

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Miglustat Gen.Orph 100 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg miglustat

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvít, ógegnsæ hetta og neðri hluti, hörð gelatínhylki í stærð 4, u.þ.b. 14 mm á lengd.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Miglustat Gen.Orph er ætlað til inntöku vegna meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með væga til miðlungsalvarlega Gauchersveiki af tegund 1. Miglustat Gen.Orph má eingöngu nota við meðferð sjúklunga þar sem uppbótarmeðferð með ensímum hentar ekki (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Miglustat Gen.Orph er ætlað til meðferðar við ágengum einkennum frá taugakerfi hjá sjúklingum, fullorðnum og börnum, með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal fara fram undir stjórn lækna sem hafa þekkingu á meðferð við Gauchersveiki eða Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C, eftir því sem við á.

Skammtar

Skammtar við Gauchersveiki af tegund 1.

Fullorðnir

Ráðlagður upphafsskammtur til meðhöndlunar fullorðinna sjúklunga með Gauchersveiki af tegund 1 er 100 mg þrisvar á dag.

Nauðsynlegt kann að vera að minnka skammtinn tímabundið í 100 mg einu sinni eða tvisvar á dag hjá sumum sjúklingum vegna niðurgangs.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun miglustats hjá börnum og unglíngum á aldrinum 0-17 ára með Gauchersveiki af tegund 1. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Skammtar við Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C er 200 mg þrisvar á dag.

Börn

Ráðlagður skammtur við meðferð hjá unglingum (á aldrinum 12 ára og eldri) með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C er 200 mg þrisvar á dag.

Skammta hjá sjúklingum yngri en 12 ára skal aðlaga skv. líkamsyfirborði eins og sýnt er hér fyrir neðan:

Tafla 1. - Börn

Líkamsyfirborð (m^2)	Ráðlagður skammtur
$> 1,25$	200 mg þrisvar á dag
$> 0,88 - 1,25$	200 mg tvisvar á dag
$> 0,73 - 0,88$	100 mg þrisvar á dag
$> 0,47 - 0,73$	100 mg tvisvar á dag
$\leq 0,47$	100 mg einu sinni á dag

Nauðsynlegt kann að vera að minnka skammtinn tímabundið hjá sumum sjúklingum vegna niðurgangs.

Reglulega skal meta ávinning sjúklings af meðferðinni með miglustati (sjá kafla 4.4).

Takmörkuð reynsla er af notkun miglustats hjá sjúklingum yngri en 4 ára með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin reynsla er af notkun miglustats hjá sjúklingum eldri en 70 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar um lyfjagjöf benda til aukinnar altæktrar útsetningar fyrir miglustati hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með aðlagaða kreatínínúthreinsun sem nemur 50–70 ml/mín/1,73 m^2 , ætti að hefja lyfjagjöf með 100 mg skammti tvisvar á dag hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 og með 200 mg skammti tvisvar á dag (aðlöguðum skv. líkamsyfirborði hjá sjúklingum yngri en 12 ára) hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C.

Hjá sjúklingum með aðlagaða kreatínínúthreinsun sem nemur 30–50 ml/mín/1,73 m^2 , ætti að hefja lyfjagjöf með 100 mg skammti einu sinni á dag hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 og með 100 mg skammti tvisvar á dag (aðlöguðum skv. líkamsyfirborði hjá sjúklingum yngri en 12 ára) hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C. Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín/1,73 m^2) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarástarfsemi

Miglustat hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Miglustat Gen.Orph má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skjálfti

Um það bil 37% sjúklinga í klínískum rannsóknum á Gauchersveiki af tegund 1 og 58% sjúklinga í klínískri rannsókn á Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C greindu frá skjálfta við meðferð. Í Gauchersveiki af tegund 1 var skjálftanum lýst sem ýktum handskjálfta af lífeðlisfræðilegum toga. Skjálfti hófst yfirleitt í fyrsta mánuði meðferðar en hjaðnaði í mörgum tilfellum á 1 til 3 mánuðum við áframhaldandi meðferð. Minnkun skammts getur dregið úr skjálftanum, að öllu jöfnu innan nokkurra daga, en í sumum tilfellum þarf að hætta meðferð.

Meltingartruflanir

Vart hefur orðið við einkenni frá meltingarvegi, einkum niðurgang, hjá yfir 80% sjúklinga, annað hvort við upphaf meðferðar eða af og til meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Sennilegast er að hömlun á ensímum sem brjóta niður tvísykrur í meltingarvegi, svo sem súkrasa-ísómaltasa í meltingarvegi, valdi þessum áhrifum sem skerða frásog tvísykra úr fæðu. Við klíníska notkun hefur komið í ljós að kvillar í meltingarvegi af völdum miglustats svara einstaklingsbundnum breytingum á mataræði (t.d minnkaðri neyslu súkrósa, laktósa og annarra kolvetna), inntöku miglustats á milli máltíða og/eða hægðastemmandi lyfjum svo sem lóperamíði. Hjá sumum sjúklingum getur tímabundin skammtalækkun reynst nauðsynleg. Sjúklinga með langvinnan niðurgang eða önnur þrálát einkenni frá meltingarvegi sem ekki svara þessum úrræðum skal að rannsaka samkvæmt klínískum venjum. Miglustat hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með sögu um alvarlegan meltingarsjúkdóm, þ.m.t. bólgusjúkdóm í þörmum.

Áhrif á sæðismyndun

Nota skal öruggar getnaðarvarnir á meðan karlkyns sjúklingar taka miglustat og í 3 mánuði eftir að meðferð er hætt. Hætta skal notkun miglustat og nota örugga getnaðarvörn í 3 mánuði áður en reynt er að geta barn (sjá kafla 4.6 og 5.3). Rannsóknir á rottum hafa sýnt að miglustat hefur neikvæð áhrif á sæðismyndun og sæðisbreytur auk þess að draga úr frjósemi (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Sérstakir sjúklingahópar

Vegna takmarkaðrar reynslu skal gæta varúðar við notkun miglustats hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarárfsemi. Náin tengsl eru á milli nýrnarárfsemi og úthreinsunar miglustats og útsetning fyrir miglustati eykst marktækt hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnarárfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki eru ennþá tiltæk næg klínísk gögn um þessa sjúklinga til þess að hægt sé að ráðleggja skammtastærðir. Ekki er mælt með notkun miglustats hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnarárfsemi (kreatínínúthreinsun $< 30 \text{ ml/mín}/1,73 \text{ m}^2$).

Gauchersveiki af tegund 1

Þótt enginn beinn samanburður við ensímuppþótarmeðferð (Enzyme Replacement Therapy, ERT) hafi verið gerður hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 sem ekki hafa fengið meðferð áður, er engin vísbending um virkni eða öryggi miglustats umfram ensímuppþótarmeðferð. Ensímuppþótarmeðferð er hefðbundin meðferð fyrir sjúklinga sem þurfa meðhöndlun vegna Gauchersveiki af tegund 1 (sjá kafla 5.1). Virkni og öryggi miglustats hafa ekki verið metin sérstaklega hjá sjúklingum með alvarlega Gauchersveiki.

Mælt er með reglulegri vöktun á þéttni B₁₂ vítamíns vegna hárrar tíðni B₁₂ vítamínsskorts hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1.

Greint hefur verið frá tilvikum úttaugakvilla hjá sjúklingum í miglustat meðferð, með eða án samhliða kvilla s.s. B₁₂ vítamínsskorts og einstofna gammakvilla. Úttaugakvilli virðist algengari hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 en almennt gerist. Allir sjúklingar eiga að gangast undir grunn- og endurtekið tauga mat.

Eftirlit með fjölda blóðflagna er ráðlagt hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1. Væg fækkun á blóðflögum án tengsla við blæðingar kom fram hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 sem skipt hafa af uppbótarmeðferð með ensímum yfir á miglustat.

Niemann-Pick sjúkdómur af tegund C

Meta skal reglulega ávinning af meðferð með miglustati við einkennum frá taugakerfi hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C, t.d. á 6 mánaða fresti; framhald á meðferð skal endurmeta eftir a.m.k. 1 árs meðferð með miglustati.

Væg fækkun á blóðflögum án tengsla við blæðingar hefur komið fram hjá sumum sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C sem fengið hafa meðferð með miglustati. Í klínísku rannsókninni höfðu 40-50% sjúklinga fjölda blóðflagna undir neðri mörkum eðlilegra gilda í upphafi. Eftirlit með fjölda blóðflagna er ráðlagt hjá þessum sjúklingum.

Börn

Greint hefur verið frá skertum vexti hjá sumum börnum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C á fyrstu stigum meðferðar með miglustati þar sem skert aukning á hæð getur fylgt skertri þyngdaraukningu í upphafi eða komið í kjölfar hennar. Fylgjast skal með vexti hjá börnum og unglingum meðan á meðferð með miglustati stendur; endurmeta skal ávinning/áhættu hjá hverjum og einum fyrir áframhaldandi meðferð.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hart hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Takmörkuð gögn benda til þess að samhliða notkun miglustats og ensímuppbótarmeðferð með ímíglúserasa hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 kunni að leiða til minni útsetningar fyrir miglustati (u.þ.b. 22% lækun á Cmax og 14% minnkun AUC sáust í lítilli rannsókn með samhliða hópum). Þessi rannsókn bendir einnig til þess að miglustat hafi engin eða mjög takmörkuð áhrif á lyfjahvörf ímíglúserasa.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun miglustats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á móður og fósturvísi-fóstur, þ.m.t. minni lífslíkur fósturvísis-fósturs (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Miglustat fer yfir fylgju og má ekki nota á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort miglustat berist í móðurmjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Miglustat Gen.Orph.

Frjósemi

Rannsóknir á rottum hafa sýnt að miglustat hefur áhrif á sæðisbreytur (hreyfanleika og útlit) og dregur þannig úr frjósemi (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur á barneignaraldri skulu nota getnaðarvarnir. Nota skal öruggar getnaðarvarnir á meðan karlkyns sjúklingar taka miglustat og í 3 mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4 og 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miglustat hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynt hefur verið um sundl sem algenga aukaverkun og eiga sjúklingar sem finna fyrir sundli ekki að aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum á miglustati voru niðurgangur, vindgangur, kviðverkur, þyngdartap og skjálfti (sjá kafla 4.4). Algengasta alvarlega aukaverkunin sem greint var frá við meðferð með miglustati í klínískum rannsóknum var úttaugakvilli (sjá kafla 4.4).

Í 11 klínískum rannsóknum voru 247 sjúklingar meðhöndlaðir með miglustati við mismunandi ábendingum, með skömmtum sem voru 50-200 mg þrisvar á dag í að meðaltali 2,1 ár. Af þessum sjúklingum höfðu 132 Gauchersveiki af tegund 1 og 40 höfðu Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C. Aukaverkanir voru almennt vægar til miðlungi alvarlegar og komu fram af svipaðri tíðni hvað varðar ábendingar og skammtastærðir sem prófaðar voru.

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu, sem komu fyrir hjá > 1% sjúklinga, eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan eftir líffærakerfi og tíðni (mjög algengar: ≤ 1/10, algengar: ≤ 1/100 til < 1/10, : sjaldgæfar: ≤ 1/1.000 til < 1/100, mjög sjaldgæfar: ≤ 1/10.000 til < 1/1.000, koma örsjaldan fyrir: < 1/10.000). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2. - Tafla með samantekt á aukaverkunum

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðflagnafæð
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Þyngdartap, minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar	Þunglyndi, svefnleysi, minnkuð kynhvöt
Taugakerfi	Mjög algengar	Skjálfti
	Algengar	Úttaugakvilli, hreyfiglöp, minnisleysi, náladofi, snertiskynsminnkun, höfuðverkur, sundl
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, vindgangur, kviðverkir
	Algengar	Ógleði, uppköst, uppþemba/ópægindi í kviðarholi, hægðatregða, meltingartruflun
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Vöðvakrampar, máttleysi í vöðvum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta, máttleysi, kuldahrollur og lasleiki
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Frávik í taugaleiðnirannsóknum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá þyngdartapi hjá 55% sjúklinga. Hæsta tíðnin kom fram á milli mánaða 6 og 12.

Miglustat hefur verið rannsakað við ábendingum þar sem ákveðin tilvik, tilkynt sem aukaverkanir, svo sem einkenni frá taugakerfi, taugasálfræðileg einkenni, vitsmunatruflanir og blóðflagnafæð gætu einnig verið vegna undirliggjandi sjúkdóma.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu á milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Ekki hafa fundist nein bráðaeinkenni við ofskömmtnun. Miglustat hefur verið gefið HIV-jákvæðum sjúklingum í klínískum rannsóknum í skammtastærðum allt að 3000 mg/dag í allt að sex mánuði. Aukaverkanir sem vart varð við voru m.a. kyrningafæð, svimi og náladofi. Einnig hefur orðið vart við hvítfrumnafæð og daufkyrningafæð hjá svipuðum hópi sjúklinga sem gefin voru 800 mg/dag eða stærri skammtar.

Meðferð

Ráðlagt er að veita almenna læknishjálp við ofskömmtnun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC flokkur: A16AX06.

Verkun og öryggi

Gauchersveiki af tegund 1

Gauchersveiki er arfgengur efnaskiptasjúkdómur sem stafar af því að glúkósýlseramíðs er ekki brotið niður. Afleiðingin er uppsöfnun þessa efnis í leysikornum og víðtækar líffæraskemmdir. Miglustat hemur glúkósýlseramíð syntasa, en það er ensímið sem ber ábyrgð á fyrsta skrefinu í nýmyndun flestra glýkólípíða. Miglustat hemur glúkósýlseramíð syntasa *in vitro*, með IC₅₀ sem nemur 20-37 µM. Að auki hefur verið sýnt fram á hömlunaráhrif á glúkósýlseramíðasa utan leysikorna í rannsóknum *in vitro*. Hömlunaráhrifin á glúkósýlseramíð syntasa eru forsendan fyrir meðferð sem byggir á minnkun hvarfefnis í Gauchersveiki.

Aðalrannsóknin á miglustati var gerð á sjúklingum sem ekki gátu eða ekki vildu nota uppbótarmeðferð með ensínum. Meðal ástæðna þess að uppbótarmeðferð með ensínum var ekki notuð má nefna óþægindin af innrennsli í bláæð og erfitt aðgengi að bláæðum. Tuttugu og átta sjúklingar með væga til miðlungsalvarlega Gauchersveiki af tegund 1 voru skráðir í þessa 12 mánaða rannsókn án samanburðar og luku 22 sjúklingar rannsókninni. Eftir 12 mánuði var meðalminnkun á rúmmáli lifrar 12,1% og meðalrúmmálsminnkun milta 19,0%. Í ljós kom að meðalaukning á þéttni blóðrauða var 0,26 g/dl og meðalaukning á fjölda blóðflagna var $8,29 \times 10^9$ /l. Átján sjúklingar héldu síðan áfram að fá miglustat í valfrjálstri framlengdri meðferðaráætlun. Klínískur ávinningur hefur verið metinn eftir 24 og eftir 36 mánuði hjá 13 sjúklingum. Eftir 3 ára samfellda notkun miglustats var meðalminnkun á rúmmáli lifrar 17,5% og meðalminnkun á rúmmáli milta 29,6%. Blóðflagnafjöldi jókst að meðaltali um $22,2 \times 10^9$ /l og meðalaukning á þéttni blóðrauða var 0,95 g/dl.

Í annarri opinni samanburðarrannsókn var 36 sjúklingum, sem fengið höfðu a.m.k. 2 ára uppbótarmeðferð með ensínum, skipt í þrjá meðferðarhópa af handahófi: hjá einum hópi var meðferð haldið áfram með ímíglúserasa, hjá öðrum hópi var beitt blandaðri meðferð með ímíglúserasa og miglustati, en hjá þriðja hópnum var skipt alfarið yfir í meðferð með miglustati. Þessi rannsókn var

gerð á 6 mánaða handahófsröðuðu samanburðartímabili og því fylgt eftir með 18 mánaða framlengingu þar sem allir sjúklingar fengu eingöngu miglustat. Á fyrstu 6 mánuðunum voru rúmmál lifrar og milta og blóðrauðagildi óbreytt hjá sjúklingum sem skiptu yfir í miglustat. Hjá sumum sjúklinganna varð fækkun á fjölda blóðflagna og aukning á virkni kítótríósíðasa, sem bendir til þess að meðferð með miglustati eingöngu viðhaldi ekki sömu stjórn á sjúkdómsvirkninni hjá öllum sjúklingum. 29 sjúklingar héldu áfram á framlengingartímabilinu. Við samanburð á mælingum eftir 6 mánuði var stjórn á sjúkdómnum óbreytt eftir 18 og 24 mánaða einlyfjameðferð með miglustati (annars vegar 20 sjúklingar og hins vegar 6). Hröð versnun á Gauchersveiki af tegund 1 kom ekki fram hjá neinum sjúklinganna eftir að skipt var yfir í meðferð með miglustati eingöngu.

Í ofangreindum tveimur rannsóknum var heildarskammtur miglustats 300 mg á dag, deilt í þrjá skammta. Enn ein rannsókn með notkun lyfsins einu sér var gerð hjá 18 sjúklingum þar sem heildardagsskammturinn var 150 mg, en niðurstöður þeirrar rannsóknar sýndu fram á minni virkni samanborið við heildardagsskammt sem nemur 300 mg.

Í opinni 2 ára rannsókn án samanburðar voru 42 sjúklingar með Gauchersveiki af tegund 1 skráðir til þátttöku, sem höfðu fengið ensímuppbótarmeðferð í að lágmarki 3 ár og uppfylltu skilyrði um sjúkdóm í jafnvægi í a.m.k. 2 ár. Sjúklingarnir skiptu yfir á einlyfjameðferð með miglustati 100 mg þrisvar á dag. Rúmmál lifrar (aðalverkunarbreyta) var óbreytt frá upphafi til loka meðferðar. Sex sjúklingar hættu meðferð með miglustati fyrir tímenn vegna hugsanlegrar versunar sjúkdóms, samkvæmt skilgreiningum rannsóknarinnar. Þrettán sjúklingar hættu meðferð vegna aukaverkunar. Lítil meðallækkun blóðrauða [$-0,95$ g/dl (95% CI: $-1,38$ – $-0,53$)] og meðalfækkun blóðflagna [$-44,1 \times 10^9/l$ (95% CI: $-57,6$ – $-30,7$)] komu fram frá upphafi til loka rannsóknarinnar. Tuttugu og einn sjúklingur lauk 24 mánaða meðferð með miglustati. Af þeim voru 18 sjúklingar í upphafi innan meðferðarmarkmiða sem sett voru fyrir rúmmál lifrar og milta, þéttni blóðrauða og fjölda blóðflagna og 16 sjúklingar voru enn innan allra þessara meðferðarmarkmiða í mánuði 24.

Einkenni Gauchersveiki af tegund 1 í beinum voru metin í 3 opnum klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 100 mg af miglustati þrisvar á dag í allt að 2 ár ($n = 72$). Í safngreiningu á gögnum án samanburðar, jukust Z-gildi fyrir beinþéttni í lendarhrygg og lærleggshálsi um meira en 0,1 einingu frá grunnildum hjá 27 (57%) og 28 (65%) sjúklingum í langsum (longitudinal) beinþéttnimælingum. Engin tilvik bráðra beinvandamála (bone crisis), blóðþurrðardreps eða beinbrota komu fram á meðferðartímabilinu.

Niemann-Pick sjúkdómur af tegund C

Niemann-Pick sjúkdómur af tegund C sem kemur örsjaldan fyrir, er undantekningarlaust ágengur og á endanum banvænn taugahrönnunarkvilli sem einkennist af skertum flutningi lípíða innan frumna. Einkenni frá taugakerfi eru talin afleiðing óeðlilegrar uppsöfnunar glýkóspingólípíða í tauga- og taugatróðafrumum.

Gögn sem styðja öryggi og verkun miglustats við Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C eru fengin úr framskyggðri (prospective) opinni klínískri rannsókn og afturskyggðri (retrospective) könnun. Í klínísku rannsókninni tóku 29 fullorðnir og ungir sjúklingar þátt á 12 mánaða tímabili með samanburði, sem fylgt var eftir með framhaldsmeðferð í að meðaltali 3,9 ár og allt að 5,6 árum. Til viðbótar voru 12 börn skráð í undirannsókn án samanburðar sem stóð yfir í að meðaltali 3,1 ár og allt að 4,4 árum. Af þeim 41 sjúklingi sem skráður var í rannsóknina fengu 14 sjúklingar meðferð með miglustati í meira en 3 ár. Í könnuninni var skoðaður sjúkdómsferill 66 sjúklinga sem fengu meðferð með miglustati utan klínísku rannsóknarinnar í að meðaltali í 1,5 ár. Bæði gagnasöfnin hafa að geyma upplýsingar um börn, unglínga og fullorðna sjúklinga, á aldrinum 1 til 43 ára. Skammturinn af miglustati hjá fullorðnum var venjulega 200 mg þrisvar á dag og var aðlagður skv. líkamsyfirborði hjá börnum.

Í heildina sýna gögnin að meðferð með miglustati getur dregið úr framgangi einkenna frá taugakerfi sem hafa klíníska þýðingu hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C.

Meta skal reglulega ávinning af meðferð með miglustati við einkennum frá taugakerfi hjá sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C, t.d. á 6 mánaða fresti; framhald á meðferð skal endurmeta eftir a.m.k. 1 árs meðferð með miglustati (sjá kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfabreytur miglustats voru metnar hjá heilbrigðum einstaklingum, nokkrum sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1, Fabry-sjúkdóm, HIV-smituðum sjúklingum og hjá fullorðnum, unglíngum og börnum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C eða Gauchersveiki af tegund 3.

Lyfjahvörf miglustats virðast hafa línulega fylgni við skammtastærð og vera óháð tíma. Miglustat frásogast hratt hjá heilbrigðum einstaklingum. Hámarksþéttni í plasma er náð u.þ.b. 2 tímum eftir inntöku. Heildaraðgengi hefur ekki verið ákvarðað. Samtímis neysla matar dregur úr frásogshraða (C_{max} lækkaði um 36% og t_{max} seinkaði um 2 tíma), en hefur engin tölfræðilega marktæk áhrif á heildarfrásog miglustats (AUC lækkaði um 14%).

Dreifingarrúmmál miglustats telst vera 83 l. Miglustat binst ekki próteinum í plasma. Brotthvarf miglustats er aðallega með útskilnaði um nýru, þar sem 70-80% af skammtinum eru endurheimt sem óbreytt virkt efni í þvagi. Úthreinsun eftir inntöku (CL/F) er 230 ± 39 ml/mín. Meðalhelmingunartími er 6-7 tímar.

Eftir gjöf staks 100 mg skammts af ^{14}C -miglustati hjá heilbrigðum einstaklingum voru 83% af geislavirkninni endurheimt í þvagi og 12% í hægðum. Nokkur umbrotsefni voru greind í þvagi og hægðum. Mest var af umbrotsefninu miglustatglúkúroníði í þvagi, sem nam 5% af skammtinum. Lokahelmingunartími geislavirkni í plasma var 150 klst. sem bendir til þess að eitt eða fleiri umbrotsefni hafi mjög langan helmingunartíma. Umbrotsefnið sem veldur þessu hefur ekki verið greint, en það gæti safnast upp og náð þéttni umfram þéttni miglustats við jafnvægi.

Lyfjahvörf miglustats eru svipuð hjá fullorðnum sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1 og sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C í samanburði við heilbrigða einstaklinga.

Börn

Gögn varðandi lyfjahvörf voru fengin hjá börnum með Gauchersveiki af tegund 3 á aldrinum 3 til 15 ára og sjúklingum með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C á aldrinum 5-16 ára. 200 mg skammtar af miglustati þrisvar á dag hjá börnum, aðlagðir skv. líkamsyfirborði, öllu C_{max} og AUC_{τ} gildum sem voru um það bil tvöföld þau gildi sem fengust eftir 100 mg þrisvar á dag hjá sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 1, sem er í samræmi við línuleg lyfjahvörf miglustats í fylgni við skammtastærð. Við jafnvægi var þéttni miglustats í heila- og mænuvökva hjá sex sjúklingum með Gauchersveiki af tegund 3, 31,4-67,2% þéttinnar í plasma.

Takmarkaðar upplýsingar frá sjúklingum með Fabry sjúkdóm og skerta nýrnastarfsemi sýndu að CL/F minnkar með minnkandi nýrnastarfsemi. Þótt fjöldi þeirra sem höfðu lítið og miðlungsskerta nýrnastarfsemi hafi verið mjög lítil benda gögnin til u.þ.b. 40% lækkunar CL/F við lítið skerta nýrnastarfsemi og 60% lækkunar CL/F hjá þeim sem höfðu miðlungsskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Gögn um alvarlega skerta nýrnastarfsemi takmarkast við tvo sjúklinga með kreatínínúthreinsun á bilinu 18-29 ml/mín og er ekki hægt að draga neinar ályktanir um þá sem hafa minni kreatínínúthreinsun. Þessi gögn benda til a.m.k. 70% lækkunar CL/F hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Af fyrirliggjandi gögnum er ekki hægt að sjá neitt marktækt samband eða fylgni á milli lyfjahvarfabreyta miglustats og lýðfræðilegra breyta (aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kyns eða kynþáttar).

Engin lyfjahvarfafræðileg gögn eru fyrirliggjandi um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi eða aldraða (> 70 ára).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Megináhrif sem allar tegundir áttu sameiginleg voru þyngdartap og niðurgangur og við stærri skammta, sköddun á slímhúð í maga og görnum (fleiddur og sáramyndun). Áhrif sem greindust hjá dýrum við skammta sem leiddu til svipaðrar eða nokkuð hærri útsetningar en við klíníska notkun voru enn fremur: breytingar í líffærum ónæmiskerfis hjá öllum tegundum sem prófaðar voru, transamínasa breytingar, frymisbólumyndun í skjaldkirtli og brisi, drer, nýrnakvilli og breytingar á hjartavöðva hjá rottum. Þessi áhrif voru talin vera afleiðing veiklunar.

Þegar miglustat var gefið karl- og kvenkyns Sprague-Dawley rottum í gegnum magaslöngu í 2 ár, í skammtastærðunum 30, 60 og 180 mg/kg/dag olli það aukinni tíðni offjölgunar millifrumna í eistum (Leydig frumna) og kirtilæxla hjá karlkyns rottum í öllum skammtastærðum. Altæk útsetning við lágsta skammtinn var lægri eða sambærileg og greinist hjá mönnum (miðað við $AUC_{0-\infty}$) við ráðlagðan skammt handa mönnum. NOEL (No Observed Effect Level) var ekki staðfest og áhrifin voru ekki háð skammtastærð. Engin lyfjatengd aukning varð á tíðni æxla í öðrum líffærum hjá karl- eða kvenkyns rottum. Rannsóknir á verkunarhætti hjá rottum leiddu í ljós sértækan verkunarhátt fyrir rottur sem er talinn hafa litla þýðingu fyrir menn.

Þegar miglustat var gefið karl- og kvenkyns CD1 músunum í gegnum magaslöngu í 2 ár í skammtastærðunum 210, 420 og 840/500 mg/kg/dag (skammtalækkun eftir hálf ár) olli það aukinni tíðni bólgu- og vefjaaukabreytinga í ristli hjá dýrum af báðum kynjum. Miðað við mg/kg/dag og með leiðréttingu á mismun í útskilnaði í hægðum, svöruðu skammtarnir til 8, 16 og 33/19 sinnum hæsta skammts sem ráðlagður er handa mönnum (200 mg þrisvar á dag). Krabbamein í ristlinum kom fram stöku sinnum við allar skammtastærðir, með tölfræðilega marktækri aukningu við hærri skammta. Ekki er hægt að útiloka að þessar niðurstöður hafi klíníska þýðingu fyrir menn. Engin lyfjatengd aukning varð á tíðni æxla í öðrum líffærum.

Ekkert kom fram sem benti til hættu á stökkbreytandi áhrifum eða litningabreytingum þegar miglustat var metið samkvæmt staðlaðri röð rannsókna á eiturverkun á erfðaeftni.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum sýndu hrörnun og rýrnun sáðríppla. Aðrar rannsóknir sýndu breytingar í sæðisbreytum (þéttni, hreyfanleika og formfræði sæðis) sem samrýmist mælanlegri minnkun á frjósemi. Þessi áhrif urðu við skammta sem voru aðlagðir sky. líkamsyfirborði og voru svipaðir og hjá sjúklingum en voru afturkræf. Miglustat minnkaði lífslíkur fósturvísu/fóstra hjá rottum og kanínum. Greint var frá lengri fæðingum, fósturlát eftir hreiðrun jukust og aukin tíðni æðafrábrigða varð hjá kanínum. Þessi áhrif kunna að hluta að vera tengd eiturverkunum á móður.

Breytingar á mjólkurmyndun í kvenrottum fundust við rannsókn sem stóð í eitt ár. Ferli þessara áhrifa er óþekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)
Póvídón (K30)
Magnesíumsterat

Hylkisshell

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýamíð/ál/PVC/álþynnupakkingar sem inniheldur 7 (gataða stakskammta eða 7 (ekki gatað) hylki.

Pakkingastærð með 84 hörðum hylkjum í ógötuðum þynnum.

Pakkingastærð með 84x1 hörðum hylkjum í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1232/001

EU/1/17/1232/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. nóvember 2017

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Frakkland

Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Frakkland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Miglustat Gen.Orph 100 mg hörð hylki

miglustat

2. VIRKT EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg miglustat

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

84 hörð hylki

84x1 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Míglustat Gen.Orph

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR (ógataðar þynnur)

ÞYNNUR (rifgataðar stakskammtaþynnur)

1. HEITI LYFS

Miglustat Gen.Orph 100 mg hörð hylki
miglustat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Gen.Orph (logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Miglustat Gen.Orph 100 mg hörð hylki miglustat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Miglustat Gen.Orph og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Miglustat Gen.Orph
3. Hvernig nota á Miglustat Gen.Orph
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Miglustat Gen.Orph
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Miglustat Gen.Orph og við hverju það er notað

Miglustat Gen.Orph inniheldur virka efnið miglustat sem tilheyrir flokki lyfja sem hafa áhrif á efnaskipti. Það er notað við meðferð gegn tveimur sjúkdómum:

- **Miglustat Gen.Orph er notað við meðferð gegn vægri til miðlungsalvarlegri Gauchersveiki af tegund 1 hjá fullorðnum.**

Þegar um er að ræða Gauchersveiki af tegund 1 er efni sem nefnist glúkósýlseramíð ekki fjarlægt úr líkamanum. Það safnast upp í ákveðnum frumum í ónæmiskerfi líkamans. Slíkt getur leitt til stækkunar á lifur og milta, breytinga í blóði og beinsjúkdóma.

Hefðbundin meðferð á Gauchersveiki af tegund 1 er ensímuppþótarmeðferð. Miglustat Gen.Orph er eingöngu notað þegar ensímuppþótarmeðferð þykir ekki henta sjúklingi.

- **Miglustat Gen.Orph er einnig notað við meðferð gegn ágengum einkennum frá taugakerfi vegna Niemann-Pick sjúkdóms af tegund C hjá fullorðnum og hjá börnum.**

Ef þú ert með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C, safnast fita svo sem glýkóspingólípíð upp í frumum í heilanum. Þetta getur valdið truflunum í starfsemi taugakerfisins, svo sem hægum augnhreyfingum, jafnvægi, kyngingum, minni, svo og flogum.

Miglustat Gen.Orph verkar með því að hindra ensím sem kallast „glúkósýlseramíð syntasi“ sem stjórnar fyrsta skrefinu í myndun flestra glýkóspingólípíða.

2. Áður en byrjað er að nota Miglustat Gen.Orph

Ekki má nota Miglustat Gen.Orph

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir miglustati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en Miglustat Gen.Orph er notað

- ef þú átt við nýrnasjúkdóm að stríða

- ef þú átt við lifrarsjúkdóm að stríða

Læknirinn mun gera eftirfarandi prófanir áður en meðferð með Miglustat Gen.Orph hefst og meðan á henni stendur:

- rannsókn til þess að athuga taugar í handleggjum og fótleggjum.
- mælingu á B₁₂ vítamínmagni
- eftirlit með vexti ef þú ert barn eða unglingur með Niemann-Pick sjúkdóm af tegund C
- eftirlit með fjölda blóðflagna

Ástæða þessara prófana er að sumir sjúklingar fá náladofa eða dofa í hendur og fætur eða léttast á meðan þeir taka Miglustat Gen.Orph. Prófanirnar hjálpa læknum að ákveða hvort þessi áhrif eru vegna sjúkdómsins eða annars ástands sem þegar er til staðar eða eru vegna aukaverkana Miglustats Gen.Orph (frekari upplýsingar í kafla 4).

Ef þú færð niðurgang getur verið að læknirinn biðji þig um að breyta mataræði þínu og minnka neyslu á mjólkursykri og kolvetnum svo sem súkrósa (reysykri) eða að taka ekki Miglustat Gen.Orph með mat eða að minnka skammtinn tímabundið. Í sumum tilfellum getur læknirinn ávísað hægðastemmandi lyfi eins og lóperamíði. Ráðfærðu þig við lækinn ef þessi úrræði hjálpa ekki gegn niðurganginum eða ef þú færð önnur einkenni frá meltingarvegi. Í slíku tilfelli getur læknirinn ákveðið að gera frekari rannsóknir.

Karlkyns sjúklingar ættu að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á Miglustat Gen.Orph meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð er lokið.

Börn og unglingar

Ekki skal gefa börnum né unglingum (yngri en 18 ára) lyfið sem eru með Gauchersveiki af tegund 1, vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið verkar á þennan sjúkdóm.

Notkun annarra lyfja samhliða Miglustat Gen.Orph

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækninn vita ef þú notar lyf sem innihalda ímíglúserasa, sem eru stundum notuð samhliða Miglustat Gen.Orph. Þau geta minnkað magn Miglustat Gen.Orph í líkama þínum.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Þú átt ekki að taka Miglustat Gen.Orph ef þú ert þunguð eða hyggst verða þunguð. Læknirinn þinn getur veitt þér frekari upplýsingar. Þú verður að nota öruggar getnaðarvarnir á meðan þú tekur Miglustat Gen.Orph. Þú skalt ekki vera með barn á brjósti á meðan þú tekur Miglustat Gen.Orph.

Karlkyns sjúklingar skulu nota öruggar getnaðarvarnir á meðan Miglustat Gen.Orph er tekið og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Miglustat Gen.Orph getur valdið sundli. Akið ekki og notið hvorki tæki né vélar ef vart verður við sundl.

Miglustat Gen.Orph inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hart hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Miglustat Gen.Orph

Notið lyfið alltaf eins og lækirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- **Við Gauchersveiki af tegund 1:** Venjulegur skammtur fyrir fullorðna er eitt hylki (100 mg) þrisvar á dag (morgun, eftirmiðdag, kvöld). Þetta þýðir daglegt hámark sem nemur þremur hylkjum (300 mg).
- **Við Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C:** Venjulegur skammtur fyrir fullorðna og unglunga (eldri en 12 ára) er tvö hylki (200 mg) þrisvar á dag (morgun, eftirmiðdag, kvöld). Þetta þýðir daglegt hámark sem nemur sex hylkjum (600 mg).

Fyrir börn **yngrri en 12 ára** mun lækirinn aðlaga skammtinn við Niemann-Pick sjúkdómi af tegund C.

Ef þú ert með nýrnvandamál gætir þú fengið lægri upphafsskammt. Lækirinn kann að minnka skammtinn, t.d. í eitt hylki (100 mg) einu sinni eða tvisvar á dag ef þú færð niðurgang þegar þú tekur Miglustat Gen.Orph (sjá kafla 4). Lækirinn gefur þér upplýsingar um hversu löng meðferðin verður.

Miglustat Gen.Orph má taka með eða án matar. Hylkin á að gleypa heil og taka þau með glasi af vatni.

Ef tekinn er stærri skammtur af Miglustat Gen.Orph en mælt er fyrir um

Leitaðu strax ráða hjá læknum ef þú tekur fleiri hylki en þér hefur verið sagt að gera. Í klínískum rannsóknum hefur miglustat verið notað í skömmtum allt að 3.000 mg: þetta olli fækkun hvítra blóðkorna og öðrum aukaverkunum svipuðum þeim sem lýst er í kafla 4.

Ef gleymist að taka Miglustat Gen.Orph

Taktu næsta hylki á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Miglustat Gen.Orph

Ekki hætta að taka Miglustat Gen.Orph án þess að ræða við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar:

Nokkrir sjúklingar hafa fundið fyrir náladofa í höndum og fótum (algengt). Þetta gætu verið einkenni úttaugakvilla, vegna aukaverkana Miglustat Gen.Orph eða vegna ástands sem þegar var fyrir hendi. Lækirinn mun gera nokkrar prófanir áður en meðferð með Miglustat Gen.Orph hefst og meðan á henni stendur til þess að meta þetta (sjá kafla 2).

Ef þú færð eitthvert þessara einkenna skalt þú láta lækinn vita eins fljótt og unnt er.

Ef þú færð örlítinn skjálfta, yfirleitt handskjálfta, láttu lækni vita eins fljótt og auðið er. Skjálftinn hættir oft án þess að hætta þurfi meðferðinni. Stundum þarf lækirinn að minnka skammtinn eða stöðva Miglustat Gen.Orph meðferðina til þess að stöðva skjálftann.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Algengustu aukaverkanirnar eru niðurgangur, vindgangur, kviðverkir (magaverkir), þyngdartap og minnkuð matarlyst.

Ekki hafa áhyggjur **þó þú léttist** við upphaf meðferðar með Miglustat Gen.Orph. Flestir hætta að léttast þegar líður á meðferðina.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Algengar aukaverkanir við meðferð eru m.a. höfuðverkur, sundl, náladofi, óeðlileg samhæfing hreyfinga, snertiskynsminnkun, meltingartruflanir (brjóstsviði), ógleði, hægðatregða og uppköst, uppþemba eða óþægindi í kvið og blóðflagnafæð. Einkenni frá taugum og blóðflagnafæð geta verið vegna undirliggjandi sjúkdóms.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru vöðvakrampar eða máttleysi, þreyta, kuldahrollur og lasleiki, þunglyndi, erfiðleikar við svefn, gleymska og minnkuð kynhvöt.

Flestir sjúklingar fá eina eða fleiri af þessum aukaverkunum við upphaf meðferðar eða öðru hverju meðan á meðferð stendur. Flest tilfelli eru lítilvæg og hverfa nokkuð fljótlega. Ef einhver þessara aukaverkana veldur vandræðum skal hafa samband við lækni. Hann gæti minnkað skammtinn af Miglustat Gen.Orph eða mælt með öðrum lyfjum til að hafa hemil á aukaverkununum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Miglustat Gen.Orph

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Miglustat Gen.Orph inniheldur

- Virka innihaldsefnið er miglustat 100 mg.
- Önnur innihaldsefni eru natríumsterkjuglýkólat (tegund A), póvídón (K30), magnesíumsterat, gelatín, títantvíoxíð (E171). Sjá kafla 2 „Miglustat Gen.Orph inniheldur natríum“

Lýsing á útliti Miglustat Gen.Orph og pakkningastærðir

Miglustat Gen.Orph 100 mg hörð hylki eru hvít, ógegnsæ hetta og neðri hluti, hörð gelatínhylki í stærð 4, 14 mm á lengd.

Pakkningastærð 84 hörð hylkja í ógötnuðum þynnum og 84x1 hörð hylki í rifgataðri stakskammtapynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðendur

Delpharm Reims

10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Frakkland
eða
Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

Gen. Orph
Tel: +49 30 8560687897
email: pharmacovigilance.DE@propharmagroup.com

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Gen.Orph
Tlf: +46 (0)8 21 54 45
e-mail : pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Biojam, S.A.
Tel: +351 212 697 912
e-mail: farmacovigilancia@phagecon.pt

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður: { mánuður ÁÁÁÁ }.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.