

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg miglustata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Tvrde želatinske kapsule s bijelom neprozirnom kapicom i tijelom, veličine 4 i duljine otprilike 14 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Miglustat Gen.Orph je indiciran za peroralno liječenje odraslih bolesnika s blagom do umjerenom Gaucherovom bolesti tipa 1. Miglustat Gen.Orph se smije koristiti samo u liječenju bolesnika kod kojih enzimska nadomjesna terapija nije prikladna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Miglustat Gen.Orph je indiciran za liječenje progresivne neurološke manifestacije u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju provoditi liječnici s odgovarajućim iskustvom u liječenju Gaucherove bolesti ili Niemann-Pickove bolesti tipa C.

Doziranje

Doza kod Gaucherove bolesti tipa 1

Odrasli

Preporučena početna doza za liječenje odraslih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 je 100 mg triput dnevno.

Kod nekih će bolesnika možda biti potrebno privremeno smanjenje doze na 100 mg jedanput ili dvaput dnevno, zbog proljeva.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost miglustata kod djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina s Gaucherovom bolesti tipa 1 nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Doza kod Niemann-Pickove bolesti tipa C

Odrasli

Preporučena doza za liječenje odraslih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C je 200 mg triput dnevno.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza za liječenje adolescentnih bolesnika (u dobi od 12 godina i starijih) s Niemann-Pickovom bolešti tipa C je 200 mg triput dnevno.

Doziranje u bolesnika mlađih od 12 godina treba prilagoditi na temelju površine tijela kako je niže prikazano:

Tablica 1. Pedijatrijska populacija

Površina tijela (m ²)	Preporučena doza
> 1,25	200 mg triput dnevno
> 0,88 – 1,25	200 mg dvaput dnevno
> 0,73 – 0,88	100 mg triput dnevno
> 0,47 – 0,73	100 mg dvaput dnevno
≤ 0,47	100 mg jedanput dnevno

Kod nekih će bolesnika možda biti potrebno privremeno smanjenje doze zbog proljeva.

Potrebno je redovito procjenjivati korist od liječenja miglustatom za bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo u primjeni miglustata kod bolesnika s Niemann-Pickovom bolešti tipa C koji su mlađi od 4 godine.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema iskustava s primjenom miglustata u bolesnika starijih od 70 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički podaci ukazuju na povećanu sistemsku izloženost miglustatu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Kod bolesnika s prilagođenim klirensom kreatinina od 50–70 ml/min/1,73 m², primjenu treba započeti s dozom od 100 mg dvaput dnevno u bolesnika s Gaucherovom bolešti tipa 1, te dozom od 200 mg dvaput dnevno (prilagođeno površini tijela u bolesnika mlađih od 12 godina) u bolesnika s Niemann-Pickovom bolešti tipa C.

Kod bolesnika s prilagođenim klirensom kreatinina od 30–50 ml/min/1,73 m², primjenu treba započeti s dozom od 100 mg jednom dnevno u bolesnika s Gaucherovom bolešti tipa 1, te dozom od 100 mg dvaput dnevno (prilagođeno površini tijela u bolesnika mlađih od 12 godina) u bolesnika s Niemann-Pickovom bolešti tipa C. Primjena kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²) se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Miglustat nije procjenjivan kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Način primjene

Peroralna primjena.

Miglustat Gen.Orph se može uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tremor

Približno 37% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod Gaucherove bolesti tipa 1 i 58% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod Niemann-Pickove bolesti tipa C izvijestilo je o tremoru tijekom liječenja. Kod Gaucherove bolesti tipa 1, ti su tremori opisani kao pretjerani fiziološki tremor šaka. Tremor obično počinje tijekom prvog mjeseca liječenja, a u mnogim slučajevima se povukao tijekom liječenja nakon 1 do 3. mjeseca kontinuiranog liječenja. Smanjenje doze može umanjiti tremor, obično u nekoliko dana, ali ponekad može biti potrebno prekinuti liječenje.

Gastrointestinalni poremećaji

Kod više od 80% bolesnika primijećeni su gastrointestinalni događaji, uglavnom proljev, bilo u početku liječenja ili na mahove tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8). Mehanizam je najvjerojatnije inhibicija intestinalnih disaharidaza kao što je sukraza-izomaltaza u probavnom traktu, što dovodi do smanjene apsorpcije disaharida iz hrane. U kliničkoj praksi, primijećeno je da gastrointestinalni događaji potaknuti miglustatom reagiraju na individualiziranu prilagodbu prehrane (na primjer smanjeno uzimanje saharoze, laktoze i drugih ugljikohidrata), uzimanje miglustata između obroka, i/ili na lijekove protiv proljeva poput loperamida. Kod nekih će bolesnika možda biti potrebno privremeno smanjenje doze. Bolesnike s kroničnim proljevom ili drugim perzistirajućim gastrointestinalnim događajima koji ne reagiraju na te intervencije treba pregledati u skladu s kliničkom praksom. Miglustat nije procjenjivan kod bolesnika sa značajnom gastrointestinalnom bolesti u anamnezi, uključujući i upalnu bolest crijeva.

Učinci na spermatogenezu

Pouzdanе metode kontracepcije moraju se primjenjivati sve dok muški bolesnici uzimaju lijek miglustata te još 3 mjeseca nakon prestanka uzimanja lijeka. Uzimanje lijeka miglustata potrebno je prekinuti i tijekom daljnja tri mjeseca primjenjivati pouzdanu kontracepciju prije nego se pokuša začeti dijete (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Ispitivanja na štakorima su pokazala da miglustat štetno djeluje na spermatogenezu i parametre sperme, te da umanjuje plodnost (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Posebne populacije

Zbog ograničenog iskustva, kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, miglustat treba koristiti uz oprez. Postoji bliska povezanost između funkcije bubrega i klirensa miglustata, a izloženost miglustatu je znatno povećana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Trenutno nema dovoljno kliničkog iskustva s takvim bolesnicima za davanje preporuka za doziranje. Primjena miglustata kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²) se ne preporučuje.

Gaucherova bolest tipa 1

Iako nije bilo neposredne usporedbe s enzimskim nadomjesnim liječenjem (engl. *Enzyme Replacement Therapy*, ERT) u liječenju bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 koji ranije nisu bili liječeni, nema dokaza da je miglustat djelotvorniji ili sigurniji od ERT-a. ERT je standard skrbi (engl. *standard of care*) za bolesnike kojima je potrebno liječenje Gaucherove bolesti tipa 1 (vidjeti dio 5.1). Djelotvornost i sigurnost miglustata nije posebno procjenjivana kod bolesnika s teškom Gaucherovom bolesti.

Preporučuje se redovito praćenje razine vitamina B₁₂ zbog visoke prevalencije pomanjkanja vitamina B₁₂ u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1.

Kod bolesnika liječenih miglustatom zabilježeni su slučajevi periferne neuropatije sa ili bez istodobno prisutnim stanjima kao što su pomanjkanje vitamina B₁₂ i monoklonalna gamopatija. Čini se da je periferna neuropatija češća u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 u usporedbi s općom populacijom. Sve bolesnike treba neurološki procijeniti na početku i kasnije ponoviti neurološku procjenu.

Kod bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 preporučuje se praćenje broja trombocita. Kod bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 koji su s ERT-a prešli na miglustat, primijećena su blaga smanjenja broja trombocita, a koja nisu povezana s krvarenjem.

Niemann-Pickova bolest tipa C

Korist od liječenja miglustatom kod neuroloških manifestacija u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C treba redovito ocjenjivati, npr. svakih 6 mjeseci; nastavak liječenja treba ponovo procijeniti nakon najmanje 1 godine liječenja miglustatom.

Kod nekih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C liječenih miglustatom, primijećena su blaga smanjenja broja trombocita, a koja nisu povezana s krvarenjem. Kod bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje, 40%- 50% imalo je početni broj trombocita ispod donje granice normale. U tih se bolesnika preporučuje praćenje broja trombocita.

Pedijatrijska populacija

Kod nekih pedijatrijskih bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C zabilježeno je smanjenje rasta u ranoj fazi liječenja miglustatom, kada početno smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini može biti popraćeno smanjenjem rasta ili ono može uslijediti kasnije. Tijekom liječenja miglustatom treba pratiti rast pedijatrijskih bolesnika i adolescenata; omjer koristi/rizika treba ponovo individualno procjenjivati za nastavak liječenja.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ograničeni podaci ukazuju na to da istovremena primjena miglustata i enzimskog nadomjestka s imiglucerazom u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 može za posljedicu imati smanjenu izloženost miglustatu (približno smanjenje od 22% u C_{max} i 14% u AUC zabilježeno u malom ispitivanju s paralelnim skupinama). To ispitivanje ukazuje također na to da miglustat nema nikakav ili ima ograničen učinak na farmakokinetiku imigluceraze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nepostoje odgovarajući podaci o primjeni miglustata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su maternalnu i embrio-fetalnu toksičnost, uključujući smanjeno embrio-fetalno preživljenje (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Miglustat prolazi kroz placentu i ne smije se uzimati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se miglustat u majčino mlijeko. Miglustat Gen.Orph se ne smije uzimati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na štakorima su pokazala da miglustat štetno djeluje na parametre sperme (pokretljivost i morfologiju) i time umanjuje plodnost (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati kontracepcijske mjere. Pouzdane metode kontracepcije moraju se primjenjivati dok muški bolesnici uzimaju lijek Miglustat Gen.Orph i još 3 mjeseca nakon prestanka uzimanja lijeka (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Miglustat zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Omaglica je zabilježena kao česta nuspojava, pa bolesnici koji pate od omaglice ne bi smjeli upravljati vozilom ni raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima s miglustatom bile su proljev, flatulencija, bol u abdomenu, gubitak tjelesne težine i tremor (vidjeti dio 4.4). Najčešća ozbiljna nuspojava zabilježena uz liječenje miglustatom u kliničkim ispitivanjima bila je periferna neuropatija (vidjeti dio 4.4).

U 11 kliničkih ispitivanja s različitim indikacijama 247 bolesnika je liječeno miglustatom u dozama od 50-200 mg triput dnevno, u prosječnom trajanju od 2,1 godine. Od tih bolesnika, 132 su imala Gaucherovu bolest tipa 1, a 40 je imalo Niemann-Pickovu bolest tipa C. Nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene težine i javljale su se sličnom učestalošću kod svih ispitivanih indikacija i doziranja.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i iz spontanijih prijava koje su se javljale kod > 1%, bolesnika, navedene su u donjoj tablici prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (vrlo često: $\geq 1/10$, često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$, rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$, vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2. Tablični popis nuspojava

Klasifikaciji organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Gubitak tjelesne težine, smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	Depresija, nesanica, smanjen libido
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Tremor
	Često	Periferna neuropatija, ataksija, amnezija, parestezija, hipoestezija, glavobolja, omaglica
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev, flatulencija, bolovi u abdomenu
	Često	Mučnina, povraćanje, abdominalna distenzija/nelagoda, konstipacija, dispepsija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mišićni spazmi, slabost u mišićima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor, astenija, zimica i malaksalost
Pretrage	Često	Abnormalni rezultati pretraga provodljivosti živaca

Opis odabranih nuspojava

U 55 % bolesnika zabilježen je gubitak tjelesne težine. Najveća prevalencija primijećena je između 6 i 12 mjeseci.

Miglustat je ispitivan na indikacijama kod kojih su neki događaji zabilježeni kao nuspojave, poput neuroloških i neuropsiholoških simptoma/znakova, kognitivne disfunkcije i trombocitopenije mogli biti i posljedica podležće bolesti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nisu uočeni akutni simptomi predoziranja. Miglustat je u kliničkim kod HIV pozitivnih bolesnika primjenjivan u dozama do 3000 mg/dan tijekom najviše šest mjeseci. Primijećeni su štetni događaji koji uključuju granulocitopeniju, omaglicu i paresteziju. Leukopenija i neutropenija su također primijećene u sličnoj skupini bolesnika koji su primali dozu od 800 mg/dan ili više.

Postupanje

U slučaju predoziranja preporučuje se opća medicinska skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam. ATK oznaka: A16AX06

Klinička djelotvornost i sigurnost

Gaucherova bolest tipa 1

Gaucherova bolest je nasljedni poremećaj metabolizma uzrokovan nemogućnošću razgradnje glukozilceramida što za posljedicu ima pohranjivanje tog materijala u lizosomima i raširenu patologiju. Miglustat je inhibitor glukozilceramid sintaze, enzima odgovornog za prvi korak u sintezi većine glikolipida. *In vitro*, miglustat inhibira glukozilceramid sintazu sa IC_{50} koji iznosi 20-37 μ M. Osim toga, inhibitorno djelovanje na nelizosomalne glikozilceramidaze eksperimentalno se pokazalo *in vitro*. Inhibitorno djelovanje na glukozilceramid sintazu predstavlja temelj za terapijsku redukciju supstrata kod Gaucherove bolesti.

Ključno ispitivanje miglustata bilo je provedeno na bolesnicima koji nisu mogli ili nisu željeli primati ERT. Razlozi za neprimanje ERT-a uključivali su opterećenje intravenskim infuzijama i poteškoće s venskim pristupom. Dvadeset i osam bolesnika s blagom do umjerenom Gaucherovom bolesti tipa 1 uključeno je u ovo 12-mjesečno nekomparativno ispitivanje, a 22 bolesnika završila su ispitivanje. U 12. mjesecu srednja vrijednost smanjenja volumena jetre bila je 12,1%, a srednja vrijednost smanjenja volumena slezene bila je 19,0%. Uočena je srednja vrijednost povećanja koncentracije hemoglobina za 0,26 g/dl i srednja vrijednost povećanja broja trombocita za $8,29 \times 10^9/l$. Osamnaest bolesnika je tada nastavilo primati miglustat prema planu neobaveznog ispitivanja produljenog liječenja. Klinička korist ocijenjena je kod 13 bolesnika nakon 24 i 36 mjeseci. Nakon 3 godine neprekidnog liječenja miglustatom, srednja vrijednost smanjenja volumena organa jetre i slezene bila je 17,5% odnosno 29,6%. Uočena je srednja vrijednost povećanja broja trombocita od $22,2 \times 10^9/l$ i srednja vrijednost povećanja koncentracije hemoglobina od 0,95 g/dl.

U drugom otvorenom, kontroliranom ispitivanju, 36 bolesnika koji su najmanje 2 godine bili liječeni ERT-om randomizirano je u tri skupine liječenja: nastavak liječenja imiglucrazom, imiglucrazom u kombinaciji

s miglustatom, ili prelazak na miglustat. To je ispitivanje provedeno u 6-mjesečnom randomiziranom komparativnom razdoblju nakon čega je slijedio 18-mjesečni nastavak liječenja u kojem su svi bolesnici primali monoterapiju miglustatom. U prvih 6 mjeseci kod bolesnika koji su prešli na miglustat, volumeni organa jetre i slezene i razine hemoglobina bili su nepromijenjeni. U nekih je bolesnika došlo do smanjenja broja trombocita i do povećanja aktivnosti hitotriozidaze što ukazuje na to da monoterapija miglustatom možda neće u svih bolesnika jednako držati bolest pod nadzorom. Dvadeset i devet bolesnika nastavilo je s terapijom u razdoblju nastavka liječenja. U usporedbi s mjerenjima provedenim nakon 6 mjeseci, kontrola bolesti bila je nepromijenjena nakon 18 i 24 mjeseca monoterapije miglustatom (20, odnosno 6 bolesnika). Niti jedan bolesnik nije pokazao brzo pogoršanje Gaucherove bolesti tipa 1 nakon prelaska na monoterapiju miglustatom.

U gornja dva ispitivanja primijenjena je ukupna dnevna doza miglustata od 300 mg u tri pojedinačne doze. Dodatno ispitivanje monoterapije provedeno je na 18 bolesnika s ukupnom dnevnom dozom od 150 mg, a rezultati ukazuju na smanjenu djelotvornost u usporedbi s ukupnom dnevnom dozom od 300 mg.

Otvoreno, nekomparativno, 2-godišnje ispitivanje uključivalo je 42 bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, koji su najmanje 3 godine primali ERT, a koji su zadovoljavali kriterij stabilne bolesti od najmanje 2 godine. Bolesnici su prešli na monoterapiju miglustatom 100 mg triput dnevno. Volumen jetre (primarna varijabla djelotvornosti) bio je nepromijenjen od početka do kraja liječenja. Šest bolesnika je liječenje miglustatom prekinulo ranije zbog mogućeg pogoršanja bolesti, kako je definirano u ispitivanju. Trinaest bolesnika je liječenje prekinulo zbog štetnog događaja. Između početka i kraja ispitivanja uočena je mala srednja vrijednost smanjenja hemoglobina [$-0,95$ g/dL (95% CI: $-1,38, -0,53$)] i broja trombocita [$-44,1 \times 10^9/L$ (95% CI: $-57,6, -30,7$)]. Dvadeset jedan bolesnik završio je liječenje miglustatom u trajanju od 24 mjeseca. Među njima je bilo 18 bolesnika s početnim volumenom jetre i slezene, razinama hemoglobina i brojem trombocita unutar utvrđenih terapijskih ciljeva, a 16 bolesnika je ostalo unutar svih tih terapijskih ciljeva u 24. mjesecu.

Manifestacije Gaucherove bolesti tipa 1 na kostima ocjenjivane su u 3 otvorena klinička ispitivanja u bolesnika liječenih miglustatom 100 mg triput dnevno u trajanju do 2 godine ($n = 72$). U objedinjenoj analizi nekontroliranih podataka, Z-vrijednosti mineralne gustoće kosti lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti su se povećale za više od 0,1 jedinice od početka u 27 (57%) i 28 (65%) bolesnika s longitudinalnim mjerenjima gustoće kostiju. Tijekom razdoblja liječenja nije bilo koštanih kriza, avaskularnih nekroza niti lomova.

Niemann-Pickova bolest tipa C

Niemann-Pickova bolest tipa C je vrlo rijedak, uvijek progresivan i u konačnici smrtonosan neurodegenerativni poremećaj kojeg karakterizira poremećen intracelularni transport lipida. Neurološke manifestacije se smatraju posljedicom abnormalnog nakupljanja glikosfingolipida u živčanim i glijalnim stanicama.

Podaci koji podupiru sigurnost i djelotvornost miglustata u Niemann-Pickovoj bolesti tipa C potječu iz prospektivnog otvorenog kliničkog ispitivanja i retrospektivne analize. U kliničko ispitivanje bilo je uključeno 29 odraslih i mlađih bolesnika u 12-mjesečnom kontroliranom razdoblju, nakon čega je slijedio razdoblje nastavka liječenja u prosječnom ukupnom trajanju od 3,9 godina pa do 5,6 godina. Osim toga, 12 pedijatrijskih bolesnika bilo je uključeno u nekontrolirano podispitivanje u ukupnom prosječnom trajanju od 3,1 godine pa do 4,4 godine. Od 41 bolesnika uključenog u ispitivanje 14 bolesnika je liječeno miglustat duže od 3 godine. Analiza je uključivala seriju slučajeva od 66 bolesnika liječenih miglustatom izvan kliničkog ispitivanja sa srednjom vrijednosti trajanja od 1,5 godine. Oba seta podataka uključuju pedijatrijske, adolescentne i odrasle bolesnike dobnog raspona od 1 do 43 godine. Uobičajena doza miglustata u odraslih bolesnika bila je 200 mg triput dnevno, a kod pedijatrijskih bolesnika je bila prilagođena površini tijela.

Ukupni podaci pokazuju da liječenje miglustatom može smanjiti progresiju klinički relevantnih neuroloških simptoma u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C.

Korist od liječenja miglustatom kod neuroloških manifestacija u bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa

C treba redovito ocjenjivati, npr. svakih 6 mjeseci; nastavak liječenja treba ponovo procijeniti nakon najmanje 1 godine liječenja miglustatom (vidjeti dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri miglustata ocjenjivani su u zdravih osoba, kod malog broja bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, Fabrijevom bolesti, kod bolesnika zaraženih HIV-om, te kod odraslih, adolescenata i djece s Niemann-Pickovom bolesti tipa C ili Gaucherovom bolesti tipa 3.

Čini se da je kinetika miglustata linearno ovisna o dozi, a neovisna o vremenu. Kod zdravih se osoba miglustat brzo apsorbirao. Maksimalne koncentracije u plazmi dostignute su u roku od oko 2 sata nakon doze. Nije utvrđena apsolutna bioraspodjeljivost. Istodobno uzimanje hrane smanjuje brzinu apsorpcije (C_{max} je smanjen za 36% a t_{max} je odgođen za 2 sata), ali nema statistički značajnog utjecaja na apsorpciju miglustata (AUC snižen za 14%).

Prividni volumen distribucije miglustata je 83 l. Miglustat se ne veže na proteine plazme. Miglustat se uglavnom eliminira izlučivanjem putem bubrega, pri čemu se u urinu pronašlo 70-80% doze u obliku neizmijenjene djelatne tvari. Prividan peroralni klirens (CL/F) je 230 ± 39 ml/min. Prosječni poluvijek je 6-7 sati.

Nakon davanja jedne doze od 100 mg ^{14}C -miglustata zdravim dobrovoljcima, 83% radioaktivno označenog lijeka izlučeno je u urinu, a 12% u fecesu. U urinu i fecesu uočeno je nekoliko metabolita. Najprisutniji metabolit u urinu bio je miglustat glukuronid koji je činio 5% doze. Terminalni poluvijek radioaktivnosti u plazmi bio je 150 sati, što ukazuje na prisutnost jednog ili više metabolita s vrlo dugim poluvijekom. Metabolit koji je za to odgovoran nije određen, ali se može akumulirati i dosegnuti koncentracije koje nadilaze one miglustata pri stanju dinamičke ravnoteže.

Farmakokinetika miglustata slična je u odraslih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1 i Niemann-Pickovom bolesti tipa C kada se uspoređi sa zdravim osobama.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci dobiveni su od pedijatrijskih bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 3 u dobi od 3 do 15 godina i bolesnika s Niemann-Pickovom bolesti tipa C u dobi od 5 do 16 godina. Doziranje u djece od 200 mg triput dnevno prilagođeno površini tijela dalo je vrijednosti C_{max} i AUC_{τ} koje su približno dvostruke u odnosu na one dobivene nakon 100 mg triput dnevno u bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 1, što je sukladno farmakokinetici miglustata koja je linearno ovisna o dozi. U stanju dinamičke ravnoteže, koncentracija miglustata u cerebrospinalnom likvoru kod šest bolesnika s Gaucherovom bolesti tipa 3 bila je 31,4–67,2% koncentracije u plazmi.

Ograničeni podaci za bolesnike s Fabrijevom bolesti i oštećenjem funkcije bubrega pokazuju da CL/F opada sa slabljenjem funkcije bubrega. Iako je broj ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bio vrlo malen, podaci ukazuju na približno sniženje CL/F od 40% kod blagog, odnosno 60% kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Podaci kod teškog oštećenja funkcije bubrega ograničeni su na dva bolesnika s klirensom kreatinina u rasponu od 18 – 29 ml/min i ne mogu se ekstrapolirati ispod tog raspona. Ti podaci ukazuju na smanjenje CL/F za najmanje 70% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U rasponu dostupnih podataka, nisu primijećeni značajni odnosi ili trendovi između farmakokinetičkih parametara miglustata i demografskih varijabli (dob, indeks tjelesne mase, spol ili rasa).

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre ili za starije bolesnike (> 70 godina).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Glavni učinci zajednički svim vrstama bili su gubitak tjelesne težine i proljev, a pri višim dozama, oštećenje gastrointestinalne sluznice (erozije i ulceracije). Daljnji učinci zabilježeni u životinja pri dozama koje su uzrokovale razine izloženosti slične ili umjereno više od kliničkih razina izloženosti, bili su: promjene na limfoidnim organima u svih ispitanih vrsta, promjene vrijednosti transaminaza, vakuolizacija štitnjače i gušterače, katarakta, nefropatije i promjene miokarda u štakora. Ovi se nalazi smatraju posljedicom slabljenja organizma.

Primjena miglustata kod muških i ženskih Sprague-Dawley štakora oralnom sondom tijekom 2 godine u razinama doza od 30, 60 i 180 mg/kg/dan za rezultat je imala povećanu incidenciju hiperplazije testikularnih intersticijskih stanica (Leydigovih stanica) i adenome u muških štakora pri svim razinama doza. Sistemska izloženost pri najnižoj dozi bila je niža ili se mogla usporediti s onom zapaženom kod ljudi (na osnovu $AUC_{0-\infty}$) pri preporučenoj dozi za ljude. Razina bez opaženog učinka (engl. *No Observed Effect Level*, NOEL) nije ustanovljena i učinak nije bio ovisan o dozi. Nije bilo povećanja incidencije tumora povezanih s lijekom u muških ili ženskih štakora ni u kojem drugom organu. Ispitivanja mehanizma otkrila su specifičan mehanizam u štakora koji se smatra od male važnosti za ljude.

Primjena miglustata kod muških i ženskih CD1 miševa oralnom sondom tijekom 2 godine u dozama od 210, 420 i 840/500 mg/kg/dan (smanjenje doze nakon pola godine) za rezultat je imala povećanu incidenciju upalnih i hiperplastičnih lezija u debelom crijevu kod oba spola. Doze koje se temelje na mg/kg/dan i korigirane za razlike pri izlučivanju fecesom, odgovaraju 8, 16 i 33/19 puta višim dozama od najviše preporučene doze za ljude (200 mg triput dnevno). Karcinomi debelog crijeva javljali su se povremeno pri svim dozama, uz statistički značajno povećanu učestalost u skupini s visokom dozom. Važnost ovih nalaza za ljude se ne može isključiti. Nije bilo povećanja incidencije tumora povezanih s lijekom bilo kojeg drugog organa.

Miglustat nije pokazao nikakav potencijal za mutagene ili klastogene učinke u standardnom nizu testova genotoksičnosti.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na štakorima pokazala su degeneraciju i atrofiju sjemenih kanalića. Ostala su ispitivanja otkrila promjene u parametrima sperme (koncentracija spermija, pokretljivost i morfologija) sukladne opažnom smanjenju plodnosti. Ovi su se učinci javili pri razinama doza prilagođenima površini tijela koje su slične onima kod bolesnika, ali su bili reverzibilni. Miglustat je smanjio preživljavanje embrija/fetusa u štakora i kunića. Prijavljeno je produljeno trajanje koćenja, porasli su gubici nakon implantacije i došlo je do povećane incidencije vaskularnih anomalija kod kunića. Ti učinci mogu djelomično biti povezani s toksičnošću kod majke.

Tijekom 1-godišnjeg ispitivanja uočene su promjene u laktaciji kod ženskih štakora. Mehanizam za taj učinak nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Natrijev škroboglikolat (vrsta A)
Povidon (K30)
Magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Želatina
Titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister od poliamida/aluminija/PVC-a/aluminija pakiranja koja sadrže 7 (jediničnih doza u perforiranom blisteru) ili 7 (neperforirani blister) kapsula.

Veličina pakiranja od 84 tvrde kapsule u neperforiranim blisterima.

Veličina pakiranja od 84x1 tvrda kapsula u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. studenog 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. rujna 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Francuska

Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Francuska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI NA KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrde kapsule

miglustat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg miglustata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

84 tvrde kapsule

84x1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Miglustat Gen.Orph

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (neperforirani blisteri)

BLISTERI (perforirani blisteri s jediničnim dozama)

1. NAZIV LIJEKA

Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrde kapsule

miglustat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gen.Orph (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrde kapsule miglustat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Miglustat Gen.Orph i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Miglustat Gen.Orph
3. Kako uzimati Miglustat Gen.Orph
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Miglustat Gen.Orph
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Miglustat Gen.Orph i za što se koristi

Miglustat Gen.Orph sadrži djelatnu tvar miglustat koja pripada skupini lijekova koji djeluju na metabolizam. Koristi se za liječenje dvije bolesti:

- **Miglustat Gen.Orph se koristi za liječenje blage do umjerene Gaucherove bolesti tipa 1 u odraslih.**

Kod Gaucherove bolesti tipa 1, tvar nazvana glukozilceramid se ne uklanja iz Vašeg tijela. Počinje se nakupljati u nekim stanicama imunološkog sustava tijela. To za posljedicu može imati povećanje jetre i slezene, promjene u krvi i bolest kostiju.

Uobičajeno liječenje Gaucherove bolesti tipa 1 je enzimsko nadomjesno liječenje. Miglustat Gen.Orph se koristi samo kada se bolesnik smatra nepodobnim za enzimsko nadomjesno liječenje.

- **Miglustat Gen.Orph se također koristi za liječenje progresivnih neuroloških simptoma kod Niemann-Pickove bolesti tipa C u odraslih i djece.**

Ako imate Niemann-Pickovu bolest tipa C, masti kao što su glikosfingolipidi nakupljaju se u stanicama Vašeg mozga. To za posljedicu može imati poremećaje neuroloških funkcija kao što su sporo pokretanje oka, poremećaj ravnoteže, gutanja i pamćenja, te epileptički napadaji.

Miglustat Gen.Orph djeluje kao inhibitor enzima „glukozilceramid sintaze“, odgovornog za prvi korak u sintezi većine glikosfingolipida.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Miglustat Gen.Orph

Nemojte uzimati Miglustat Gen.Orph

- ako ste alergični na miglustat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Miglustat Gen.Orph

- ako patite od bolesti bubrega
- ako patite od bolesti jetre

Liječnik će provesti sljedeće pretrage prije i za vrijeme liječenja lijekom Miglustat Gen.Orph:

- pregled za provjeru živaca Vaših ruku i nogu
- mjerenje razine vitamina B₁₂
- praćenje rasta ako ste dijete ili adolescent s Niemann-Pickovom bolesti tipa C
- praćenje broja trombocita

Razlog za te pretrage je taj što su neki bolesnici, dok su uzimali Miglustat Gen.Orph, osjećali trnce ili obamrlost u šakama i stopalima ili im se smanjila tjelesna težina. Ove pretrage će pomoći liječniku ustanoviti jesu li ti učinci posljedica Vaše bolesti ili drugih postojećih bolesti ili su posljedica nuspojava lijeka Miglustat Gen.Orph (za daljnje pojedinosti pogledajte dio 4).

Ako imate proljev, Vaš liječnik može zatražiti prilagodbu prehrane kako biste smanjili uzimanje laktoze i drugih ugljikohidrata kao što je saharoza (šećer iz trske), ili da ne uzimate Miglustat Gen.Orph s hranom ili da privremeno smanjite dozu. U nekim slučajevima liječnik može propisati lijek protiv proljeva kao što je loperamid. Ako proljev ne reagira na te mjere, ili ako osjećate bilo kakvu drugu bol u trbuhu, obratite se svom liječniku. U tom slučaju, Vaš liječnik može odlučiti o provođenju daljnjih pretraga.

Muški bolesnici trebaju primjenjivati pouzdane metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Miglustat Gen.Orph, te još 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci ni adolescentima (mlađim od 18 godina) s Gaucherovom bolesti tipa 1 jer nije poznato djeluje li kod te bolesti.

Drugi lijekovi i Miglustat Gen.Orph

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže imiglucerazu, koji se ponekad uzimaju istodobno s lijekom Miglustat Gen.Orph. To može sniziti količinu lijeka Miglustat Gen.Orph u Vašem tijelu.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Miglustat Gen.Orph ne smijete uzeti ako ste trudni ili ako planirate trudnoću. Liječnik Vam može dati više informacija. Dok uzimate Miglustat Gen.Orph morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Nemojte dobiti tijekom uzimanja lijeka Miglustat Gen.Orph.

Muški bolesnici trebaju primjenjivati pouzdane metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Miglustat Gen.Orph, te još 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Miglustat Gen.Orph može uzrokovati omaglicu. Ako osjećate omaglicu nemojte voziti niti raditi sa strojevima.

Miglustat Gen.Orph sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Miglustat Gen.Orph

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- **Za Gaucherovu bolest tipa 1:** za odrasle je uobičajena doza jedna kapsula (100 mg) tri puta dnevno (ujutro, popodne i navečer). To znači da je dnevni maksimum tri kapsule (300 mg).
- **Za Niemann-Pickovu bolest tipa C:** za odrasle i adolescente (starije od 12 godina) uobičajena doza su dvije kapsule (200 mg) tri puta dnevno (ujutro, popodne i navečer). To znači da je dnevni maksimum šest kapsula (600 mg).

Kod djece **mlađe od 12 godina**, liječnik će prilagoditi dozu za Niemann-Pickovu bolest tipa C.

Ako imate poteškoće s bubrezima možete primati nižu početnu dozu. Liječnik može smanjiti Vašu dozu, npr. na jednu kapsulu (100 mg) jedanput ili dvaput dnevno, ako imate proljev dok uzimate Miglustat Gen.Orph (vidjeti dio 4). Liječnik će Vam reći koliko će dugo trajati liječenje.

Miglustat Gen.Orph se može uzeti s hranom ili bez nje. Trebate progutati cijelu kapsulu s čašom vode.

Ako uzmete više lijeka Miglustat Gen.Orph nego što ste trebali

Smjesta se obratite svom liječniku ako ste uzeli više kapsula nego Vam je propisano. Miglustat Gen.Orph se u kliničkim ispitivanjima primjenjivala u dozama do 3000 mg: to je uzrokovalo smanjenje broja bijelih krvnih zrnaca i druge nuspojave slične onima opisanim u dijelu 4.

Ako ste zaboravili uzeti Miglustat Gen.Orph

Uzmite sljedeću kapsulu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Miglustat Gen.Orph

Nemojte prestati uzimati Miglustat Gen.Orph bez razgovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave

Neki bolesnici osjećaju trnce ili obamrlost u šakama i stopalima (česta pojava). To mogu biti znakovi periferne neuropatije, koji se javljaju zbog nuspojave lijeka Miglustat Gen.Orph ili su se javili zbog postojeće bolesti. Liječnik će provesti neke pretrage prije i za vrijeme liječenja lijekom Miglustat Gen.Orph kako bi to procijenio (pogledajte dio 2).

Ako imate bilo koju od tih nuspojava, zatražite savjet svog liječnika što je prije moguće.

Ako imate blagi tremor, obično drhtanje šaka, zatražite savjet svog liječnika što je prije moguće.

Tremor često nestaje bez potrebe za prekidom liječenja. Ponekad će Vam liječnik reći da smanjite dozu ili potpuno prekinete liječenje lijekom Miglustat Gen.Orph kako bi otklonio tremor.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Najčešće nuspojave su proljev, flatulencija (vjetrovi), bol u trbuhu (abdomenu), gubitak težine i smanjen apetit.

Ako izgubite na težini kad počnete liječenje lijekom Miglustat Gen.Orph, ne brinite. Ljudi obično prestanu gubiti na težini kako se liječenje nastavlja.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

Česte nuspojave liječenja uključuju glavobolju, omaglicu, paresteziju (trnci ili obamrlost), poremećenu koordinaciju, hipoesteziju (oslabljen osjet na dodir), dispepsiju (žgaravica), mučninu, zatvor i povraćanje,

oticanje ili nelagodu u trbuhu (abdomen) i trombocitopeniju (smanjenje broja trombocita). Neurološki simptomi i trombocitopenija mogu biti uzrokovani postojjećom bolesti.

Ostale moguće nuspojave su grčevi u mišićima ili slabost, umor, zimica ili malaksalost, depresija, poteškoće sa spavanjem, zaboravnost i smanjen libido.

Kod većine bolesnika dođe do jedne ili više od tih nuspojava, obično na početku liječenja ili u razmacima tijekom liječenja. U većini slučajeva su blage i brzo nestaju. Ako bilo koja od tih nuspojava izazove probleme, obratite se Vašem liječniku. On ili ona može smanjiti dozu lijeka Miglustat Gen.Orph ili preporučiti drugi lijek koji bi pomogao kontrolirati te nuspojave.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Miglustat Gen.Orph

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne primjenjujete. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Miglustat Gen.Orph sadrži

- djelatna tvar je miglustat 100 mg.
- drugi sastojci su: natrijev škroboglikolat (vrsta A), povidon (K30), magnezijev stearat, želatina, titanijev dioksid (E171). Pogledajte dio 2 „Miglustat Gen.Orph sadrži natrij“.

Kako Miglustat Gen.Orph izgleda i sadržaj pakiranja

Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrde kapsule su tvrde želatinske kapsule s bijelom neprozirnom kapicom i tijelom veličine 4 i duljine 14 mm.

Veličina pakiranja od 84 tvrde kapsule u neperforiranim blisterima i 84x1 tvrda kapsula u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođači

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims

Francuska
ili
Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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@genorph.com

Ελλάδα

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

España

Pharma International S.A.
Tel: +34 915 635 856
e-mail: farmacovigilancia@pharmaintl.net

France

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

Hrvatska

Gen.Orph

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Gen.Orph
Tel.: +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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u: {mjesec GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.