et CL/F väheneb neerufunktsiooni vähenedes. Ehkki kerge ja mõõduka neerukahjustusega uuritavate arv oli väga väike, viitavad andmed kerge ja mõõduka kahjustuse puhul vastavalt 40%-lisele ja 60%-lisele CL/F langusele (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustuse kohta piirduvad andmed kahe patsiendiga, kelle kreatiniini kliirens jäi vahemikku 18...29 ml/min ja neid andmeid ei saa laiendada sellest tasemest allapoole jäävatele vahemikele. Need andmed vihjavad raske neerukahjustusega patsientide puhul suukaudse kliirensi langusele vähemalt 70% võrra.

Saadaolevatele andmetele tuginedes ei saa väita oluliste seoste ega trendide olemasolu miglustaadi farmakokineetiliste parameetrite ja demograafiliste näitajate (vanus, kehamassiindeks, sugu või rass) vahel.

Farmakokineetilised andmed puuduvad nii maksakahjustusega patsientide kui ka eakate (> 70-aastased) kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõigi liikide puhul oli sagedasimaks kõrvaltoimeks kehakaalu langus ja kõhulahtisus, suuremate annuste puhul ka seedetrakti limaskestast kahjustused (erosioon ja haavandid). Lisaks sellele tuvastati loomkatsetes kliiniliste annustega sarnaste või neist mõõdukalt suuremate annuste puhul järgmised toimed: muutused lümfoorganites kõigil testitud liikidel ning muutused transaminaaside aktiivsuses, kilpnäärme ja kõhunäärme vakuoliseerumine, katarakt, nefropaatia ja müokardiaalsed muutused rottidel. Neid leide peeti sekundaarseteks üldise nõrgestava mõju taustal.

Kui isastele ja emastele Sprague-Dawley rottidele manustati miglustaati otse makku kahe aasta jooksul annustes 30, 60 ja 180 mg/kg/ööpäevas sagenesid isastel rottidel kõikide annuste juures testiste interstitsiaalsete (Leydig'i) rakkude hüperplaasia ja adenoomid. Süsteemne ekspositsioon madalaima annuse puhul oli võrreldav inimesel soovitatavate annuste puhul saavutatava tasemega ($AUC_{0-\infty}$ alusel) või sellest väiksem. Täheldatava toimeteta taset (*No Observed Effect Level*; NOEL) ei õnnestunud määrata ja toime ei olnud annusest sõltuv. Teiste ravimiga seotud kasvajate sagenemist emastel ega isastel rottidel üheski teises organis ei leitud. Toimemehhanismi selgitavad uuringud näitasid rottidele spetsiifilist mehhanismi, mida peetakse inimese puhul väheoluliseks.

Miglustaadi suukaudse sondiga makku manustamisel isastele ja emastele CD1 hiirtele kahe aasta jooksul annustes 210, 420 ja 840/500 mg/kg/ööpäevas (viimase puhul vähendati annust pärast pooleaastast manustamist) ilmnes suurenenud jämesoole põletikuliste ja hüperplastiliste muutuste esinemissagedus mõlemast soost loomadel. Need annused ületavad suurimat inimesele soovitatavat annust (200 mg kolm korda ööpäevas) vastavalt 8, 16 ja 33/19 korda (mg/kg/ööpäevas põhjal ja korregeerituna roojaga eritumise erinevuse suhtes). Kõigi annuste puhul täheldati mõnedel juhtudel jämesoole kasvajate teket, kusjuures suure annuse grupis oli kasvajate esinemissageduse suurenemine statistiliselt oluline. Nende leidude olulisust inimeste ravi kontekstis ei saa välistada. Ravimiga seotud kasvajate sagedus ei suurenenud ühegi teise organi puhul.

Genotoksilisuse testide standardkomplektiga ei tuvastatud miglustaadil mutageenset ega klastogeenset toimet.

Korduvtoksilisuse uuringud rottidega näitasid seemnejuhade degeneratsiooni ja atroofiat. Muud uuringud on näidanud fertiilsuse alanemist kooskõlas muutustega sperma omadustes (sperma kontsentratsioonis, liikuvuses ja morfoloogias). Need toimed avaldusid patsiendi kehapindalale kohandatud annusetasemega sarnaste annuste puhul, kuid olid pöörduvad. Miglustaat vähendas rottidel ja küülikutel embrüo/loote elulemust. Samuti on teatatud pikenenud poegimisajast, saenenud implantatsioonijärgsetest embrüo kaost ja veresoonekonna anomaaliatest küülikutel. Need toimed võivad osaliselt olla seotud emasorganismi toksilisuse määraga.

Ühe aasta väldanud uuringu käigus täheldati emastel rottidel muutusi laktatsioonis. Selle toimemehhanism on teadmata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
povidoon (K30)
magneesiumstearaat

Kapsli kest

želatiin
titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüamiid/alumiinium/PVC/alumiiniumblisterpakendit, mis sisaldavad 7 (perforeeritud üksikannus) või 7 (perforeerimata) kapslit.

Pakendis 84 kõvakapslit perforeerimata blistrites.

Pakendis 84x1 kõvakapslit üksikannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1232/001

EU/1/17/1232/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. november 2017

Viimase uuendamise kuupäev: 19. september 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Prantsusmaa

Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Miglustat Gen.Orph, 100 mg kõvakapslid

miglustaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg miglustaati

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

84 kõvakapslit

84x1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Miglustat Gen.Orph

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID (perforeerimata blisterid)

BLISTRID (üksikannuselised blisterid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Miglustat Gen.Orph, 100 mg kõvakapslid

miglustaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Gen.Orph 

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Miglustat Gen.Orph 100 mg kõvakapslid miglustaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Miglustat Gen.Orph ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Miglustat Gen.Orph'i võtmist
3. Kuidas Miglustat Gen.Orph'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Miglustat Gen.Orph'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Miglustat Gen.Orph ja milleks seda kasutatakse

Miglustat Gen.Orph sisaldab toimeainena miglustaati, mis kuulub ainevahetust mõjutavate ravimite rühma. Seda kasutatakse kahe haiguse raviks:

- **Miglustat Gen.Orph kasutatakse kerge kuni mõõduka I tüüpi Gaucher' tõve raviks täiskasvanutel.**

I tüüpi Gaucher' tõve puhul ei eemaldata teie organismist glükosüültsalamiidi, mis hakkab ladestuma keha immuunsüsteemi teatud rakkudesse. See võib põhjustada maksa ja põrna suurenemist, muutusi veres ja luuhaigust.

I tüüpi Gaucher' tõve tavapärane raviviis on ensüümasendusravi. Miglustat Gen.Orph'i kasutatakse vaid juhul, kui ensüümasendusravi patsiendile ei sobi.

- **Miglustat Gen.Orph kasutatakse ka progresseeruvate neuroloogiliste sümptomite raviks C-tüüpi Niemann-Picki tõve puhul täiskasvanutel ja lastel.**

Kui teil on C-tüüpi Niemann-Picki tõbi, koguneb teie ajurakkudesse rasvu, nt glükosfingolipiide. See võib põhjustada häireid neuroloogilistes funktsioonides, nagu silmade aeglased liigutused, tasakaal, neelamine, mälu ja krampid.

Miglustat Gen.Orph toime seisneb ensüümi glükosüültsalamiidsüntaasi pärssimises, mis on enamiku glükosfingolipiidide sünteesi esimene aste.

2. Mida on vaja teada enne Miglustat Gen.Orph'i võtmist

Miglustat Gen.Orph'i ei tohi võtta

- kui olete miglustaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Miglustat Gen.Orph'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga,

- kui teil on mõni neeruhaigus;
- kui teil on mõni maksahaigus.

Enne Miglustat Gen.Orph'iga -avi algust ja ravi ajal teostab arst:

- käte ja jalgade närvide kontrolli;
- B₁₂-vitamiini taseme mõõtmise;
- kasvu jälgimist, kui olete C-tüüpi Niemanni-Picki tõvega laps või nooruk;
- vere trombotsüütide arvu jälgimist.

Need analüüsid on vajalikud, sest mõnel patsiendil on Miglustat Gen.Orph'i võtmise ajal esinenud käte ja jalgade surinat või tuimust või kehakaalu langust. Testide abil saab arst otsustada, kas neid nähte põhjustavad teie haigus või teised olemasolevad seisundid või Miglustat Gen.Orph'i kõrvaltoimed (täiendavaid üksikasju vt lõik 4).

Kui teil on kõhulahtisus, võib arst paluda teil muuta oma dieeti, et vähendada laktoosi ja süsivesikute, näiteks sahharoosi (roosuhkur) tarbimist, või mitte võtta Miglustat Gen.Orph'i koos toiduga või ajutiselt Miglustat Gen.Orph'i annust vähendada. Mõnel juhul võib arst määrata kõhulahtisuse vastast ravimit, nagu loperamiid. C-tüüpi Niemanni-Picki tõvega patsientidel, keda raviti Miglustat Gen.Orph'iga, on teatatud Crohni tõve (põletikuline soolehaigus) juhtudest. Pidage arstiga nõu, kui kõhulahtisus ei reageeri nendele meetmetele või kui teil on teisi kõhuvaevusi. Sellisel juhul võib arst otsustada teha edasisi uuringuid, et teha kindlaks, kas teie sümptomitel on muu põhjus.

Meespatsiendid peavad ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast Miglustat Gen.Orph'iga ravi lõppemist kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit 1. tüüpi Gaucher' tõvega lastele ega noorukitele (vanuses kuni 18 aastat), sest selle toime selle haiguse puhul ei ole teada.

Muud ravimid ja Miglustat Gen.Orph

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile, kui te võtate imiglütseraasi sisaldavaid ravimeid, mida kasutatakse mõnikord samal ajal Miglustat Gen.Orph'iga. Need võivad Miglustat Gen.Orph'i taset teie kehas vähendada.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Miglustat Gen.Orph'i ei tohi võtta, kui olete rase või plaanite rasestuda. Lisateavet saate oma arstilt. Miglustat Gen.Orph'i võtmisel peate kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid. Ärge imetage Miglustat Gen.Orph'i võtmisel.

Meespatsiendid peavad kasutama ravi ajal Miglustat Gen.Orph'iga ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist usaldusväärseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Miglustat Gen.Orph võib põhjustada pearinglust. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kui tunnete pearinglust.

Miglustat Gen.Orph sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Miglustat Gen.Orph'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- **I tüüpi Gaucher' tõve puhul:** täiskasvanute tavaline annus on üks kapsel (100 mg) kolm korda ööpäevas (hommik, lõuna, õhtu). Seega on ööpäevane maksimaalne annus kolm kapslit (300 mg).
- **C-tüüpi Niemanni-Picki tõve puhul:** täiskasvanute ja noorukite (12-aastased või vanemad) tavaline annus on kaks kapslit (200 mg) kolm korda ööpäevas (hommik, lõuna, õhtu). Seega on ööpäevaseks suurimaks annuseks kuus kapslit (600 mg).

Alla 12 aasta vanustel lastel kohandab arst annust C-tüüpi Niemanni-Picki tõve korral.

Kui teil on probleeme neerudega, võidakse teile määrata väiksem algannus. Kui kannatate Miglustat Gen.Orph'i võtmise ajal kõhulahtisuse käes (vt lõik 4), võib teie arst vähendada annust, näiteks ühe kapslini (100 mg) üks või kaks korda ööpäevas. Teie arst annab teile teavet ravikuuri kestuse kohta.

Miglustat Gen.Orph'i võib võtta koos toiduga või ilma. Neelake alla terved kapslid koos klaasitäie veega.

Kui võtate Miglustat Gen.Orph'i rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate rohkem kapsleid kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti poole. Miglustaati on kliinilistes uuringutes kasutatud kuni 3000 mg annustena: see põhjustas vere valgeliblede hulga vähenemist ja teisi kõrvaltoimeid, mis sarnanesid lõigus 4 kirjeldatud kõrvaltoimetega.

Kui te unustate Miglustat Gen.Orph'i võtta

Võtke järgmine kapsel tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Miglustat Gen.Orph'i võtmise

Ärge katkestage Miglustat Gen.Orph'i võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed

Mõnedel patsientidel on täheldatud käte ja jalgade kipitust või tuimust (esines sageli). Need võivad olla Miglustat Gen.Orph'i kõrvaltoimetest tuleneva perifeerse neuropaatia nähud või olla põhjustatud olemasolevatest seisunditest. Arst teeb selle hindamiseks enne ravi Miglustat Gen.Orph'iga ja selle ajal mõningaid analüüse (vt lõik 2).

Nimetatud kõrvaltoimete ilmnemisel teatage neist arstile niipea kui võimalik.

Kui esineb kergeid värinaid, tavaliselt kätevärinat, teatage sellest oma arstile niipea kui võimalik.

Värinad kaovad sageli ise, ilma et oleks vaja ravi katkestada. Mõnikord peab arst värinate peatamiseks annust vähendama või ravi Miglustat Gen.Orph'ga katkestama.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest)

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on kõhulahtisus, kõhupuhitus (gaasid), kõhuvalu, kehakaalu langus ja isusõogi vähenemine.

Ärge muretsege, **kui teie kehakaal mõnevõrra langeb** Miglustat Gen.Orph'iga ravi alguses. Ravi jätkudes kehakaalu langus tavaliselt peatub.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest)

Ravi sagedad kõrvaltoimed on peavalu, peapööritus, paresteesia (kipitus või tuimus), koordinatsioonihäired, hüpesteesia (puutetundlikkuse vähenemine), düspepsia (kõrvetised), iiveldus, kõhukinnisus ja oksendamine, kõhu paisumine või ebamugavustunne ja trombotsütopeeniat (vereliistakute taseme vähenemine). Neuroloogilised sümptomid ja trombotsütopeeniat võivad olla põhjustatud ka olemasolevast haigusest.

Teised võimalikud kõrvaltoimed on lihasspasmid või -nõrkus, väsimus, külmavärinad ja halb enesetunne, depressioon, unehäired, unustamine ja libiido vähenemine.

Enamikul patsientidest ilmneb üks või mitu kõrvaltoimet tavaliselt ravi alguses või vahelduvate intervallidega ravi kestel. Enamik juhtudest on kerged ja mööduvad üsna kiiresti. Kõrvaltoimete korral, mis tekitavad probleeme, konsulteerige oma arstiga. Arst võib Miglustat Gen.Orph'i annust vähendada või soovitada kõrvaltoimete ärahoidmiseks kasutada teisi ravimeid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Miglustat Gen.Orph'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni: EXP:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Miglustat Gen.Orph sisaldab

Toimeaine on miglustaat 100 mg.

Teised koostisained on
naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
povidoon (K30)
magneesiumstearaat
želatiin
titaandioksiid (E171).
Vt lõik 2 “Miglustat Gen.Orph sisaldab naatriumi”

Kuidas Miglustat Gen.Orph'i välja näeb ja pakendi sisu

Miglustat Gen.Orph 100 mg kõvakapslid on valge läbipaistmatu kaane ja korpusega želatiinist kõvakapslid, suurus 4, pikkusega ligikaudu 14 mm.

Pakendis on 84 kõvakapslit perforerimata blistrites ja 84x1 kõvakapslit üksikannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

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

Tootjad:

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 eims
Prantsusmaa
või
Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.