ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Miglustat Gen.Orph 100 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg de miglustat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Les gélules en gélatine présentent une coiffe, un corps blanc opaque et sont de taille 4 (environ 14 mm de longeur).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Miglustat Gen.Orph est indiqué pour le traitement par voie orale des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée. Miglustat Gen.Orph ne doit être utilisé que pour le traitement des patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Miglustat Gen.Orph est indiqué pour le traitement des manifestations neurologiques progressives des patients adultes et des enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La thérapie doit être suivie par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Gaucher ou de la maladie de Niemann-Pick type C, selon le cas.

Posologie

Posologie dans la maladie de Gaucher de type 1

Adultes
La dose initiale recommandée pour le traitement des patients adultes souffrant de la maladie de Gaucher de type 1 est de 100 mg trois fois par jour.

Il est parfois nécessaire de ramener provisoirement la dose à 100 mg une ou deux fois par jour chez certains patients chez qui survient une diarrhée.

Population pédiatrique

L'efficacité de miglustat chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans atteints de la maladie de Gaucher de type 1 n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.

Posologie dans la maladie de Niemann –Pick type C

Adultes
La posologie recommandée pour le traitement des patients adultes atteints de maladie de Niemann-Pick type C est de 200 mg trois fois par jour.

Population pédiatrique
La posologie recommandée pour le traitement des patients adolescents (âgés de 12 ans et plus) souffrant de maladie de Niemann-Pick type C est de 200 mg trois fois par jour.
La posologie chez les patients âgés de moins de 12 ans doit être adaptée en fonction de la surface corporelle comme illustré ci-dessous :

Tableau 1. – Population pédiatrique

Surface corporelle (m^2)	Posologie recommandée
> 1,25	200 mg trois fois par jour
> 0,88 – 1,25	200 mg deux fois par jour
> 0,73 – 0,88	100 mg trois fois par jour
> 0,47 – 0,73	100 mg deux fois par jour
≤ 0,47	100 mg une fois par jour

Il est parfois nécessaire de réduire provisoirement la posologie chez certains patients chez qui survient une diarrhée.

Le bénéfice d'un traitement par miglustat pour le patient doit être évalué sur une base régulière (voir rubrique 4.4).

L'expérience de l'utilisation de miglustat chez les enfants de moins de 4 ans atteints de maladie de Niemann-Pick type C est limitée.

Populations à risque

Sujets âgés
L'utilisation de miglustat n'a pas été expérimentée chez des patients de plus de 70 ans.

Insuffisance rénale
Les données pharmacocinétiques montrent une augmentation de l'exposition systémique au miglustat chez les insuffisants rénaux. Chez les patients dont la clairance de la créatinine ajustée est comprise entre 50 et 70 mL/min/1,73m^2, l'administration de miglustat doit être initiée à la dose de 100 mg deux fois par jour chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et à la dose de 200 mg deux fois par jour (ajustée à la surface corporelle chez les patients âgés de moins de 12 ans) chez les patients atteints de la maladie de Niemmann-Pick de type C.

Chez les patients avec clairance de la créatinine ajustée comprise entre 30 et 50 mL/min/1,73 m^2, l'administration de miglustat doit être initiée à la dose d'une gélule de 100 mg par jour chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et à la dose de 100 mg deux fois par jour (adaptée en fonction de la surface corporelle chez les patients âgés de moins de 12 ans) chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C. Son utilisation est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m^2 ; voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Miglustat n'a pas été évalué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Mode d'administration

Utilisation orale
Miglustat peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tremblement

Environ 37 % des patients dans les études cliniques dans la maladie de Gaucher de type 1 et 58% des patients dans une étude clinique dans la maladie de Niemann-Pick de type C ont rapporté des tremblements sous traitement. Dans la maladie de Gaucher de type 1, ces tremblements ont été décrits comme un tremblement physiologique exagéré des mains. Les tremblements commençaient généralement au cours du premier mois du traitement et, dans de nombreux cas, étaient résolus après un à trois mois de traitement continu. La diminution de la dose peut généralement améliorer les tremblements en quelques jours, mais il est parfois nécessaire d'arrêter le traitement.

Troubles gastro-intestinaux

Des troubles gastro-intestinaux, principalement des diarrhées, ont été observés chez plus de 80% des patients au début du traitement ou de manière intermittente au cours du traitement (voir rubrique 4.8). Le mécanisme est le plus probablement une inhibition des disaccharidases intestinales telles que la sucrase isomaltase dans le tractus gastro-intestinal conduisant à réduire l'absorption des disaccharides alimentaires. Dans la pratique clinique, il a été observé que les manifestations gastro-intestinales induites par le miglustat répondaient à une modification du régime alimentaire individualisé (par exemple réduction de la consommation de saccharose, lactose et autres hydrates de carbone), à la prise de miglustat entre les repas et/ou à un médicament anti-diarrhéique tel que le lopéramide. Chez certains patients, une réduction temporaire de la posologie peut être nécessaire. Les patients souffrant de diarrhée chronique ou d'autres troubles gastro-intestinaux persistants qui ne répondent pas à ces mesures doivent être examinés selon la pratique médicale. Le miglustat n'a pas été évalué chez les patients avec des antécédents de pathologie gastro-intestinale significative, y compris les pathologies inflammatoires intestinales.

Effets sur la spermatogénése

Une méthode de contraception fiable doit être maintenue chez les patients de sexe masculin pendant le traitement par miglustat et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Le traitement par miglustat devra être arrêté et une contraception fiable devra être maintenue pendant 3 mois avant de planifier une grossesse (voir rubriques 4.6 et 5.3). Des études chez le rat ont montré un effet délétère du miglustat sur la spermatogenèse et les caractéristiques du sperme, ainsi qu'une diminution de la fertilité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Populations à risque

En raison de l'expérience limitée chez ces patients, miglustat doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Il existe une relation étroite entre la fonction rénale et la clairance du miglustat et l'exposition au miglustat est considérablement accrue chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). À ce jour, l'expérience clinique chez ces patients est trop limitée pour permettre des recommandations posologiques spécifiques. L'utilisation de miglustat est déconseillée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m^2).

Maladie de Gaucher de type 1

Bien qu'aucune comparaison directe avec la thérapie de remplacement enzymatique (TRE) n'ait été réalisée chez les patients naïfs atteints de la maladie de Gaucher de type 1, il n'y a aucune preuve que le miglustat apporte un bénéfice en termes d'efficacité ou de sécurité par rapport à la TRE. La TRE est le traitement de référence des patients qui doivent être traités pour une maladie de Gaucher de type 1 (voir rubrique 5.1). L'efficacité et la sécurité du miglustat n'ont pas été spécifiquement évaluées chez les patients souffrant d'une forme sévère de la maladie de Gaucher.

Il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations en vitamine B_{12} en raison de la grande prévalence des déficits en vitamine B_{12} chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

Des cas de neuropathies périphériques ont été rapportés chez des patients traités par miglustat, accompagnées ou non d'une carence en vitamine B_{12} ou d'une gammapathie monoclonale. Chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1, les neuropathies périphériques semblent être plus fréquentes que dans la population générale. Un bilan neurologique doit être pratiqué chez tous les patients à l'initiation du traitement puis de façon répétée.

Chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1, la surveillance de la numération plaquettaire est recommandée. Des réductions légères de la numération plaquettaire non associées à des saignements ont été observées chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 pour lesquels un traitement par miglustat a été substitué à un traitement par TRE.

Maladie de Niemann-Pick type C

Le bénéfice d'un traitement par miglustat dans les manifestations neurologiques des patients atteints de maladie de Niemann-Pick type C doit être évalué sur une base régulière, par exemple tous les 6 mois ; la poursuite du traitement doit être ré-évaluée après au moins 1 an de traitement par miglustat.

Des réductions légères de la numération des plaquettes non associées à des saignements ont été observées chez certains patients atteints de maladie de Niemann-Pick type C traités par miglustat. Parmi les patients inclus dans l'essai clinique, 40 à 50% avaient une numération des plaquettes inférieure à la limite basse de la normale à l'entrée dans l'essai. La surveillance de la numération plaquettaire est recommandée chez ces patients.

Population pédiatrique

Une diminution de la croissance a été rapportée chez certains enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C en début de traitement par le miglustat. La diminution de prise de poids initiale peut- être accompagnée ou suivie d'une diminution de gain de taille. La croissance doit être surveillée chez les enfants et les adolescents pendant le traitement par miglustat ; le rapport bénéfice/risque doit être réévalué sur une base individuelle pour la poursuite du traitement.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Des données limitées semblent indiquer que la co-administration de miglustat et de l'imiglucérase en remplacement enzymatique, chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1, peut entraîner une réduction de l'exposition au miglustat (des réductions d'environ 22% de la C_{max} et de 14% de l'ASC ont été observées dans un essai de petite taille en groupes parallèles). Cette étude indiquait également que le miglustat n'a pas ou peu d'effet sur la pharmacocinétique de l'imiglucérase.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du miglustat chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité maternelle et embryo-foetale, dont une diminution de la survie embryo-fœtale (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le miglustat traverse le placenta et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, Miglustat Gen.Orph ne doit pas être pris chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

Des études chez le rat ont montré que le miglustat modifiait les caractéristiques du sperme (motilité et morphologie) réduisant ainsi la fertilité (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Contraception masculine et féminine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives appropriées. Des méthodes de contraception fiables doivent être maintenues chez les patients de sexe masculin pendant le traitement par Miglustat Gen.Orph et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.3)

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Miglustat n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses ont été rapportés comme étant un des effets indésirables fréquents ; les patients souffrant de sensations vertigineuses ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés dans les essais cliniques avec le miglustat étaient la diarrhée, la flatulence, les douleurs abdominales, la perte de poids et les tremblements (voir rubrique 4.4). L'effet indésirable grave le plus fréquent rapporté dans les essais cliniques avec le miglustat était la neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)

Dans 11 études cliniques, 247 patients ont été traités pour différentes indications par miglustat à des posologies de 50 à 200 mg 3 fois par jour pendant une durée moyenne de 2,1 ans. Parmi ces patients, 132 présentaient la maladie de Gaucher de type 1 et 40 avaient une maladie de Niemann-Pick type C. Les effets indésirables étaient, en général, de sévérité légère à modérée et survenaient avec une fréquence similaire quelles que soient l'indication et la posologie étudiées.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés à partir des études cliniques et des notifications spontanées, survenant chez plus de 1 % des patients, sont présentés dans le tableau ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et fréquence (très fréquent: ≥ 1/10, fréquent ≥ 1/100, < 1/10, peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100, rare ≥ 1/10 000 à < 1/1000, très rare < 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Table 2. - Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Classe de systèmes d'organes	Frequence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquents	Thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquents	Perte de poids, appétit diminué
Affections psychiatriques	Fréquents	Dépression, insomnie, diminution de la libido

Affections du système nerveux	Très fréquents	Tremblements
	Fréquents	Neuropathie périphérique, ataxie, amnésie, paresthésie, hypoesthésie, céphalées, sensation vertigineuse
Affections gastro-intestinales	Très fréquents	Diarrhée, flatulence, douleur abdominale
	Fréquents	Nausées, vomissements, distension/gêne abdominale, constipation, dyspepsie
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquents	Spasmes musculaires, faiblesse musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquents	Fatigue, asthénie, frissons et malaise
Investigations	Fréquents	Études de la conduction nerveuse anormales

Description de certains effets indésirables

Une perte pondérale a été rapportée chez 55% des patients. La prévalence maximale a été observée entre 6 et 12 mois.

Le miglustat a été étudié dans des indications pour lesquelles certains événements rapportés comme effets indésirables, tels que des symptômes/signes neurologiques et neuropsychologiques, des troubles cognitifs et des thrombopénies pourraient également être dus aux conditions sous-jacentes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

Aucun symptôme aigu de surdosage n'a été identifié. Le miglustat a été administré à des doses allant jusqu'à 3000 mg/jour pendant six mois chez des patients VIH positifs au cours des études cliniques. Parmi les effets indésirables observés, ont été notés une granulocytopénie, des sensations vertigineuses et une paresthésie. Une leucopénie et une neutropénie ont également été observées dans un groupe similaire de patients recevant une dose de 800 mg/jour ou plus.

Prise en charge

En cas de surdosage une prise en charge médicale générale est recommandée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres produits du tube digestif et du métabolisme, divers produits du tube digestif et du métabolisme. Code ATC: A16AX06

Efficacité et sécurité cliniques

Maladie de Gaucher de type 1

La maladie de Gaucher est un désordre métabolique héréditaire lié à l'absence de dégradation des glucosyl-céramides, avec stockage lysosomal de cette substance et une pathologie étendue. Le miglustat est un inhibiteur de la glucosyl-céramide synthétase, enzyme responsable de la première étape de la synthèse de la plupart des glucolipides. *In vitro,* la glucosyl-céramide synthétase est inhibée par le miglustat avec une IC_{50} de 20-37 µM. De plus, l'activité inhibitrice sur une glucosylceramidase non lysosomiale a été démontrée expérimentalement *in vitro*. L'action inhibitrice sur la glucosyl- céramide synthétase justifie l'utilisation d'une thérapie de réduction du substrat pour le traitement de la maladie de Gaucher.

L'étude pivot avec le miglustat a été conduite chez des patients ne pouvant ou ne voulant pas recevoir de TRE. Parmi les raisons responsables de la non administration de la TRE, on note l'influence des perfusions intraveineuses et les difficultés de l'accès aux veines. Vingt-huit patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée, ont été inclus dans cette étude non comparative de 12 mois, et 22 patients ont achevé l'étude. Après 12 mois, la diminution moyenne du volume du foie était de 12,1% et la diminution moyenne du volume de la rate de 19,0%. Une augmentation moyenne de la concentration en hémoglobine de 0,26 g/dL et une augmentation moyenne de la numération plaquettaire de 8,29 x 10^9/L ont été observées. Dix-huit patients ont ensuite continué à recevoir du miglustat conformément à un protocole thérapeutique optionnel d'extension. Le bénéfice clinique a été évalué chez 13 patients après 24 et 36 mois. Après 3 ans d'un traitement continu par miglustat, les diminutions moyennes du volume du foie et de la rate étaient respectivement de 17,5% et de 29,6%. On a relevé une augmentation moyenne de la numération plaquettaire de 22,2 x 10^{9L}l et une augmentation moyenne de la concentration en hémoglobine de 0,95 g/dL.

Une deuxième étude ouverte contrôlée a inclus 36 patients auxquels un traitement par TRE avait été administré pendant au moins 2 ans; ils ont été randomisés en trois groupes de traitement: poursuite par l'imiglucérase, association de l'imiglucérase et du miglustat, et substitution de l'imiglucérase par le miglustat. Cette étude randomisée a été réalisée pendant une période de comparaison de 6 mois, suivie d'une extension d'une période de 18 mois au cours de laquelle tous les patients recevaient du miglustat en monothérapie. Au cours des 6 premiers mois, chez les patients dont le traitement a été substitué par du miglustat, le volume du foie et de la rate et le taux d'hémoglobine sont restés inchangés. Chez certains patients, les diminutions de la numération plaquettaire et les augmentations de l'activité de la chitotriosidase ont indiqué que la monothérapie avec le miglustat pouvait ne pas maintenir le même contrôle de l'activité de la maladie chez tous les patients. Vingt neuf patients ont poursuivi le traitement dans la période d'extension. En comparaison des valeurs à 6 mois, le contrôle de la maladie était inchangé après 18 et 24 mois de traitement en monothérapie par miglustat (20 et 6 patients, respectivement). Aucun patient n'a montré une détérioration rapide de la maladie de Gaucher de type 1 après la substitution par du miglustat en monothérapie.

Une dose quotidienne totale de 300 mg de miglustat répartie en trois doses a été utilisée dans les deux études ci-dessus. Une étude complémentaire de monothérapie par miglustat a été réalisée chez 18 patients avec une dose quotidienne totale de 150 mg et les résultats indiquent une efficacité réduite par rapport à une dose journalière totale de 300 mg.

Une étude en ouvert, non comparative, d'une durée de 2 ans, a inclus 42 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui avaient reçu une TRE pendant au moins 3 ans et qui répondaient aux critères de stabilisation de la maladie depuis au moins 2 ans. Les patients ont été mis sous monothérapie de miglustat à la posologie de 100 mg 3 fois par jour. Le volume du foie (critère principal d'efficacité) est resté inchangé entre le moment de l'initiation du traitement et la fin du traitement. Le traitement par miglustat a été arrêté prématurément chez 6 patients en raison d'un risque potentiel d'aggravation de la maladie, comme défini dans le protocole de l'étude. Treize patients ont arrêté leur traitement en raison d'un événement indésirable. De légères diminutions moyennes du taux d'hémoglobine [- 0,95 g/dL (IC 95%: –1,38, –0,53)] et de la numération plaquettaire [-44,1 × 10^9/L (IC 95%: –57,6, –30,7] ont été observées entre l'initiation du traitement et la fin de l'étude.Vingt et un patients ont terminé les 24 mois de traitement par miglustat. Parmi ces patients, 18 patients répondaient, à l'initiation du traitement, aux objectifs thérapeutiques pour ce qui concerne le volume du foie et de la rate, le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire, et tous ces objectifs thérapeutiques ont été maintenus à 24 mois chez 16 patients.

Les manifestations osseuses de la maladie de Gaucher de type 1 ont été évaluées au cours de 3 essais cliniques en ouvert chez des patients traités par 100 mg de miglustat 3 fois par jour pendant une période allant jusqu'à 2 ans (n=72). Dans une analyse poolée de données non contrôlées, la valeur du Z-score évaluant la densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire et au niveau du col du fémur a augmenté de plus de 0,1 unité par rapport à la valeur initiale chez 27 (57%) et 28 (65%) des patients ayant eu des mesures longitudinales de la densité osseuse. Pendant la période de traitement, aucun cas de crise osseuse, de nécrose avasculaire ou de fracture n'a été observé.

Maladie de Niemann-Pick type C

La maladie de Niemann-Pick de type C est une maladie neuro -dégénérative, très rare, toujours progressive et pouvant être létale, caractérisée par une circulation lipidique intracellulaire altérée. Les manifestations neurologiques sont considérées comme secondaires à une accumulation anormale de glycosphingolipides dans les cellules neuronales et gliales.

Les données pour supporter la sécurité d'emploi et l'efficacité de miglustat dans la maladie de Niemann-Pick de type C proviennent d'une étude clinique, prospective, en ouvert et d'une étude rétrospective. L'étude clinique a inclus 29 patients adultes et jeunes patients pendant une période contrôlée de 12 mois suivie d'une extension de traitement d'une durée totale moyenne de 3,9 ans et jusqu'à 5,6 ans. De plus, 12 enfants ont été inclus dans une sous-étude, non contrôlée pendant une durée totale moyenne de 3,1 ans et jusqu'à 4,4 ans. Parmi les 41 patients inclus dans l'étude 14 patients ont été traités par miglustat pendant plus de 3 ans. L'étude rétrospective a inclus une série de 66 cas de patients traités par miglustat hors études cliniques pendant une durée moyenne de 1,5 an. Les données des 2 séries ont inclus des enfants, des adolescents et des adultes âgés de 1 an à 43 ans. La posologie usuelle de miglustat chez les patients adultes étaient de 200 mg 3 fois par jour, et cette posologie était ajustée à la surface corporelle chez les enfants.

Pour conclure, les données montrent que le traitement par miglustat peut réduire la progression des symptômes neurologiques cliniquement pertinents chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick type C.

Le bénéfice d'un traitement par miglustat pour les manifestations neurologiques chez les patients atteints de maladie de Niemann-Pick type C doit être évalué sur une base régulière, par exemple tous les 6 mois ; la poursuite de la thérapie doit être ré-évaluée après au moins un an de traitement par miglustat (voir. rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du miglustat ont été évalués chez les volontaires sains, un petit nombre de patients souffrant de la maladie de Gaucher de type 1, de maladie de Fabry, de patients atteints d'une affection par le VIH, et chez des adultes, adolescents, et enfants atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C ou de la maladie de Gaucher de type 3.

La cinétique du miglustat semble linéaire par rapport à la dose et non temps- dépendante. Chez les volontaires sains, le miglustat est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 heures après l'administration de la dose. La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée. L'administration concomitante de nourriture réduit le taux d'absorption (la C_{max} a diminué de 36% et le t_{max} retardé de 2 heures) mais n'a aucun effet statistiquement significatif sur le niveau d'absorption du miglustat (l'ASC a diminué de 14%).

Le volume apparent de distribution du miglustat est de 83 L. Le miglustat ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Le miglustat est principalement éliminé par excrétion rénale, avec une élimination dans les urines de la substance active sous forme inchangée de 70 à 80% de la dose administrée.
La clairance orale apparente (CL/F) est de 230 ± 39 mL/min. La demi-vie moyenne est de 6-7 heures.

Après administration d'une dose unique de 100 mg de miglustat marqué au C_{14} chez des volontaires sains, 83% de la radioactivité était retrouvée dans les urines et 12% dans les fèces. Plusieurs métabolites ont été identifiés dans l'urine et les fèces. Le métabolite retrouvé en plus grande quantité dans l'urine était le miglustat glucuronide avec une quantité de 5% de la dose administrée. La demi-vie terminale de la radioactivité plasmatique était de 150 heures suggérant la présence d'un ou plusieurs métabolites avec une très longue demi-vie. Ce métabolite n'a pas encore été identifié, mais peut s'accumuler et atteindre des concentrations excédant celles du miglustat à l'état d'équilibre.

Le profil de pharmacocinétique du miglustat est similaire chez les patients adultes atteints de maladie de Gaucher de type 1 et les patients adultes atteints de maladie de Niemann-Pick de type C, comparé aux volontaires sains.

Population pédiatrique

Des données de pharmacocinétiques ont été obtenues chez des enfants atteints de maladie de Gaucher de type 3 âgés de 3 à 15 ans, et chez des patients atteints de maladie de Nieman-Pick type C âgés de 5 à 16 ans. Une posologie chez l'enfant de 200 mg 3 fois par jour ajustée à la surface corporelle a montré des valeurs de C_{max} et d'ASC qui étaient approximativement deux fois celles obtenues après l'administration de 100 mg 3 fois par jour chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1, ce qui est en accord avec la pharmacocinétique dose-linéaire du miglustat. Au point d'équilibre, la concentration du miglustat dans le liquide cérébrospinal de 6 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 3 était de 31,4% à 67,2% de celle dans le plasma.

Des données limitées chez des patients souffrant de la maladie de Fabry et d'insuffisance rénale ont indiqué que la CL/F diminuait de manière inversement proportionnelle au degré d'insuffisance rénale. Malgré les très petits nombres de sujets souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée, les données suggèrent une diminution approximative de la CL/F de respectivement 40% et 60%, chez les insuffisants rénaux légers et modérés (voir rubrique 4.2). Les données chez l'insuffisant rénal sévère sont limitées à deux patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 18 et 29 mL/min et ne peuvent être extrapolées pour des valeurs inférieures. Ces données semblent indiquer une diminution de la CL/F d'au moins 70% chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Parmi toutes les données disponibles, aucun rapport significatif ni aucune tendance n'ont été observés entre les paramètres pharmacocinétiques du miglustat et les variables démographiques (âge, IMC, sexe ou race).

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, ni chez les personnes âgées (> 70 ans).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les principaux effets communs à toutes les espèces étaient une perte de poids et une diarrhée et, à des doses plus élevées, une atteinte de la muqueuse gastrointestinale (érosions et ulcération). En outre, les effets observés chez des animaux à des doses entraînant un niveau d'exposition similaire ou légèrement supérieur à celui de l'exposition en clinique étaient : des changements au niveau des organes lymphoïdes chez toutes les espèces testées, des variations des transaminases, une vacuolisation de la thyroïde et du pancréas, des cataractes, des néphropathies et des atteintes myocardiques chez le rat. Ces effets ont été considérés comme étant secondaires à la débilitation.

L'administration de miglustat par gavage oral à des rats Sprague Dawley mâles et femelles pendant 2 ans à des doses de 30, 60 et 180 mg/kg/j a entraîné une augmentation de l'incidence d'hyperplasie des cellules interstitielles testiculaires (cellules de Leydig) et d'adénomes chez les rats mâles à toutes les doses. L'exposition systémique à la plus faible dose était inférieure ou comparable à celle observée chez l'Homme (selon l'AUC 0-∞) à la posologie recommandée. Il n'a pas été établi de niveau sans effet observé (NOEL) et l'effet n'était pas dose-dépendant. Il n'y a eu aucune autre augmentation d'incidence des tumeurs liée au médicament dans aucun autre organe chez les rats mâles et femelles. Les études

mécanistiques ont montré un mécanisme spécifique chez le rat qui est considéré comme étant de faible pertinence chez l'Homme.

L'administration de miglustat par gavage oral à des souris CD1 mâles et femelles à des doses de 210, 420 et 840/500 mg/kg/j (réduction de dose après 6 mois) pendant 2 ans a entraîné une augmentation de l'incidence des lésions inflammatoires et hyperplasiques dans le gros intestin des animaux des deux sexes. Sur la base de la dose en mg /kg/j et en corrigeant pour tenir compte des différences d'excrétion fécale, les doses correspondaient à 8,16 et 33/19 fois la dose la plus haute recommandée chez l'Homme (200 mg 3 fois par jour). Des carcinomes du gros intestin sont apparus occasionnellement à toutes les doses avec une augmentation statistiquement significative dans le groupe recevant la dose la plus élevée. La pertinence de ces observations chez l'Homme ne peut pas être exclue. Il n'y a eu aucune augmentation d'incidence des tumeurs liée au médicament dans aucun autre organe.

Le miglustat n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les batteries de tests -standard sur la génotoxicité.

Des études de toxicité en doses répétées chez les rat onts montré une dégénérescence et une atrophie des tubes séminifères. D'autres études ont révélé des modifications des caractéristiques du sperme (concentration du sperme, motilité et morphologie) qui concordent avec la réduction observée de la fertilité. Ces effets se sont manifestés à des niveaux de dose ajustés à la surface corporelle similaires à ceux des patients mais se sont révélés réversibles. Le miglustat a entraîné une diminution de la survie de l'embryon et du fœtus chez les rats et les lapins. Une parturition prolongée a été rapportée, les pertes post- implantatoires ont été augmentées, et une incidence accrue d'anomalies vasculaires chez les lapins a été observée. Ces effets peuvent être, en partie, liés à une toxicité maternelle.

Dans une étude d'un an chez la rate, des changements au niveau de la lactation ont été observés. Le mécanisme responsable de cet effet est inconnu.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules

Glycolate d'amidon de sodium (type A)
Povidone (K30)
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune condition particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en polyamide/aluminium/PVC/aluminium contenant 7 (prédécoupée unitaire) ou 7 (non perforée) gélules.

Conditionnement de 84 gélules en plaquettes non perforées.
Conditionnement de 84 x 1 gélules dans des plaquettes prédécoupées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 10 novembre 2017
Date du dernier renouvellement : 19 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots
Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
France

Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2)

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Miglustat Gen.Orph 100 mg gélules

miglustat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 100 mg de miglustat

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules
84 gélules
84x1 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portéedes enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Miglustat Gen.Orph

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES THERMOFORMÉES (plaquettes non prédécoupées)
PLAQUETTES THERMOFORMÉES (plaquettes prédécoupées unitaires)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Miglustat Gen.Orph 100 mg gélules

miglustat

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gen.Orph (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Miglustat Gen.Orph 100 mg, gélules
miglustat

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas d'autres personnes, il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Miglustat Gen.Orph et dans quels cas est-il utilisé.
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Miglustat Gen.Orph.
3. Comment prendre Miglustat Gen.Orph.
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Miglustat Gen.Orph.
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que Miglustat Gen.Orph et dans quels cas est-il utilisé

Miglustat Gen.Orph contient la substance active miglustat qui appartient à un groupe de médicaments agissant sur le métabolisme. Il est utilisé pour traiter deux maladies :

- **Miglustat Gen.Orph est utilisé pour traiter la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée chez les adultes.**

Dans la maladie de Gaucher de type 1, une substance appelée glucosyl-céramide n'est pas éliminée de votre corps. Ce produit va commencer à s'accumuler dans certaines cellules du système immunitaire du corps. Ceci peut entraîner une augmentation du volume du foie et de la rate, des changements au niveau du sang, et une maladie des os.

Le traitement habituel de la maladie de Gaucher de type 1 est la thérapie de remplacement enzymatique. Miglustat Gen.Orph n'est utilisé que lorsque l'on estime que la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas à un patient.

- **Miglustat Gen.Orph est également utilisé pour traiter les symptômes neurologiques progressifs de la maladie de Niemann-Pick type C chez les adultes et les enfants.**

Si vous avez une maladie de Niemann-Pick type C, des graisses telles que les glycosphingolipides s'accumulent dans les cellules de votre cerveau. Ceci peut provoquer des troubles neurologiques tels qu'un ralentissement des mouvements des yeux, des troubles de l'équilibre, de la déglutition, de la mémoire, et des crises d'épilepsie.

Miglustat Gen.Orph agit en inhibant l'enzyme appelé « glucosyl-céramide synthétase » qui est responsable de la première étape de la synthèse de la majorité des glycosphingolipides.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Miglustat Gen.Orph

Ne prenez jamais Miglustat Gen.Orph :

- si vous êtes allergique au miglustat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Miglustat Gen.Orph
- si vous souffrez d'une maladie des reins,
- si vous souffrez d'une maladie du foie.

Votre médecin pratiquera les tests suivants avant le traitement et pendant le traitement par Miglustat Gen.Orph:
- un examen pour vérifier les nerfs de vos bras et de vos jambes
- le dosage de votre taux de vitamine B_{12}
- la surveillance de votre croissance si vous êtes un enfant ou un adolescent atteint de maladie de Niemann-Pick type C
- la surveillance de la numération de vos plaquettes sanguines.

Ces tests doivent être réalisés car certains patients sous Miglustat Gen.Orph souffrent parfois de picotements ou d'engourdissement des mains et des pieds, ou d'une perte de poids. Les tests aideront le médecin à déterminer si ces effets sont dus à votre maladie ou à d'autres conditions existantes ou à des effets indésirables de Miglustat Gen.Orph (voir rubrique 4 pour de plus amples détails).

Si vous avez la diarrhée, votre médecin peut vous demander de modifier votre régime alimentaire pour diminuer votre consommation de lactose et d'hydrates de carbone tels que le saccharose (sucre de canne), ou de ne pas prendre Miglustat Gen.Orph avec de la nourriture, ou de réduire temporairement la posologie de votre médicament. Dans certains cas le médecin peut prescrire un médicament anti-diarrhéique tel que le lopéramide. Si votre diarrhée ne répond pas à ces mesures ou si vous souffrez de l'abdomen consultez votre médecin. Dans un tel cas, votre médecin peut décider de faire des examens complémentaires.

Les patients de sexe masculin doivent utiliser des méthodes fiables de contraception pendant leur traitement par Miglustat Gen.Orph et pendant les 3 mois suivant la fin du traitement.

Enfants et adolescents
Ne pas donner ce médicament aux enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) atteints de la maladie de Gaucher de type 1 car on ne sait pas s'il est actif dans cette maladie pour ce type de patients.

Autres médicaments et Miglustat Gen.Orph
Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Indiquez à votre médecin si vous recevez des médicaments contenant de l'imiglucérase, qui sont quelquefois utilisés en même temps que Miglustat Gen.Orph. Ils peuvent diminuer la quantité de Miglustat Gen.Orph dans votre corps.

Grossesse, allaitement et fertilité
Vous ne devez pas prendre Miglustat Gen.Orph si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse. Votre médecin vous donnera de plus amples informations. Vous devez utiliser des méthodes efficaces de contraception pendant votre traitement par Miglustat Gen.Orph. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez Miglustat Gen.Orph.

Les patients de sexe masculin doivent utiliser des méthodes fiables de contrôle des naissances pendant tout leur traitement par Miglustat Gen.Orph, et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Miglustat Gen.Orph peut provoquer des sensations de vertige. Ne conduisez aucun véhicule et n'utilisez aucun outil ou machine si vous ressentez cette sensation.

Miglustat Gen.Orph contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Miglustat Gen.Orph

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

- **Chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 :** chez l'adulte, la dose habituelle est d'une gélule (100 mg) trois fois par jour (matin, après-midi et soir), soit une dose quotidienne maximale de trois gélules (300 mg).

- **Pour la maladie de Niemann-Pick type C :** chez l'adulte et l'adolescent (âgés de plus de 12 ans), la dose habituelle est deux gélules (200 mg) 3 fois par jour (matin, après-midi et soir), soit une dose quotidienne maximale de six gélules (600 mg).

Pour les enfants **âgés de moins de 12 ans**, votre médecin adaptera la posologie pour la maladie de Niemann-pick type C.

Si vous avez un problème avec vos reins, vous êtes susceptible de recevoir une dose plus faible à l'initiation du traitement. Votre médecin pourra réduire votre posologie, par exemple, à une gélule (100 mg) une ou deux fois par jour, si vous souffrez de diarrhées quand vous prenez Miglustat Gen.Orph (voir rubrique 4). Votre médecin vous précisera combien de temps votre traitement durera.

Miglustat Gen.Orph peut être pris au cours ou en dehors des repas. Vous devez avaler la gélule de Miglustat Gen.Orph entière avec un verre d'eau.

Si vous avez pris plus de Miglustat Gen.Orph que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus de gélules que vous ne deviez prendre, consultez votre médecin immédiatement. Miglustat Gen.Orph a été utilisé dans des études cliniques jusqu'à 3 000 mg: ceci entraîne une diminution du nombre de globules blancs et d'autres effets indésirables similaires à ceux décrits dans la rubrique 4.

Si vous avez oublié de prendre Miglustat Gen.Orph

Prenez la prochaine gélule au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Miglustat Gen.Orph
N'arrêtez pas de prendre Miglustat Gen.Orph sans en avoir parlé avec votre médecin.
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'information à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables les plus graves:
Quelques patients ont ressenti des picotements ou un engourdissement des mains et des pieds (observés fréquemment). Ces effets peuvent être des signes de neuropathies périphériques, dues à des effets secondaires de Miglustat Gen.Orph ou ils peuvent être dus à un problème déjà présent. Votre

médecin vous fera faire des tests avant et pendant votre traitement par Miglustat Gen.Orph pour évaluer ce problème (voir rubrique 2).

Si vous ressentez un de ces effets, merci de consulter votre médecin dès que possible.

Si vous ressentez un léger tremblement, généralement des mains, **consultez dès que possible votre médecin**. Les tremblements disparaissent souvent sans avoir besoin d'arrêter le traitement. Quelquefois, votre médecin aura besoin de diminuer la dose de Miglustat Gen.Orph ou d'arrêter Miglustat Gen.Orph pour mettre fin aux tremblements.

Effets très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)
Les effets les plus fréquents sont la diarrhée, les flatulences (gaz), la douleur abdominale (à l'estomac), la perte de poids et la diminution d'appétit.

Si vous perdez du poids au début de votre traitement par Miglustat Gen.Orph ne vous inquiétez pas. Habituellement, les personnes arrêtent de perdre du poids lorsque le traitement continue.

Effets fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)
Les effets indésirables fréquents du traitement incluent maux de tête, sensations vertigineuses, paresthésie (sensation de picotement ou engourdissement), coordination anormale, hypoesthésie (diminution de la sensibilité), dyspepsie (brûlures d'estomac), nausées, constipation et vomissements, ballonnement ou gêne au niveau de l'abdomen (estomac), et thrombopénie (diminution du taux de plaquettes dans le sang). Les symptômes neurologiques et la thrombopénie peuvent être dus à la maladie sous-jacente.

Les autres effets indésirables potentiels sont les spasmes musculaires ou faiblesse, la fatigue, les frissons et malaise, la dépression, les difficultés à dormir, la perte de mémoire et une baisse de la libido.

La plupart des patients présentent un ou plusieurs de ces effets secondaires, généralement au commencement du traitement ou par intermittence pendant le traitement. La plupart des effets sont d'intensité légère et disparaissent assez rapidement. Si un de ces effets entraîne des problèmes, consultez votre médecin. Lui ou elle, pourra décider de réduire la dose de Miglustat Gen.Orph ou recommander d'autres médicaments pour soulager les effets indésirables.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez- en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Miglustat Gen.Orph

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur sur la boîte après «EXP».
La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite aucune condition particulière de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Miglustat Gen.Orph

La substance active est le miglustat (100 mg).

Les autres composants sont:
glycolate d'amidon de sodium (type A),
povidone (K30)
stéarate de magnésium
gélatine,
dioxyde de titane (E171).
Voir rubrique 2 « Miglustat Gen.Orph contient du sodium »

Comment se présente Miglustat Gen.Orph et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Miglustat Gen.Orph 100 mg présentent une coiffe et un corps blanc opaque, sont en gélatine et sont de taille 4 (environ 14 mm de longueur).
Boîtes de 84 gélules en plaquettes non perforées et de 84 x 1 gélules en plaquettes prédécoupées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :
Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline
92213 Saint Cloud Cedex
France

Fabricants:
Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
France

Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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

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

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
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
e-mail: contact@gen-orph.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
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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament: http://ema.europa.eu. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.