

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Miglustat Gen.Orph 100 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg miglusztát kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Fehér, nem átlátszó alsó és felső rész, 4-es méretű, körülbelül 14 mm hosszúságú, kemény zselatin kapszula.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Miglustat Gen.Orph az enyhe–közepesúlyos, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő felnőtt betegek orális kezelésére javallt. A Miglustat Gen.Orph kizárólag olyan betegek kezelése esetén alkalmazható, akik számára az enzimszubsztitúciós terápia nem megfelelő (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A Miglustat Gen.Orph C-típusú Niemann-Pick betegségben szenvedő felnőttek gyermekek és serdülők progresszív neurológiai tüneteinek kezelésére javallt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a Gaucher-kór vagy a C-típusú Niemann-Pick betegség kezelésében jártas orvosoknak kell vezetniük.

Adagolás

Adagolás I. típusú Gaucher-kórban

Felnőttek

I. típusú Gaucher-kórban szenvedő felnőtt betegek kezelése esetén az ajánlott kezdő dózis napi háromszor 100 mg.

Egyes betegeknél hasmenés miatt szükségessé válhat az adag átmeneti csökkentése, napi egyszer vagy kétszeri 100 mg-ra.

Gyermekek és serdülők

A miglusztát hatásosságát 0–17 éves korú, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Adagolás C-típusú Niemann-Pick betegségben

Felnőttek

C-típusú Niemann-Pick-betegségben szenvedő felnőtt betegek kezelése esetén az ajánlott dózis napi háromszor 200 mg.

Gyermekek és serdülők

A C-típusú Niemann-Pick betegségben szenvedő, gyermekek és serdülők (12 évesek és annál idősebbek) kezelése során a javasolt dózis naponta háromszor 200 mg.

A 12 éves kor alatti betegek esetében az adagolást a testfelszín alapján módosítani kell az alábbiak szerint:

1. táblázat - Gyermekek

Testfelszín (m ²)	Ajánlott dózis
> 1,25	Háromszor 200 mg naponta
> 0,88 – 1.25	Kétszer 200 mg naponta
> 0,73 – 0.88	Háromszor 100 mg naponta
> 0,47 – 0.73	Kétszer 100 mg naponta
≤ 0,47	Egyszer 100 mg naponta

Egyes betegeknél hasmenés miatt szükségessé válhat az adag átmeneti csökkentése.

A miglusztát-kezelés betegre gyakorolt előnyös hatását szabályos időközönként értékelni kell (lásd 4.4 pont).

A 4 évesnél fiatalabb, C-típusú Niemann-Pick-betegségben szenvedő betegek esetében a miglusztát-kezelés tapasztalatai korlátozottak.

Különleges betegcsoportok

Idősek

70 év feletti betegek esetén a miglusztát alkalmazásával nincs tapasztalat.

Vesekárosodás

A farmakokinetikai adatok a vesekárosodásban szenvedő betegeknél fokozott szisztémás miglusztát-expozíciót mutatnak. Ha a beteg korrigált kreatinin-clearance értéke 50-70 ml/perc/1,73 m², a gyógyszeradagolást napi kétszeri 100 mg-os adaggal kell kezdeni I. típusú Gaucher-kór esetén és napi kétszer 200 mg adaggal (12 évnél fiatalabb betegek esetében a testfelszínhez viszonyítottan módosítva) C-típusú Niemann-Pick-betegségben.

Ha a beteg korrigált kreatinin-clearance értéke 30-50 ml/perc/1,73 m², a gyógyszeradagolást napi egy 100 mg-os kapszulával kell kezdeni I. típusú Gaucher-kór esetén és napi kétszer 100 mg adaggal (12 évnél fiatalabb betegek esetében a testfelszínhez viszonyítottan módosítva) C-típusú Niemann-Pick-betegségben. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance < 30 ml/perc/1,73 m²) a gyógyszer alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A miglusztát alkalmazását májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem vizsgálták.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A miglusztát étkezés közben és étkezéstől függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Remegés

Klinikai vizsgálatok során az I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegek körülbelül 37%-a míg egy klinikai vizsgálatban a C-típusú Niemann-Pick-betegségben szenvedő betegek 58%-a számolt be kezelés során jelentkező remegésről. Ez a remegés I. típusú Gaucher-kórban – a kezek felerősödött fiziológiás remegéseként került leírásra. A remegés rendszerint a kezelés első hónapjában kezdődött, és sok esetben a kezelés folytatása után 1-3 hónappal megszűnt. A dózis csökkentése rendszerint néhány napon belül enyhítheti a remegést, egyes esetekben azonban a kezelés felfüggesztése válhat szükségessé.

Emésztőrendszeri zavarok

A betegek több mint 80%-ánál figyeltek meg gastrointestinalis problémákat, elsősorban hasmenést, amelyek vagy a kezelés kezdetén, vagy időszakosan a kezelés során jelentkeztek (lásd 4.8 pont). A hatásmechanizmus nagy valószínűséggel az intesztinális diszacharidázok, mint a szacharáz-izomaltáz gátlása a tápcsatornában, mely az étellel bevitt diszacharidok csökkent felszívódásához vezet. A klinikai gyakorlatban megfigyelték, hogy a miglusztát okozta gasztrointesztinális események reagálnak az étrend egyéni módosítására (például a szacharóz, laktóz és egyéb szénhidrátok bevitelének csökkentése), a miglusztát bevitelének az étkezések közötti időzítésére és/vagy hasmenés elleni gyógyszer, pl. loperamid adására. Egyes betegeknél szükséges lehet a dózis átmeneti csökkentése. Azokat a krónikus hasmenésben vagy egyéb perzisztáló gastrointestinalis panaszokban szenvedő betegeket, akiknél ezek a beavatkozások nem járnak eredménnyel, a klinikai gyakorlatnak megfelelően ki kell vizsgálni. A miglusztátot még nem értékelték olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében jelentős gyomor-, bélrendszeri betegség, többek között gyulladásos bélbetegség szerepel.

Miglustat Gen.Orph-val kezelt C-típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedő betegeknél a forgalomba hozatalt követően Crohn-betegség eseteit jelentették. A gastrointestinalis zavarok gyakori nemkívánatos eseményei a Miglustat Gen.Orph-kezelésnek. Ezért azoknál a krónikus hasmenésben és/vagy hasi fájdalomban szenvedő betegeknél, akik nem reagálnak a beavatkozásokra, vagy abban az esetben, ha a klinikai állapotuk rosszabbodik, mérlegelni kell a Crohn-betegség lehetőségét.

Spermatogenesisre gyakorolt hatás

A férfibetegeknek megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a miglusztát szedése alatt és a kezelés abbahagyását követő 3 hónapig. A fogamzás tervezett időpontja előtt három hónappal a miglusztát szedését fel kell függeszteni és a kezelés felfüggesztését követő 3 hónapban megbízható fogamzásgátlásról kell gondoskodni (lásd 4.6 és 5.3 pont). Patkányokon végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a miglusztát károsan befolyásolja a spermatogenezist és a spermiumok paramétereit, és csökkenti a termékenységet (lásd 4.6 és 5.3 pont).

Különleges betegcsoportok

Mivel nem áll rendelkezésre elegendő információ, a miglusztát alkalmazása vese- vagy májkárosodásban szenvedők esetén elővigyázatosságot igényel. A veseműködés és a miglusztát clearance között szoros összefüggés van és a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén jelentősen megnő a miglusztát-expozíció (lásd 5.2 pont). Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő klinikai tapasztalat ezeknél a betegeknél az adagolási javaslatok kidolgozásához. A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegek esetén a miglusztát alkalmazása nem javasolt.

I. típusú Gaucher-kór

Bár a korábban kezelést nem kapó, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegeknél nem történt közvetlen összehasonlítás az enzimszubsztitúciós kezeléssel, nincs bizonyíték arra, hogy a miglusztát alkalmazása az enzimszubsztitúciós terápiánál hatékonyabb vagy biztonságosabb. Az I. típusú Gaucher-kór miatt kezelést igénylő betegek standard kezelése az enzimszubsztitúciós terápia (lásd 5.1 pont). Kifejezetten a súlyos Gaucher-kórban szenvedő betegeknél nem értékelték a miglusztát hatásosságát és biztonságosságát.

Javasolt a B₁₂-vitamin szintjének rendszeres ellenőrzése, mivel az I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegek között magas a B₁₂-vitaminhiány előfordulási aránya.

A miglusztáttal kezelt betegeknél perifériás neuropátiát jelentettek, egyéb tényezők, például B₁₂-vitaminhiány vagy monoklonális gammopátia fennállásával együtt, vagy anélkül. A perifériás neuropátia gyakoribbnak tűnik I. típusú Gaucher-kóros betegeknél, mint az átlagpopulációban. Minden beteg esetén a kezelés megkezdése előtt, majd ismételten neurológiai vizsgálatot kell végezni.

Az I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegek esetén a vérlemezkeszám monitorozása javasolt. I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegek esetén, akik az ERT-ről miglusztát-kezelésre váltottak, a vérlemezkeszám enyhe, vérzéssel nem társuló csökkenését figyelték meg.

C-típusú Niemann-Pick-betegség

A miglusztát-kezelés neurológiai tünetekre kifejtett jótékony hatását C-típusú Niemann-Pick-betegségben szabályos időközönként (például 6 havonta) értékelni kell; a miglusztát-kezelés folytatását legalább 1 év kezelés után újra meg kell vizsgálni.

Néhány C-típusú Niemann-Pick-betegségben szenvedő beteg miglusztát -kezelése során a vérlemezkek számának enyhe, vérzéssel nem társuló csökkenését figyelték meg. A klinikai vizsgálatban részt vevő betegek 40-50%-ának volt normálisnál alacsonyabb vérlemezkeszáma a kiinduláskor. Ezeknél a betegeknél a vérlemezkeszám ellenőrzése ajánlott.

Növekedés lassulása gyermekeknél és serdülőknél

C-típusú Niemann-Pick-betegségben szenvedő néhány gyermeknél és serdülőnél a miglusztáttal való kezelés korai szakaszában a növekedés lassulását jelentették, ahol a kezdeti csökkent testtömeggyarapodáshoz csökkent testhossznövekedés társulhatott vagy követhette azt. A miglusztát-kezelés során a növekedést ellenőrizni kell gyermek és serdülő betegek esetében. A kezelés folytatásának kockázat/haszon arányát egyéni szempontok alapján kell újraértékelni.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A rendelkezésre álló, korlátozott mennyiségű adatok arra utalnak, hogy a miglusztát és az imiglucérral történő enzim pótlás együttes alkalmazása I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegekben csökkent miglusztát-expozíciót eredményezhet (egy kisebb, párhuzamos csoportú vizsgálat szerint ez a csökkenés kb. 22%-os a C_{max}, és 14%-os az AUC esetén). A vizsgálat azt is kimutatta, hogy a miglusztát nem, vagy csak korlátozott mértékben hat az imiglucérra farmakokinetikájára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a miglusztát tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek anyai és embriofoetalis toxicitást mutattak, beleértve a csökkent embriofoetalis túlélést is (lásd 5.3 pont). Embereknél a potenciális veszély nem ismert. A miglusztát átjut a méhlepényen és terhesség alatt nem alkalmazható.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a miglusztát kiválasztódik-e az anyatejbe. A Miglustat Gen.Orph a szoptatás ideje alatt nem szedhető.

Termékenység

Patkányokon végzett vizsgálatok igazolták, hogy a miglusztát kedvezőtlen hatással van a spermiumok paramétereire (mozgékonyosság és morfológia), csökkentve ezáltal a termékenységet (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknek fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A férfibetegeknek megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Miglustat Gen.Orph szedése alatt és az azt követő 3 hónapban (lásd 4.4 és 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A miglusztát elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gyakori mellékhatásként szédülésről számoltak be, és szédülés esetén tilos a gépjárművezetés és a gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A miglusztát klinikai vizsgálataiban során jelentett leggyakoribb mellékhatás a hasmenés, flatulencia, hasi fájdalom, testtömegcsökkenés valamint remegés volt (lásd 4.4 pont). A miglusztát klinikai vizsgálataiban során jelentett leggyakoribb, súlyos mellékhatás a perifériás neuropátia volt (lásd 4.4 pont).

Tizenegy klinikai vizsgálatban, különböző javallatok alapján 247 beteget kezeltek $3 \times 50 - 200$ mg/nap miglusztáttal, átlagosan 2,1 éven keresztül. E betegek közül 132 volt I. típusú Gaucher-kóros és 40 C-típusú Niemann-Pick-betegségben szenvedett. A mellékhatások általában enyhék, közepesen súlyosak voltak, és hasonló gyakorisággal fordultak elő az értékelt javallatok és dózisok esetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokból és a spontán bejelentésekből származó mellékhatásokat, amelyek a betegek >1%-ánál fordultak elő, az alábbi táblázat ismerteti, szervrendszer és gyakoriság szerinti felbontásban (nagyon gyakori: $\geq 1/10$, gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$, nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$, ritka: $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$, nagyon ritka: $< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat - A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és	Gyakori	Thrombocytopenia

nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fogyás, étvágycsökkenés
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Depresszió, álmatlanság, csökkent libidó
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Remegés
	Gyakori	Perifériás neuropathia, ataxia, amnesia, paraesthesia, hypaesthesia, fejfájás, szédülés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés, flatulencia, hasi fájdalom
	Gyakori	Hányinger, hányás, haspuffadás/hasi panaszok, székrekedés, dyspepsia
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Izomgörcsök, izomgyengeség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Kimerültség, gyengeség, hidegrázás és rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Idegvezetési vizsgálatok kóros eredményei

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fogyásról a betegek 55%-ánál számoltak be. A prevalencia maximuma 6 és 12 hónap közé tehető. A miglusztátot olyan javallatokban is vizsgálták, amelyekben bizonyos olyan eseményeket mellékhatásként jelentettek (pl. neurológiai és neuropszichológiai panaszokat/tüneteket, kognitív diszfunkciót és thrombocytopeniát), amelyeket az alapbetegség is előidézhetett.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Túlادagolásból eredő akut tünetet nem figyeltek meg. A klinikai vizsgálatok során a miglusztátot legfeljebb hat hónapon át, napi max. 3000 mg-os dózisokban adták HIV-pozitív betegeknek. A mellékhatások között előfordult granulocitopénia, szédülés és paresztézia. Hasonló betegcsoportban, akik napi 800 mg-os vagy nagyobb adagot kaptak, leukopéniát és neutropéniát is megfigyeltek.

Kezelés

Túlادagolás esetén a szokásos orvosi ellátás javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatornára és az anyagcsereire ható egyéb készítmények különféle emésztőrendszeri és anyagcsere-termékek. . ATC-kód: A16AX06

Klinikai hatásosság és biztonság

I. típusú Gaucher-kór

A Gaucher-kór egy örökölt anyagcsere rendellenesség, melynek oka, hogy a szervezet nem képes a glükoszilceramid lebontására, melynek következtében ez az anyag felhalmozódik a liszozómákban, és számos kórállapotot idéz elő. A miglusztát a glükoszilceramid-szintáz inhibitora. Ez az enzim felelős a legtöbb glikolipid szintézisének első lépéséért is. *In vitro* a glükoszilceramid-szintáz a miglusztát 20-37 μM -os IC_{50} értékkel gátolja. Emellett a nem liszozomális glükoszilceramidáz gátlását is kimutatták *in vitro* kísérletekben. A glükoszilceramid-szintáz ezen a gátló tulajdonsága képezi a szubsztrátredukciós terápia alapját a Gaucher-kór kezelésében.

A miglusztát pivotális vizsgálatát olyan betegeken hajtották végre, akik nem tudtak vagy nem akartak enzimszubsztitúciós terápián részt venni, például az intravénás infúzióval járó kellemetlenségek vagy az intravénás kezelési mód nehézségei miatt. A 12 hónapos, nem összehasonlító vizsgálatot huszonnyolc, az enyhétől a közepesen súlyos fokig terjedő, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő beteg kezdte el, és 22 beteg fejezte be. 12 hónap után átlagosan 12,1%-os máj- és 19,0%-os léptérfogat-csökkenés volt tapasztalható. A hemoglobinkoncentráció 0,26 g/dl-es és a trombocitaszám $8,29 \times 10^9/\text{l}$ -es átlagos növekedését figyelték meg. Tizennyolc beteg döntött úgy, hogy folytatja a miglusztát szedését egy választható, meghosszabbított kezelési időszakban. 24 és 36 hónap elteltével 13 betegnél volt kimutatható klinikai javulás. 3 éves folyamatos miglusztát-kezelés után a máj és a lép térfogatának átlagos csökkenése 17,5%, illetve 29,6% volt. A trombocitaszám átlagosan $22,2 \times 10^9/\text{l}$ -rel, a hemoglobin-koncentráció pedig átlagosan 0,95 g/dl-rel növekedett.

A második nyílt, kontrollós vizsgálatot 36 olyan betegen végezték, akik legalább 2 év óta enzimszubsztitúciós terápián vettek részt. A betegeket véletlenszerűen három csoportra osztották: az első csoportban folytatódott az imiglucéraz-kezelés, a második csoport tagjai kombinált imiglucéraz- és miglusztát-kezelést kaptak, a harmadik csoport tagjai pedig áttértek a miglusztát-kezelésre. A vizsgálat 6 hónapig tartott, melynek során randomizált összehasonlítást végeztek, majd 18 hónapos kiterjesztett vizsgálat következett, melynek során az összes beteg miglusztát-monoterápiában részesült. Az első 6 hónapban a miglusztát-kezelésre áttért betegeknél a máj- és léptérfogat, valamint a hemoglobinszint változatlan maradt. Egyes betegeknél a trombocitaszám-csökkenés és fokozott chitotrioidáz-aktivitás lépett fel, ami azt jelzi, hogy a miglusztát-monoterápia lehet, hogy nem minden betegnél képes a betegség aktivitásának azonos szintű kontrollálására. A kiterjesztett vizsgálatot 29 beteg folytatta. A 6 hónap elteltével mért értékekkel való összehasonlítás azt mutatta, hogy a betegség a miglusztát-monoterápiával 18- vagy 24-hónap után változatlanul kézben tartható volt (sorrendben 20, illetve 6 betegnél). A miglusztát monoterápiára való áttérést követően egyetlen betegnél sem volt kimutatható az I. típusú Gaucher-kór gyors romlása.

A fenti két vizsgálat során három adagra osztva, összesen napi 300 mg miglusztátot kaptak a betegek. 18 betegen további monoterápiás vizsgálatot is végeztek napi 150 mg-os adaggal. Ennek eredményei a napi 300 mg-os adagolással összehasonlítva kisebb határfokot mutattak.

Egy nyílt, nem összehasonlító, 2 éves vizsgálat 42, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő beteget vizsgált, akik legalább 3 éven keresztül részesültek ERT-kezelésben, és legalább 2 évig volt stabil a betegségük. A betegeket 100 mg 3×1 miglusztát monoterápiára állították át. A máj térfogata (elsődleges hatékonysági változó) nem változott a kiindulási állapottól a kezelés végéig. Hat beteg esetén a miglusztát-kezelést hamarabb megszakították a betegség lehetséges rosszabbodása miatt, ahogyan azt a vizsgálatban definiálták. Tizenhárom beteg esetén a kezelést mellékhatás miatt félbeszakították. A hemoglobinszint [$-0,95$ g/dl (95%-os CI: $-1,38, -0,53$)] és vérlemezkesszám [$-44,1 \times 10^9/\text{l}$ (95%-os CI: $-57,6, -30,7$)] kiindulási és vizsgálat végi átlagértékei között kismértékű csökkenést figyeltek meg. Huszonegy beteg teljesítette a 24 hónapos miglusztát-kezelést. Közülük a kiinduláskor 18 beteg máj- és léptérfogata, hemoglobinszintje és vérlemezkesszáma esett a meghatározott terápiás céltartományba, és a 24. hónap végén 16 beteg maradt meg ezeken terápiás céltartományokon belül.

Az I. típusú Gaucher-kór csont-manifesztációit 3 nyílt klinikai vizsgálat során tanulmányozták, amelyekben miglusztáttal kezelték a betegeket, naponta háromszor 100 mg-os dózissal, legfeljebb 2 éven át ($n = 72$). A nem ellenőrzött, összevont adatok elemzése azt mutatta, hogy a csont ásványianyag-sűrűségének normálértéke (Z-score) a lumbális csigolyák és a combnyak területén a kiindulási értékhez képest több mint 0,1 egységgel nőtt 27 (57%) és 28 (65%) betegnél a longitudinális csontsűrűség mérésakor. A kezelési időszak alatt nem tapasztaltak csontkrízist, avaszkuláris nekrozist vagy csonttörést.

C-típusú Niemann-Pick-betegség

A C-típusú Niemann-Pick-betegség egy igen ritka, mindig progresszív és végül fatális neurodegeneratív betegség, melyre a lipidek károsodott intracelluláris transzportja jellemző. A neurológiai tüneteket az ideg- és gliasejtekből rendellenesen felhalmozódó glükoszfinfolipidek következményének tartják.

C-típusú Niemann-Pick-betegségben a miglusztát biztonságosságára és hatékonyságára szolgáló adatok egy prospektív, nyílt klinikai vizsgálatból és egy retrospektív felmérésből származnak. A klinikai vizsgálatba 29 felnőtt és fiatal korú beteget vontak be egy 12 hónapos kontrollált időszakra, melyet átlagosan 3,9 évig illetve maximum 5,6 évig tartó kiterjesztett terápiás időszak követett. Emellett 12 gyermek és serdülő beteget választottak be egy nem kontrollált, átlagosan 3,1 évig és maximum 4,4 évig tartó alvizsgálatba. A vizsgálatba beválasztott 41 beteg közül 14 beteg kapott 3 évnél hosszabb miglusztát -kezelést. A felmérés klinikai vizsgálaton kívüli, átlagosan 1,5 évig miglusztát -val kezelt 66 beteget foglalt magába. Mindkét adathalmaz tartalmazott gyermeket, serdülő és felnőtt betegeket, akiknek életkora 1 és 43 év közötti volt. A miglusztát szokásos adagja felnőtt betegekben napi háromszor 200 mg volt, míg gyermek és serdülő betegekben a testtömeghez igazították az adagot.

Összességében az adatok azt mutatják, hogy a miglusztát -kezelés csökkentheti a C-típusú Niemann-Pick betegek klinikailag jelentős neurológiai tüneteinek progresszióját.

A miglusztát-kezelés C-típusú Niemann-Pick-betegség neurológiai tüneteire kifejtett előnyös hatását szabályos időközönként (azaz 6 havonta) értékelni kell; legalább 1 év miglusztát-kezelést követően szükséges a kezelés folytatását újra felbecsülni (lásd 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A miglusztát farmakokinetikai paramétereit egészséges egyéneknél, kisszámú, I. típusú Gaucher-kórban, Fabry-betegségben szenvedő betegnél, HIV fertőzött betegeknél és felnőtt, serdülőkorú és gyermek C-típusú Niemann-Pick-betegségben vagy III. típusú Gaucher-kórban szenvedőkben vizsgálták.

A miglusztát kinetikája időfüggetlennek és dózisarányosnak mutatkozott. Egészséges egyéneknél a miglusztát gyorsan felszívódik. A plazmakoncentráció kb. 2 órával az adag beadása után éri el a maximális szintet. Az abszolút biohasznosulást nem állapították meg. A gyógyszer étkezés közbeni bevétele esetén a felszívódás sebessége csökken (a C_{max} érték 36%-kal csökkent, a t_{max} 2 órával később), a miglusztát felszívódásának mértékében azonban nem következett be statisztikailag szignifikáns változás (AUC 14%-kal csökkent).

A miglusztát látszólagos eloszlási térfogata 83 l. A miglusztát nem kötődik a plazmafehérjékhez. A miglusztát főleg a vesén keresztül választódik ki, a vizeletből visszanyerhető, változatlan hatóanyag a dózis 70-80%-át teszi ki. A látszólagos orális clearance (CL/F) 230 ± 39 ml/perc. Az átlagos félélettartam 6-7 óra.

100 mg ^{14}C -miglusztát egyszeri dózisának egészséges egyéneknél való egyszeri alkalmazását követően a radioaktivitás 83%-át a vizeletben, 12%-át a székletben igazolták. Számos metabolitot azonosítottak a

vizeletben és a székletben. A vizeletben legnagyobb mennyiségben előforduló metabolit a miglusztát-glükuronid, mely a dózis 5%-ának felelt meg. A radioaktivitás terminális fél életideje a plazmában 150 óra volt, mely egy vagy több igen hosszú fél életidejű metabolit jelenlétére utal. Az ezért felelős metabolitot nem azonosították, de az felhalmozódhat és miglusztát egyensúlyi (steady-state) állapotát meghaladó koncentrációt érhet el.

A miglusztát farmakokinetikája felnőtt I. típusú Gaucher-kórban és C-típusú Niemann-Pick-betegségben szenvedő betegeknél hasonló az egészséges egyénekéhez.

Gyermekek és serdülők

3 és 15 év közötti, III. típusú Gaucher-kórban és C-típusú Niemann-Pick-betegségben szenvedő betegekben hasonló az egészséges egyénekhez. 3 és 15 év közötti, III. típusú Gaucher-kórban és 5-16 éves C-típusú Niemann-Pick-betegségben szenvedő gyermek és serdülő betegekből származnak farmakokinetikai adatok. Gyermekekben a testfelszínhez igazított napi háromszor 200 mg dózis olyan C_{max} és AUC értékeket eredményezett, amelyek körülbelül kétszeresei voltak a napi háromszor 100 mg dózisban alkalmazott, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegekből származó értékekhez, megfelelve a miglusztát dózissal lineáris farmakokinetikájának. Egyensúlyi állapotban a miglusztát koncentrációja a liquorban hat III. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegben a plazmakoncentráció 31,4–67,2%-a volt

A Fabry-kórban szenvedő és vesekárosodásban szenvedő betegek korlátozott mennyiségű adatai szerint a CL/F értéke a veseműködéssel együtt csökken. Bár az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok száma nagyon kicsi volt, az adatok kb. 40, illetve 60%-os CL/F-csökkenésre utalnak az enyhe, illetve a közepesen súlyos esetekben (lásd 4.2 pont). A súlyos vesekárosodással kapcsolatos adatok összesen két betegről származnak, akiknél a kreatinin-clearance 18 – 29 ml/perc volt. E tartomány alá nem lehet extrapolálni. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a CL/F csökkentése legalább 70%-os.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem fedezhető fel szignifikáns vagy trendszerű összefüggés a miglusztát farmakokinetikai paraméterei és a demográfiai változók (kor, testtömeg-index, nemi vagy etnikai hovatartozás) között.

A májkárosodásban szenvedő betegekre, illetve idősekre (> 70 év) vonatkozóan nem áll rendelkezésre farmakokinetikai adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A minden faj esetén jelentkező legfőbb mellékhatások: testtömegcsökkenés és hasmenés, valamint nagyobb adagok esetén a gastrointestinalis nyálkahártya sérülése (erosio, kifeléelyesedés). Az állatkísérletek során a klinikai expozíciónál valamivel magasabb vagy ahhoz hasonló expozíciós szintet okozó adagok esetén az alábbi mellékhatások voltak tapasztalhatók: nyirokszervi elváltozások valamennyi vizsgált fajnál, transzaminázszint-változások, pajzsmirigy és hasnyálmirigy vakuolizációja, szürke hályog, nephropathia és szívizom-elváltozás patkányoknál. Ezeket a jelenségeket a legyengüléshez képest másodlagosnak ítélték.

Hím és nőstény Sprague–Dawley-patkányokat 2 éven keresztül orális szondatáplálással 30, 60 vagy 180 mg/ttkg/nap dózisban adott miglusztáttal kezeltek; a kezelés eredményeképp a hím patkányoknál valamennyi dózis esetében megnőtt a testicularis interstitialis sejtek (Leydig-sejtek) hiperpláziájának és adenómájának előfordulási gyakorisága. A legalacsonyabb dózis okozta szisztémás expozíció az ajánlott humán dózishoz megfigyelhetőhöz hasonló vagy az alatti (az $AUC_{0-\infty}$ alapján). A nem kimutatható hatás szintjét (No Observed Effect Level, NOEL) nem állapították meg, és a hatás nem volt dózisfüggő. Semmilyen más szervnél nem észlelték a daganatelőfordulási gyakoriság gyógyszerrel összefüggő növekedését sem hím, sem nősténypatkányoknál. A mechanisztikus vizsgálatok patkányra specifikus mechanizmusokat igazoltak, melyek az emberre általában kevésbé vonatkoztathatók.

Hím és nőstény CD1 egereket 2 éven keresztül orális szondatáplálással 210, 420 vagy 840/500 mg/ttkg/nap dózisban adott miglusztáttal kezeltek (a dózist fél év múlva csökkentették). A kezelés eredményeképp a kísérleti állatokban mindkét nemnél emelkedett a vastagbélben kimutatott gyulladásos vagy hiperpláziás elváltozások előfordulási gyakorisága. A székletben történő kiválasztás különbségeire történt korrekció és a mg/kg/nap dózisok alapján a dózisok az ajánlott legmagasabb humán dózis (napi háromszor 200 mg) 8-, 16-, és 33/19-szeresének felelnek meg. Vastagbélrák esetenkénti előfordulása mindegyik dózis mellett megfigyelhető volt, és a magas dózisú csoportokban a vastagbélrák előfordulási aránya statisztikailag szignifikáns növekedést mutatott. Nem zárható ki, hogy e vizsgálatok eredményei az emberre is vonatkoztathatók. Egyéb szervekben nem volt megfigyelhető gyógyszerrel kapcsolatos tumorgyakoriság-növekedés.

A hagyományos genotoxicitási vizsgálatok során a miglusztátnak semmilyen potenciális mutagén vagy klasztogén hatását nem tapasztalták.

A patkányokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok tubuli seminiferi degenerációt és atrófiát mutattak. Más vizsgálatok a spermaparamétereknek (spermakoncentráció, mozgékonyaság és alak) a termékenység csökkenésével összhangban álló változásait fedték fel. Ezek a mellékhatások a betegekéhez hasonlóan a testfelülethez igazított dózisszinteknél jelentkeztek, de reverzibilisnek mutatkoztak. A miglusztát csökkentette a patkányok és nyulak embrionális/magzati túlélését. Elhúzódo szülésről, fokozott posztimplantációs veszteségről és érrendszeri rendellenességek előfordulásának gyakoribbá válásáról is beszámoltak nyulak esetében. Ezek a mellékhatások részben az anyai toxicitásnak tudhatók be.

Egy 1 évig tartó vizsgálat során, nőstény patkányokon tejelválasztási változásokat figyeltek meg. A hatásmechanizmus nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú)
Povidon (K30)
Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zselatin
Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

7 (adagonként perforált) vagy 7 (perforálatlan) kapszulát tartalmazó
Poliamid/alumínium/PVC/alumínium buborécsomagolás.

84 kemény kapszula perforálatlan buborécsomagolásban.

84×1 kemény kapszula adagonként perforált buborécsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1232/001

EU/1/17/1232/002

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017 november 10.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2022 szeptember 19

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Franciaország

Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Franciaország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Miglustat Gen.Orph 100 mg kemény kapszula

miglusztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg miglusztát kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

84 kemény kapszula

84×1 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Miglustat Gen.Orph

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (perforálatlan buboréksomagolásban)

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (adagonként perforált buboréksomagolásban)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Miglustat Gen.Orph 100 mg kemény kapszula
miglusztát

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Gen.Orph (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Miglustat Gen.Orph 100 mg kemény kapszula miglusztát

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Miglustat Gen.Orph 100 mg kemény kapszula (a továbbiakban Miglustat Gen.Orph) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Miglustat Gen.Orph szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Miglustat Gen.Orph-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Miglustat Gen.Orph-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Miglustat Gen.Orph és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Miglustat Gen.Orph hatóanyaga a miglusztát, amely egy olyan gyógyszercsoportba tartozik, amely az anyagcserére van hatással. Két betegség kezelésére használatos:

- **A Miglustat Gen.Orph-t az enyhe és közepesen súlyos I. típusú Gaucher-kór kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.**

I. típusú Gaucher-kórban egy glükoszilceramid nevű anyag nem távozik el az Ön szervezetéből, hanem elkezd felhalmozódni a szervezet immunrendszerének bizonyos sejtjeiben. Ez májmegnagyobbodáshoz- és lépmegenagyobbodáshoz, véképváltozáshoz és csontbetegséghez vezethet.

Az I. típusú Gaucher-kór szokásos kezelése az enzimpótló terápia. A Miglustat Gen.Orph csak akkor alkalmazandó, ha a beteg nem részesülhet enzimpótló terápiában.

- **A Miglustat Gen.Orph a C-típusú Niemann-Pick-betegség progresszív neurológiai tüneteinek a kezelésére is használatos felnőtteknél és gyermekeknél.**

Ha Önnek C-típusú Niemann-Pick-betegsége van, a zsírok, mint amilyenek a glükoszfinolipidek, felgyűlnek az agysejtjeiben. Ez a neurológiai funkciók (például a lassú szemmozgások, az egyensúlyérzékelés, a nyelés és az emlékezet) zavarához és görcsrohamokhoz vezethet.

A Miglustat Gen.Orph a „glükoszilceramid-szintáz”-nak nevezett enzim gátlásán keresztül hat; amely a legtöbb glükoszfinolipid szintézisének első lépéséért felelős.

2. Tudnivalók a Miglustat Gen.Orph szedése előtt

Ne szedje a Miglustat Gen.Orph-ot

- ha allergiás a miglusztátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Miglustat Gen.Orph szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha Ön vesebetegségben szenved;
- ha májbetegségben szenved;

Kezelőorvosa az alábbi vizsgálatokat fogja elvégezni a Miglustat Gen.Orph-kezelés előtt és alatt:

- kar- és lábidegeinek vizsgálatát;
- a B₁₂-vitamin szintjének mérését;
- növekedésének ellenőrzését, amennyiben gyermekkori vagy serdülőkori C-típusú Niemann-Pick-betegségben szenved;
- vérlemezkeszámának ellenőrzését.

Ezekre a vizsgálatokra azért van szükség, mert a Miglustat Gen.Orph szedése közben egyes betegek kézbizseregésről- és lábbizseregésről vagy zsibbadásról, vagy testtömegcsökkenésről számoltak be.

A kezelőorvos a vizsgálatok alapján könnyebben megállapíthatja, hogy ezek a jelenségek az Ön betegségének, vagy más fennálló betegség(ek)nek vagy a Miglustat Gen.Orph mellékhatásának tulajdoníthatók-e (további részleteket a 4. pont tartalmaz).

Amennyiben hasmenése van, előfordulhat, hogy kezelőorvosa a tejcukor- (laktóz) és szénhidrátbevitel, például szacharóz (nádcukor) csökkentése érdekében étrendváltoztatást javasol, vagy utasítja, hogy a Miglustat Gen.Orph-ot ne étkezéskor vegye be, vagy átmenetileg csökkenti a gyógyszeradagot. Egyes esetekben az orvos hasmenés elleni gyógyszert, például loperamidot is felírhat. Crohn-betegség (egy, a beleket érintő gyulladásos betegség) eseteit jelentették Miglustat Gen.Orph-val kezelt, C-típusú Niemann-Pick-betegségben szenvedő betegeknél. Ha hasmenése továbbra sem enyhül, vagy egyéb hasi panaszok jelentkeznek, forduljon kezelőorvosához. Az kezelőorvos ilyen esetben további vizsgálatokat írhat elő, hogy megállapítsa, van-e más oka a tüneteinek.

A férfibetegek Miglustat Gen.Orph-kezelésük alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónap során alkalmazzanak megbízható fogamzásgátló módszert.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer I. típusú Gaucher-kórban szenvedő 18 év alatti gyermekeknek és serdülőknek nem adható, mert nem ismert, hogy hatásos-e ennél a betegségnél.

Egyéb gyógyszerek és a Miglustat Gen.Orph

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön imiglucirázt tartalmazó – olykor a Miglustat Gen.Orph-fal egyidejűleg alkalmazott – gyógyszert szed. Ezek ugyanis csökkenthetik a Miglustat Gen.Orph mennyiségét az Ön szervezetében.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha terhes vagy teherbe szeretne esni, akkor ne szedje a Miglustat Gen.Orph-ot. További információért forduljon kezelőorvosához. A Miglustat Gen.Orph szedése alatt gondoskodjon hatékony fogamzásgátlásról. A Miglustat Gen.Orph szedése alatt ne szoptasson.

A férfibetegek a Miglustat Gen.Orph-kezelés alatt és az azt követő 3 hónap során hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazzanak.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Miglustat Gen.Orph szédülést okozhat. Ha szédül, ne vezessen gépjárművet, ne használjon szerszámokat, és ne kezeljen gépeket.

A Miglustat Gen.Orph nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Miglustat Gen.Orph-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- **1. típusú Gaucher-kór esetén:** felnőttek számára a szokásos adag napi háromszor egy (100 mg-os) kapszula (reggel, délután, este). Ez azt jelenti, hogy maximum napi három kapszula (300 mg).
- **C-típusú Niemann-Pick-betegségben:** Felnőttek, gyermekek és serdülők (12 éves kor felett) számára a szokásos adag napi háromszor kettő kapszula (200 mg) (reggel, délután, este). Ez azt jelenti, hogy maximum napi hat kapszula (600 mg).

12 évesnél fiatalabb gyermekeknél a kezelőorvos módosítja a C-típusú Niemann-Pick-betegség kezelésére szolgáló adagot.

Amennyiben vesebetegsége van, kezdeti dózisa alacsonyabb lehet. Kezelőorvosa csökkentheti az adagot például naponta egy vagy két 100 mg-os kapszulára, ha a Miglustat Gen.Orph szedésekor hasmenésben szenved (lásd 4. pont). Kezelőorvosa el fogja Önnek mondani, milyen hosszan fog tartani a kezelése.

A Miglustat Gen.Orph étkezés közben és étkezéstől függetlenül is bevehető. A kapszulát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni.

Ha az előírtnál több Miglustat Gen.Orph-ot vett be

Ha több kapszulát vett be, mint amennyit mondtak Önnek, azonnal forduljon kezelőorvosához. A miglustátot legfeljebb 3000 mg-os adagban alkalmazták klinikai vizsgálatokban: ez a fehérvérsejtek számának csökkenését és más, a 4. pontban leírthoz hasonló mellékhatásokat okozott.

Ha elfelejtette bevenni a Miglustat Gen.Orph-ot

Vegye be a következő kapszulát a szokott időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Miglustat Gen.Orph szedését

Ne hagyja abba a Miglustat Gen.Orph szedését anélkül, hogy kezelőorvosával beszélt volna.

Ha bármilyen további kérdése van ezen gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások:

Egyes betegek a kéz és a láb bizsergéséről vagy zsibbadásáról számoltak be (gyakori jelenség).

Ezek a Miglustat Gen.Orph mellékhatásaként kialakult perifériás neuropátia (a legkülső idegpályák károsodása) vagy már fennálló betegség jelei lehetnek. Ennek megállapítása érdekében kezelőorvosa a

Miglustat Gen.Orph-kezelés elkezdése előtt és annak ideje alatt bizonyos vizsgálatokat fog végezni (lásd 2. pont).

Ha ezen mellékhatások közül bármelyiket észleli, mielőbb kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Ha enyhe remegés jelentkezik, általában a kézen, mielőbb **kérjen tanácsot kezelőorvosától.** A remegés gyakran megszűnik anélkül, hogy a kezelést abba kellene hagyni. Bizonyos esetekben azonban szükséges, hogy az orvos a remegés megszüntetése érdekében csökkentse a Miglustat Gen.Orph adagját, vagy megszakítsa a kezelést.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint egy beteget érinthet)

A leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, a bélgázképződés (szélgörcs), a hasi (gyomortáji-) fájdalom, a fogyás és az étvágycsökkenés.

Ne aggódjon amiatt, ha a Miglustat Gen.Orph-kezelés kezdetén **némi fogyást tapasztal.** A fogyás általában megszűnik a kezelés folytatása során.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb egy beteget érinthet)

A kezelés gyakori mellékhatásai: fejfájás, szédülés, fonákérzések (bizsergés vagy zsibbadás), koordinációzavar, hipesztézia (a tapintásérzés zavara), emésztési panaszok (gyomorégés), hányinger, székrekedés és hányás, haspuffadás és hasi panaszok és thrombocytopenia (csökkent vérlemezkeszám). A neurológiai tüneteket és a thrombocytopeniát az alapbetegség idézhette elő.

További lehetséges mellékhatások: izomgörcsök vagy izomgyengeség, kimerültség, hidegrázás és rossz közérzet, depresszió, alvászavar, feledékenység és csökkent nemi vágy.

A legtöbb esetben a fenti mellékhatások közül egy vagy több – általában a kezelés kezdetén vagy bizonyos időközönként a kezelés során – fellép. Ezek rendszerint enyhe lefolyásúak, és viszonylag gyorsan megszűnnek. Ha ezen mellékhatások bármelyike gondot okoz, forduljon kezelőorvosához, aki csökkentheti a Miglustat Gen.Orph adagját, vagy más gyógyszereket javasolhat a mellékhatások kezelésére.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Miglustat Gen.Orph-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Miglustat Gen.Orph?

- A készítmény hatóanyaga 100 mg miglusztát.
- Egyéb összetevők: karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú), povidon (K30) magnézium-sztearát, zselatin titán-dioxid (E171) Lásd 2. pont „A Miglustat Gen.Orph nátriumot tartalmaz”

Milyen a Miglustat Gen.Orph külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Miglustat Gen.Orph 100 mg-os kemény kapszula fehér, nem átlátszó alsó és felső résszel rendelkező, 4-es méretű, 14 mm hosszúságú, kemény zselatin kapszula.
84 kemény kapszula perforálatlan buboréksomagolásban és 84×1 kemény kapszula adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Franciaország
vagy
Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalom hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Malta

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

Deutschland

Gen. Orph
Tel: +49 30 8560687897

Nederland

Gen.Orph
Tel: +32 (0)496 85 87 49

email: pharmacovigilance.DE@propharmagroup.com

e-mail: reg@studiopharma.be

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

email: contact@gen-orph.com

Latvija

Gen.Orph

Tel: +33 (0)1 47 71 04 50

e-mail : contact@gen-orph.com

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

United Kingdom

Gen.Orph

Tel: +33 (0)1 47 71 04 50

e-mail: contact@gen-orph.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.