

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Miglustat Gen.Orph 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 100 mg miglustata (*miglustatum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

4. izmēra cietā želatīna kapsula ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un korpusu; apmēram 14 mm gara.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Miglustat Gen.Orph ir indicētas iekšķīgai lietošanai pieaugušiem pacientiem vieglas līdz vidēji smagas 1. tipa Gošē slimības gadījumā. *Miglustat Gen.Orph* lieto tikai tādu pacientu ārstēšanai, kuriem nav piemērojama enzīmu aizstājterapija (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Miglustat Gen.Orph ir indicēts progresējošas neiroloģiskas simptomātikas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem un bērniem ar C tipa Nīmana – Pika slimību (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāvada ārstiem ar pieredzi Gošē slimības vai C tipa Nīmana – Pika slimības ārstēšanā.

Devas

Deva 1. tipa Gošē slimības gadījumā

Pieaugušie

Ieteicamā sākuma deva pieaugušiem pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību ir 100 mg trīs reizes dienā.

Dažiem pacientiem caurejas dēļ var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana līdz 100 mg vienu vai divas reizes dienā.

Pediatriskā populācija

Miglustata efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 17 gadiem ar 1. tipa Gošē slimību, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Deva C tipa Nīmana – Pika slimības gadījumā

Pieaugušie

Ieteicamā deva pieaugušajiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību ir 200 mg trīs reizes dienā.

Pediatriskā populācija

Ieteicamā deva pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem) ar C tipa Nīmana – Pika slimību ir 200 mg trīs reizes dienā.

Devas pacientiem, kuri jaunāki par 12 gadiem, jāpiemēro, ņemot vērā ķermeņa virsmas laukumu, kā tas parādīts turpmāk:

1. tabula – Pediatriskā populācija

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Ieteicamā deva
> 1,25	200 mg trīs reizes dienā
> 0,88 – 1,25	200 mg divas reizes dienā
> 0,73 – 0,88	100 mg trīs reizes dienā
> 0,7 – 0,73	100 mg divas reizes dienā
≤ 0,47	100 mg vienu reizi dienā

Dažiem pacientiem caurejas dēļ var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana.

Terapijas ieguvums no ārstēšanas ar miglustatu pacientiem ir jānovērtē regulāri (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pieredze par miglustata lietošanu pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuri jaunāki par 4 gadiem, ir ierobežota.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Nav pieredzes par miglustata lietošanu pacientiem vecumā no 70 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Farmakokinētiskie dati liecina par paaugstinātu sistēmisku miglustata iedarbību pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 50–70 ml/min/1,73 m², zāļu lietošana jāsāk ar devu 100 mg divas reizes dienā, bet pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 50–70 ml/min/1,73 m², ar devu 200 mg divas reizes dienā (pacientiem, kuri jaunāki par 12 gadiem devu pielāgo atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam).

Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 30–50 ml/min/1,73 m², lietošana jāsāk ar devu 100 mg vienu reizi dienā, bet pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 30–50 ml/min/1,73 m², ar devu 100 mg divas reizes dienā (pacientiem, kuri jaunāki par 12 gadiem, devu pielāgo atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min/1,73 m²) zāļu lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Miglustata lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav izvērtēta.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Miglustat Gen.Orph var lietot gan kopā ar ēdienu, gan bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Trīce

Aptuveni 37 % pacientu, kuri piedalījās klīniskos pētījumos par 1. tipa Gošē slimību un 58% pacientu, kuri piedalījās klīniskā pētījumā par C tipa Nīmana – Pika slimību, ziņoja par trīci ārstēšanas laikā.

1. tipa Gošē slimības gadījumā trīce tika raksturota kā izteikta fizioloģiska roku trīce. Trīce parasti sākās pirmajā ārstēšanas mēnesī un daudzos gadījumos izzuda pēc 1 līdz 3 nepārtrauktas ārstēšanas mēnešiem. Devas samazināšana var mazināt trīci, un parasti to iespējams panākt dažu dienu laikā, taču dažkārt var būt nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumus, galvenokārt caureju, novēroja vairāk nekā 80 % pacientu vai nu ārstēšanas sākumā, vai arī periodiski ārstēšanas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Mehānisms visticamāk ir zarnu disaharidāžu, piemēram, saharāzes-izomaltāzes inhibīcija kuņģa-zarnu traktā, un tas izraisa ar uzturu uzņemto disaharīdu samazinātu uzsūkšanos. Klīniskajā praksē novērots, ka ar izmaiņām individuālajā diētā (piemēram, samazinātu saharozes, laktozes un citu ogļhidrātu uzņemšanu), lietojot miglustatu starp ēdienreizēm, un/vai lietojot pretcaurejas zāles, piemēram, loperamīdu, var mazināt miglustata izraisītās komplikācijas kuņģa-zarnu traktā. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana. Pacienti ar hronisku caureju vai citiem pastāvīgiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, ko nemazina šie pasākumi, jāizmeklē atbilstoši klīniskajai praksei. Miglustats nav pētīts pacientiem ar nopietnām kuņģa-zarnu trakta slimībām anamnēzē, tai skaitā iekaisīgām zarnu slimībām.

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par Krona slimības gadījumiem pacientiem ar C tipa Nīmana-Pika slimību, kuri tika ārstēti ar Miglustat Gen.Orph. Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi ir bieža Miglustat Gen.Orph izraisīta blakusparādība, tādēļ jāņem vērā, ka pacientiem ar hronisku caureju un /vai sāpēm vēderā, kurus nemazina ārstēšana, vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās gadījumā jāapsver Krona slimības iespējamība.

Ietekme uz spermatogēnēzi

Vīriešu dzimuma pacientiem miglustata lietošanas laikā un vēl 3 mēnešus pēc terapijas beigām jālieto drošas kontracepcijas metodes. Pirms mēģināt ieņemt bērnu, miglustata lietošana ir jāpārtrauc un nākamajos 3 mēnešus jālieto drošs kontracepcijas līdzeklis (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Pētījumi ar žurkām liecina, ka miglustats nelabvēlīgi ietekmē spermatogēnēzi un spermas rādītājus, kā arī samazina fertilitāti (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Ierobežotās pieredzes dēļ pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem miglustats jālieto piesardzīgi. Nieru darbība un miglustata klīrenss ir cieši saistīti, un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem miglustata iedarbība ir ievērojami pastiprināta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pašlaik nav pietiekamas klīniskas pieredzes, lai šiem pacientiem norādītu ieteicamās devas. Miglustata lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nav ieteicama.

1. tipa Gošē slimība

Lai gan iepriekš neārstētu pacientu grupā ar 1. tipa Gošē slimību nav veikti tieši salīdzinājumi ar enzīmu aizstājterapiju (EAT), nav pierādījumu par miglustata efektivitātes vai drošuma priekšrocībām salīdzinājumā ar EAT. EAT ir standarta ārstēšanas veids pacientiem, kuriem nepieciešama ārstēšana 1. tipa Gošē slimības gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Miglustata efektivitāte un drošums nav specifiski izvērtēti pacientiem ar smagu Gošē slimības formu.

Ieteicams regulāri uzraudzīt B₁₂ vitamīna koncentrāciju, jo pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību bieži konstatē B₁₂ vitamīna deficītu.

Miglustata terapijas laikā tika novēroti perifēras neiropātijas gadījumi gan pacientiem ar blakus slimībām, piemēram, B₁₂ vitamīna deficītu vai monoklonālu gammopātiju, gan pacientiem bez tām. Šķiet, ka perifēra neiropātija ir biežāk sastopama pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību salīdzinājumā ar vispārējo populāciju. Visiem pacientiem ir jāveic sākotnēja un atkārtota neiroloģiskā pārbaude.

Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību ieteicama trombocītu skaita kontrole. Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, kuriem enzīmu aizstājterapiju (EAT) nomainīja uz miglustatu, novēroja nelielu, ar asiņošanu nesaistītu, trombocītu skaita samazināšanos.

C tipa Nīmana – Pika slimība

Ieguvumi neiroloģiskas simptomātikas ārstēšanai ar miglustatu pacientiem, kuriem ir C tipa Nīmana – Pika slimība, jānovērtē regulāri, piemēram, ik pēc 6 mēnešiem. Turklāt, vismaz pēc 1 gada ārstēšanas ar miglustatu būtu jāizvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība.

Dažiem pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuri tika ārstēti ar miglustatu, tika novērota neliela, ar asiņošanu nesaistīta, trombocītu skaita samazināšanās. No pacientiem, kuri tika iekļauti klīniskajā pētījumā, 40-50% pacientu trombocītu skaits bija mazāks par sākumstāvokļa zemāko normas robežu. Šiem pacientiem ieteicama trombocītu skaita kontrole.

Augšanas samazināšanās pediatrikajā populācijā

Dažiem pediatrikās populācijas pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību ir ziņots par samazinātu augšanu agrīnajā ārstēšanas ar miglustatu fāzē, kad sākotnējam samazinātā svara pieaugumam var pievienoties vai sekot samazināts auguma garuma pieaugums. Bērnu un pusaudžu ārstēšanas laikā ar miglustatu jākontrolē to augšana; lai lemtu par terapijas turpināšanu, individuāli jāizvērtē ieguvuma/riska attiecība.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ierobežoti dati liecina, ka miglustata un enzīmu aizstājterapijas ar imiglicerāzi vienlaicīgas lietošanas rezultātā pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību var mazināties miglustata iedarbība (nelielā paralēlu grupu pētījumā novērots C_{max} samazinājums aptuveni par 22 % un AUC samazinājums par 14 %). Šis pētījums norādīja arī, ka miglustats neietekmē vai minimāli ietekmē imiglicerāzes farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par miglustata lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pietiekami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda toksisku iedarbību uz māti un embriju/augli, tostarp samazinātu embrija/augļa izdzīvošanu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Miglustats šķērso placentāro barjeru, un to nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai miglustats izdalās mātes pienā. *Miglustat Gen.Orph* nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Pētījumi ar žurkām liecina, ka miglustats nelabvēlīgi ietekmē spermas rādītājus (kustīgumu un morfoloģiju) un tādējādi samazina fertilitāti (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto kontraceptīvie līdzekļi. Vīriešu dzimuma pacientiem jālieto drošas kontracepcijas metodes *Miglustat Gen.Orph* lietošanas laikā un vēl 3 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Miglustats nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Kā blakusparādību bieži novēro reiboni, un pacienti, kuri cieš no reiboņa, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots miglustata klīniskajos pētījumos, bija caureja, flatulence, sāpes vēderā, ķermeņa masas samazināšanās un trīce (skatīt 4.4 apakšpunktu). Visbiežāk ziņotā nopietnā nevēlamā blakusparādība, ko novēroja, lietojot miglustatu klīniskajos pētījumos, bija perifērā neiropātija (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Vienpadsmit klīniskajos pētījumos, izmantojot miglustata devas 50-200 mg trīs reizes dienā, vidēji 2,1 gadu ārstēja 247 pacientus ar dažādām indikācijām, no kuriem 132 pacienti slimoja ar 1. tipa Gošē slimību un 40 ar C tipa Nīmana – Pika slimību. Kopumā blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas, un to biežums bija līdzīgs neatkarīgi no indikācijas un pārbaudītās devas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots no klīniskajiem pētījumiem un ziņots spontāni un ko novēroja > 1 % pacientu, ir apkopotas tabulā atbilstoši orgānu sistēmai un sastopamības biežumam (ļoti bieži: $\geq 1/10$, bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$, retāk: $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$, reti: $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$, ļoti reti: $< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās reakcijas sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula – Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēmu klasifikācijas	Sastopamība	Nevēlama reakcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Trombocitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Bieži	Depresija, bezmiegs, libido samazinājums
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Trīce
	Bieži	Perifēra neiropātija, ataksija, amnēzija, parestēzija, hipostēzija, galvassāpes, reibonis
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, flatulence, sāpes vēderā
	Bieži	Slikta dūša, vemšana, vēdera uzpūšanās/diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, dispepsija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muskuļu spazmas, muskuļu vājums

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<u>Bieži</u>	Sagurums, astēnija, drebuļi un nespēks
Izmeklējumi	Bieži	Nervu vadītspējas traucējumi

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ķermeņa masas samazināšanās novērota aptuveni 55 % pacientu. Visizteiktāko ķermeņa masas samazinājumu novēroja no 6. līdz 12. zāļu lietošanas mēnesim.

Miglustatu pētīja indikācijās, kur par noteiktām parādībām, piemēram, neiroloģiskiem un neiropsiholoģiskiem simptomiem/pazīmēm, kognitīvo disfunkciju un trombocitēmiju, ziņoja kā par zāļu lietošanas blakusparādībām, bet tās varēja būt arī pamatslimības izraisītas parādības.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Akūti pārdozēšanas simptomi nav noteikti. HIV pozitīviem pacientiem klīnisko pētījumu laikā miglustatu ordinēja devā līdz 3000 mg/dienā laika periodā līdz sešiem mēnešiem. Novērotās nevēlamās blakusparādības bija granulocitopēnija, reibonis un parestēzijas. Līdzīgā pacientu grupā, kas saņēma devu 800 mg/dienā vai lielāku, novēroja arī leukopēniju un neitropēniju.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicama vispārējā medicīniskā aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, ATĶ kods: A16AX06.

Klīniskā efektivitāte un drošums

1. tipa Gošē slimība

Gošē slimība ir iedzimts vielmaiņas traucējums, ko izraisa nespēja noārdīt glikozilceramīdu, kā rezultātā lizosomās veidojas šīs vielas uzkrāšanās un vispārīga organisma patoloģija. Miglustats ir glikozilceramīda sintāzes, kas atbild par pirmo soli lielākās daļas glikolipīdu sintēzē, inhibitors. *In vitro* glikozilceramīda sintāzi inhibē miglustats ar 20-37 μ M IC₅₀. Turklāt, eksperimentāli *in vitro* ir konstatēta inhibējoša darbība uz nelizosomālu glikozilceramidāzi. Inhibējošā darbība uz glikozilceramīda sintāzi ir pamatojums substrāta samazināšanas terapijai Gošē slimības gadījumā.

Pivotālu pētījumu ar miglustatu veica pacientiem, kuri nespēja vai nevēlējās saņemt EAT. EAT nesaņemšanas iemesli ietvēra apgrūtinātu intravenozo infūziju un piekļūšanu vēnām. Nesalīdzinošā 12 mēnešu pētījumā iekļāva 28 pacientus ar vieglu līdz vidēji smagu 1. tipa Gošē slimību, un šo pētījumu pabeidza 22 pacienti. Šo 12 mēnešu perioda beigās bija vērojama aknu lieluma samazināšanās vidēji par 12,1 % un liesas lieluma samazināšanās vidēji par 19,0 %. Tika novērots arī hemoglobīna koncentrācijas pieaugums vidēji par 0,26 g/dl un trombocītu skaita pieaugums vidēji par $8,29 \times 10^9/l$. Astonņpadsmit pacienti pēc tam turpināja saņemt miglustatu saskaņā ar brīvpātīgas

pagarinātas ārstēšanas protokolu. Klīniskais ieguvums pēc 24 un 36 mēnešiem tika izvērtēts 13 pacientiem. Pēc 3 gadus ilgas nepārtrauktas ārstēšanās ar miglustatu aknu un liesas izmēru vidējais samazinājums bija attiecīgi 17,5 % un 29,6 %. Trombocītu skaits pieauga vidēji par $22,2 \times 10^9/l$ un hemoglobīna koncentrācija — vidēji par 0,95 g/dl.

Otrā atklātā, kontrolētā pētījumā trīs ārstēšanas grupās randomizēja 36 pacientus, kuri vismaz 2 gadus bija saņēmuši ārstēšanu ar EAT: ārstēšanas turpināšana ar imiglicerāzi, imiglicerāzi kombinācijā ar miglustatu vai pāreja uz ārstēšanu ar miglustatu. Šo pētījumu veica sešu mēnešu ilgā randomizētā salīdzinājuma periodā, kam sekoja 18 mēnešu ilgs pagarinājums, kura laikā visi pacienti saņēma miglustata monoterapiju. Pirmajos 6 mēnešos pacientiem, kuriem ārstēšanu nomainīja uz miglustatu, nenovēroja aknu un liesas lieluma, kā arī hemoglobīna līmeņa izmaiņas. Dažiem pacientiem samazinājās trombocītu skaits un pieauga hitotriozidāzes aktivitāte, un tas liecina, ka monoterapija ar miglustatu var nebūt pietiekama, lai uzturētu vienādu slimības aktivitātes kontroli visiem pacientiem. Pagarinājuma periodu piemēroja 29 pacientiem. Veicot izmeklējumus pēc 6 mēnešiem, slimības kontrole nemainījās pēc 18 un 24 mēnešu ilgas miglustata monoterapijas (attiecīgi 20 un 6 pacientiem). Nevienam pacientam nekonstatēja 1. tipa Gošē slimības strauju pasliktināšanos pēc pārejas uz miglustata monoterapiju.

Iepriekš aprakstītajos divos pētījumos kopējā miglustata dienas deva bija 300 mg, ko ordinēja trīs dalītās devās. Papildu monoterapijas pētījumu veica 18 pacientiem, izmantojot kopējo dienas devu 150 mg, un rezultāti liecināja par mazāku efektivitāti salīdzinājumā ar kopējo dienas devu 300 mg.

Atklātā, nesalīdzinošā, 2 gadus ilgā pētījumā iesaistīja 42 pacientus ar 1. tipa Gošē slimību, kuri vismaz 3 gadus bija saņēmuši ārstēšanu ar EAT un atbilda vismaz 2 gadus stabilas slimības kritērijiem. Pacienti pārgāja uz miglustata monoterapiju, lietojot 100 mg trīs reizes dienā. Netika novērotas izmaiņas aknu izmērā (primārais efektivitātes kritērijs) periodā no sākotnējās novērtēšanas līdz terapijas beigām. Sešiem pacientiem miglustata terapiju priekšlaicīgi pārtrauca slimības iespējamās pasliktināšanās dēļ atbilstoši pētījuma protokolam. Trīspadsmit pacientiem terapiju pārtrauca nelabvēlīgas blakusparādības dēļ. Periodā no sākotnējā stāvokļa novērtēšanas līdz pētījuma beigām novēroja nelielu vidējā hemoglobīna līmeņa $[-0,95 \text{ g/dl (95 \% TI: } -1,38, -0,53)]$ un trombocītu skaita $[-44,1 \times 10^9/l \text{ (95 \% TI: } -57,6, -30,7)]$ samazināšanos. Šo 24 mēnešus ilgo miglustata terapiju pabeidza 21 pacients. Astoņpadsmit no šiem pacientiem sākotnējā novērtējumā iekļāvās terapijas mērķa vērtībās attiecībā uz aknu un liesas lielumu, hemoglobīna līmeni un trombocītu skaitu, un 24. mēnesī 16 pacienti vēl arvien atbilda visām šīm terapijas mērķa vērtībām.

Trīs atklātos klīniskos pētījumos pētīja 1. tipa Gošē slimības kaulu manifestācijas pacientiem, kurus ārstēja ar miglustata devu 100 mg trīs reizes dienā 2 gadu laikā ($n=72$). Veicot apkopoto nekontrolēto datu analīzi, kaulu minerālvielu blīvuma Z-rādītāji mugurkaula jostas daļā un augšstilba kaula kakliņā palielinājās par vairāk nekā 0,1 vienību, salīdzinot ar sākumstāvokli, 27 (57 %) un 28 (65 %) pacientiem, kuriem tika veikti garenvirziena kaulu blīvuma mērījumi. Ārstēšanas periodā nebija kaulu krīzes, avaskulāras nekrozes vai lūzumu gadījumu.

C tipa Nīmana – Pika slimība

C tipa Nīmana – Pika slimība ir ļoti reta, nemainīgi progresējoša un ar laiku letāla neurodeģeneratīva saslimšana, kam raksturīgi intracelulāro lipīdu transportēšanas traucējumi. Neuroloģiskie simptomi tiek uzskatīti par sekundāriem patoloģiskās glikosfingolipīdu uzkrāšanās dēļ neironos un glijas šūnās.

Miglustata drošumu un efektivitāti apstiprinoši dati C tipa Nīmana – Pika slimības gadījumā iegūti prospektīvā atklātā klīniskā pētījumā un retrospektīvā pārskatā. Klīniskajā pētījumā piedalījās 29 pieaugušie un pusaudži 12 mēnešu kontrolētā periodā, kam sekoja pagarinājuma terapija, kura ilga līdz 5,6 gadiem ar vidējo ilgumu 3,9 gadi. Papildus tika reģistrēti 12 pediatriiskie pacienti nekontrolētā apakšpētījumā, kura kopējais vidējais ilgums bija 3,1 līdz 4,4 gadi. No 41 pētījumā iekļautā pacienta 14 tika ārstēti ar miglustatu ilgāk nekā 3 gadus. Pārskatā tika iekļautas gadījumu sērijas par 66 pacientiem, kuru ārstēšana ar miglustatu ilga vidēji 1,5 gadus un nenotika klīniskā pētījuma ietvaros. Abos datu apkopojumos tika ietverti gan pediatriiskie pacienti, gan pusaudži un pieaugušie vecumā no 1 līdz 43 gadiem. Parastā miglustata deva pieaugušajiem bija 200 mg trīs reizes dienā, bet

pediatrikajiem pacientiem tika pielāgota atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam.

Kopumā dati norāda, ka ārstēšana ar miglustatu var samazināt klīniski nozīmīgu neiroloģisko simptomu progresēšanu pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību.

Ieguvums no ārstēšanas ar miglustatu attiecībā uz neiroloģisko simptomātiku pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību jānovērtē regulāri, piemēram, ik pēc 6 mēnešiem. Turklāt, vismaz pēc 1 gada ārstēšanas ar miglustatu būtu jāizvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība (skatīt 4.4 apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētiskos miglustata rādītājus izvērtēja veseliem cilvēkiem, nelielam 1. tipa Gošē slimības, Fabrī slimības, ar HIV inficētu pacientu skaitam un pieaugušajiem, jauniešiem un bērniem ar C tipa Nīmana – Pika slimību vai 3. tipa Gošē slimību.

Miglustata kinētika ir lineāra devai un nav atkarīga no laika. Miglustats veseliem cilvēkiem tiek ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 2 stundas pēc devas lietošanas. Absolutā biopieejamība nav noteikta. Lietošana vienlaikus ar pārtiku samazina absorbcijas ātrumu (C_{max} samazinājās par 36 %, un t_{max} pagarinājās par 2 stundām), taču tam nav statistiski būtiskas ietekmes uz miglustata absorbcijas apjomu (AUC samazinājās par 14 %).

Šķietamais miglustata izkļiedes tilpums ir 83 l. Miglustats nesaistās ar plazmas olbaltumvielām. Miglustats galvenokārt tiek izvadīts ekskrēcijas ceļā caur nierēm. Ar urīnu neizmainītas aktīvās vielas veidā izdalās 70-80 % devas. Šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) ir 230 ± 39 ml/min. Vidējais eliminācijas pusperiods ir 6–7 stundas.

Pēc vienreizējas 100 mg ^{14}C -miglustata devas ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem 83 % radioaktīvās vielas tika izdalīti ar urīnu un 12 % — ar fecēm. Urīnā un fecēs tika identificēti arī vairāki metabolīti. Visvairāk ar urīnu izdalītais metabolīts bija miglustata glikuronīds, kas sastādīja 5 % devas. Radioaktivitātes terminālais eliminācijas pusperiods plazmā bija 150 stundas, kas liecina par viena vai vairāku metabolītu klātbūtni ar ļoti garu eliminācijas pusperiodu. Šis metabolīts nav identificēts, bet var uzkrāties un sasniegt koncentrācijas, kas pārsniedz miglustata daudzumu līdzsvara koncentrācijā.

Miglustata farmakokinētiskās īpašības pieaugušajiem pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību un C tipa Nīmana – Pika slimību, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, ir līdzīgas.

Pediatrikā populācija

Informācija par farmakokinētiku tika iegūta par pediatrikiem pacientiem ar 3. tipa Gošē slimību, kuru vecums bija no 3 līdz 15 gadiem, un par pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuru vecums bija no 5 līdz 16 gadiem. Ordinējot 200 mg devu bērniem trīs reizes dienā, atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, tika iegūtas C_{max} un AUC_{τ} vērtības, kas aptuveni divas reizes pārsniedza vērtības, kas tika iegūtas pēc 100 mg devu trīs reizes dienā lietošanas pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, - tas atbilst miglustata farmakokinētikai, kas ir lineāra devai. Līdzsvara koncentrācijā miglustata koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā sešiem 3. tipa Gošē slimības pacientiem bija 31,4–67,2 % no koncentrācijas plazmā.

Ierobežoti dati par pacientiem ar Fabrī slimību un nieru darbības traucējumiem liecina, ka CL/F samazinās, pasliktinoties nieru darbībai. Lai gan cilvēku skaits ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija neliels, dati liecina par CL/F samazināšanos par aptuveni 40 % un 60 % attiecīgi vieglu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem aprobežojas ar diviem pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss bija 18 – 29 ml/min robežās, un nav ekstrapolējami zem šīm robežām. Šie dati liecina, ka CL/F samazinās vismaz par 70 % pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi.

Starp pieejamiem datiem nenovēroja būtisku saistību vai tendences starp miglustata farmakokinētiskajiem rādītājiem un demogrāfiskajiem rādītājiem (vecumu, KMI, dzimumu vai rasi).

Nav pieejami farmakokinētikas dati par pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem, un gados vecākiem cilvēkiem (> 70 gadiem).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Galvenās izpausmes, kas bija kopīgas visām sugām, bija ķermeņa masas samazināšanās un caureja, kā arī lielāku devu gadījumā — kuņģa un zarnu gļotādas bojājumi (erozijas un čūlas). Dzīvniekiem novērotie efekti, lietojot devas, kas līdzīgas vai nedaudz augstākas par klīniskās iedarbības devu, bija izmaiņas limfātiskās sistēmas orgānos visās testētajās sugās, transamināžu līmeņa izmaiņas, vakuolu veidošanās vairogdziedzerī un aizkuņģa dziedzerī, katarakta, nefropātija un miokarda izmaiņas žurkām. Uzskatīja, ka šīs atrades ir sekundāras un radušās organisma novājināšanās rezultātā.

Iekšķīga 2 gadus ilga miglustata lietošana *Sprague-Dawley* žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot devas 30, 60 un 180 mg/kg/dienā, palielināja sēklinieku intersticiālo šūnu (Lēdīga šūnu) hiperplāzijas un adenomu sastopamību tēviņiem visu devu grupās. Sistēmiskā iedarbība, lietojot zemāko devu, bija mazāka vai salīdzināma ar iedarbību, ko novēroja cilvēkiem (pamatojoties uz $AUC_{0-\infty}$), lietojot cilvēkiem ieteikto devu, vai mazāka. Koncentrācija, kurā nav vērojama iedarbība (*No Observed Effect Level (NOEL)*), netika noteikta, un ietekme nebija atkarīga no devas. Ne žurku tēviņiem, ne mātītēm nenovēroja ar zālēm saistītu audzēju sastopamības biežuma palielināšanos citos orgānos. Mehānistiskos pētījumos tika atklāts žurkām specifisks mehānisms, kas cilvēkiem sastopams reti.

Iekšķīga 2 gadus ilga miglustata lietošana CD1 pelu tēviņiem un mātītēm, lietojot devas 210, 420 un 840/500 mg/kg/dienā (devu samazinot pēc pusgada), palielināja iekaisīgu un hiperplastisku bojājumu sastopamību resnajā zarnā abu dzimumu dzīvniekiem. Pamatojoties uz mg/kg/dienā un korekcijai ņemot vērā fekālās ekskrecijas atšķirības, tas atbilstu 8, 16 un 33/19 reižu lielākām devām par lielāko cilvēkam ieteicamo devu (200 mg trīs reizes dienā). Visu devu grupās dažkārt novēroja resnās zarnas karcinomas gadījumus, bet to sastopamība statistiski ticami palielinājās tikai lielāko devu grupā. Nevar izslēgt šo datu nozīmi cilvēkiem. Nenovēroja ar zālēm saistītu audzēju sastopamības biežuma palielināšanos citos orgānos.

Standarta genotoksicitātes testos miglustats neuzrādīja nekādu potenciālu mutagēnai vai klastogēnai iedarbībai.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām pierādīja sēklas kanāliņu deģenerāciju un atrofiju. Citos pētījumos atklāja izmaiņas spermas rādītājos (spermas koncentrācijā, kustīgumā un morfoloģijā), kas atbilda novērotajam vaislības samazinājumam. Šī iedarbība bija vērojama devās, kas bija līdzīgas pacientu devām, kas pielāgotas ķermeņa virsmas laukumam, taču iedarbība bija atgriezeniska. Miglustats samazināja embrija/augļa izdzīvošanu žurkām un trušiem. Bija ziņojumi par distociju, palielinājās pēcimplantācijas embrija/augļa zaudējumu skaits, kā arī palielinājās asinsvadu anomāliju skaits trušiem. Šī iedarbība daļēji var būt saistīta ar toksicitāti mātei.

Gadu ilgā pētījumā žurku mātītēm tika novērotas izmaiņas laktācijā. Šīs iedarbības mehānisms nav zināms.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

nātrija cietes glikolāts (A tips)
povidons (K30)
magnija stearāts

Kapsulas apvalks

želatīns
titāna dioksīds (E171)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Poliamīda/alumīnija/PVH/alumīnija blisteri, satur 7 (perforēta vienības deva) vai 7 (nav perforēta) kapsulas.

Iepakojumā ir 84 cietās kapsulas perforētos blisteros.

Iepakojumā ir 84x1 cietās kapsulas perforēto dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 10. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 19. septembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims (Reimsa)
Francija

Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Francija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Miglustat Gen.Orph 100 mg cietās kapsulas

miglustatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 100 mg miglustata

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

84 cietās kapsulas

84x1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Miglustat Gen.Orph

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikālais identifikators.

18. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – CILVĒKA NOLASĀMI DATI

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (perforēti blisteri)

BLISTERIS (perforēti dozējamu vienību blisteri)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Miglustat Gen.Orph 100 mg cietās kapsulas
miglustatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Gen.Orph (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

Miglustat Gen.Orph 100 mg cietās kapsulas *miglustatum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Miglustat Gen.Orph* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Miglustat Gen.Orph* lietošanas
3. Kā lietot *Miglustat Gen.Orph*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Miglustat Gen.Orph*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Miglustat Gen.Orph* un kādam nolūkam tās lieto

Miglustat Gen.Orph satur aktīvo vielu miglustatu, kas pieder zāļu grupai, kas ietekmē vielmaiņu. To lieto divu slimību ārstēšanā:

- ***Miglustat Gen.Orph* lieto vieglas līdz vidēji smagas 1. tipa Gošē slimības ārstēšanai pieaugušajiem.**

Saslimstot ar 1. tipa Gošē slimību, no Jūsu organisma netiek izdalīta viela, ko sauc glikozilceramīds. Tā tiek uzkrāta noteiktās organisma imūnsistēmas šūnās. Tā rezultātā var palielināties aknas un liesa, rasties izmaiņas asinīs, kā arī veidoties kaulu slimība.

Parasti 1. tipa Gošē slimības ārstēšanai izmanto enzīmu aizstājterapiju. *Miglustat Gen.Orph* lieto tikai tad, ja uzskata, ka pacientam nav piemērojama enzīmu aizstājterapija.

- ***Miglustat Gen.Orph* lieto arī progresējošu neiroloģisko simptomu ārstēšanai C tipa Nīmana – Pika slimības gadījumā pieaugušajiem un bērniem.**

Ja Jums ir C tipa Nīmana – Pika slimība, tad Jūsu smadzeņu šūnās pastiprināti uzkrājas taukvielas, piemēram, glikosfingolipīdi. Rezultātā iespējami neiroloģisko funkciju traucējumi, piemēram, lēnas acu kustības, līdzsvara un atmiņas traucējumi, norīšanas grūtības un krampju lēkmes.

Miglustat Gen.Orph darbības pamatā ir enzīma glikozilkeramīda sintāzes inhibīcija, kas atbild par pirmo etapu gandrīz visu glikosfingolipīdu sintēzē.

2. Kas Jums jāzina pirms *Miglustat Gen.Orph* lietošanas

Nelietojiet *Miglustat Gen.Orph* šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret miglustatu vai kādu citu (6. punktā sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *Miglustat Gen.Orph* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- ja Jums ir nieru slimība
- ja Jums ir aknu slimība

Pirms ārstēšanas ar *Miglustat Gen.Orph* uzsākšanas un tās laikā ārsts veiks šādas pārbaudes:

- Jūsu roku un kāju nervu pārbaudi,
- B₁₂ vitamīna koncentrācijas noteikšanu,
- augšanas kontroli, ja esat bērns vai pusaudzis ar C tipa Nīmana – Pika slimību,
- trombocītu kontroli asinīs.

Šīs pārbaudes nepieciešamas, jo dažiem pacientiem, lietojot *Miglustat Gen.Orph*, attīstījās nejutīguma vai kņudēšanas sajūtas rokās un pēdās vai ķermeņa masas samazināšanās. Šīs pārbaudes ļaus ārstam izlemt, vai šīs izpausmes ir Jūsu slimības vai veselības stāvokļa, vai arī *Miglustat Gen.Orph* blakusparādību rezultāts (sīkāku informāciju skatīt 4. punktā).

Ja Jums ir caureja, ārsts var nozīmēt Jums uztura maiņu, lai samazinātu laktozes un ogļhidrātu uzņemšanu, piemēram, saharozi (cukurniedru cukuru) vai lūgt Jums nelietot *Miglustat Gen.Orph* ēdienreižu laikā, vai uz laiku samazināt devu. Dažos gadījumos ārsts var izrakstīt pretcaurejas zāles, piemēram, loperamīdu. Ir ziņots par Kroma slimības (iekaisīga zarnu slimība) gadījumiem pacientiem ar C tipa Nīmana-Pika slimību, kuri tika ārstēti ar *Miglustat Gen.Orph*. Ja šī ārstēšana nemazina caureju vai Jums ir cita veida sūdzības par vēdera darbību, sazinieties ar savu ārstu. Tādā gadījumā Jūsu ārsts var izlemt veikt papildu izmeklēšanu, lai noteiktu, vai Jūsu simptomiem ir cits cēlonis.

Vīriešiem, lietojot *Miglustat Gen.Orph*, kā arī 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jālieto drošas kontracepcijas metodes.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem (vecumā līdz 18 gadiem) ar 1. tipa Gošē slimību, jo nav zināma to iedarbība šīs slimības gadījumā.

Citas zāles un *Miglustat Gen.Orph*

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas satur imiglicerāzi, kuras dažreiz tiek izmantotas kopā ar *Miglustat Gen.Orph*. Tās var mazināt *Miglustat Gen.Orph* daudzumu Jūsu organismā.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Miglustat Gen.Orph nedrīkst lietot, ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Jūsu ārsts var sniegt Jums sīkāku informāciju. *Miglustat Gen.Orph* lietošanas laikā Jums ir jāizmanto drošas kontracepcijas metodes. Nebarojiet bērnu ar krūti *Miglustat Gen.Orph* lietošanas laikā.

Vīriešiem, lietojot *Miglustat Gen.Orph*, kā arī 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, jālieto drošas kontracepcijas metodes.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Miglustat Gen.Orph var izraisīt reiboni. Ja jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

***Miglustat Gen.Orph* satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot *Miglustat Gen.Orph*

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

- **1.tipa Gošē slimības gadījumā:** pieaugušajiem parastā deva ir viena kapsula (100 mg) trīs reizes dienā (no rīta, pēcpusdienā, vakarā). Tas nozīmē, ka maksimālā dienas deva ir trīs kapsulas (300 mg).
- **C tipa Nīmana – Pika slimības gadījumā:** pieaugušajiem un pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem) parastā deva ir divas kapsulas (200 mg) trīs reizes dienā (no rīta, pēcpusdienā un vakarā). Tas nozīmē, ka maksimālā dienas deva ir sešas kapsulas (600 mg).

Bērniem jaunākiem **par 12 gadiem** ārsts piemēros devu C tipa Nīmana - Pika slimības ārstēšanai.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var nozīmēt mazāku sākumdevu. Ja, lietojot *Miglustat Gen.Orph*, Jums ir caureja, Jūsu ārsts var samazināt devu, piemēram, līdz vienai kapsulai (100 mg) vienu vai divas reizes dienā (skatīt 4. punktu). Ārsts pateiks, kāds būs Jūsu ārstēšanas ilgums.

Miglustat Gen.Orph var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Jums ir jānorij kapsula vesela, uzdzerot glāzi ūdens.

Ja esat lietojis *Miglustat Gen.Orph* vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulu nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. Klīniskajos pētījumos *Miglustat Gen.Orph* ir lietotas devās līdz 3000 mg: tas izraisīja balto asins šūnu skaita samazināšanos un citas blakusparādības, kas līdzīgas aprakstītajām 4. punktā.

Ja esat aizmirsis lietot *Miglustat Gen.Orph*

Nākamā kapsulu lietojiet parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot *Miglustat Gen.Orph*

Miglustat Gen.Orph lietošanu nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības

Daži pacienti ir jutuši kņudēšanas vai nejutīguma sajūtu rokās un pēdās (novērots bieži). Tās var būt perifērās neiropatijas pazīmes, *Miglustat Gen.Orph* blakusparādības vai veselības stāvokļa rezultāts. Lai to izvērtētu, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā ar *Miglustat Gen.Orph* veiks Jums dažas pārbaudes (skatīt 2. punktu).

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, pēc iespējas ātrāk informējiel par to ārstu.

Ja novērojat **nelielu trīci, galvenokārt roku trīcēšanu, konsultējielies** ar ārstu pēc iespējas ātrāk. Trīce bieži izzūd bez nepieciešamības pārtraukt ārstēšanu. Dažreiz ārstam, lai pārtrauktu trīci, var būt nepieciešams samazināt *Miglustat Gen.Orph* devu vai pārtraukt ārstēšanu ar *Miglustat Gen.Orph*.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

Visbiežāk sastopamās blakusparādības ir caureja, flatulence (gāzu izdalīšanās), abdominālas (vēdera) sāpes, ķermeņa masas samazināšanās un samazināta apetīte.

Neuztraucieties, ja sākot ārstēšanu ar *Miglustat Gen.Orph*, **Jums ir neliela ķermeņa masas samazināšanās.** Šī parādība izzūd, turpinot ārstēšanu.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties retāk nekā 1 cilvēkam no 10)

Bieži sastopamas ārstēšanas blakusparādības ir galvassāpes, reibonis, parestēzija (nejūtīgums vai kņudēšanas sajūta), koordinācijas traucējumi, hipoestēzija (samazināta taustes sajūta), dispepsija (grēmas), slikta dūša (nelabuma sajūta), aizcietējums un vemšana, vēdera uzpūšanās vai diskomforta sajūta vēderā un trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits). Neiroloģiskie simptomi un trombocitopēnija var būt pamatslimības izraisīti.

Citas iespējamās blakusparādības ir muskuļu spazmas vai vājums, sagurums, drebuļi, depresija, miega traucējumi, aizmāršība un dzimumtieksmes samazināšanās.

Vairumam pacientu viena vai vairākas no šīm blakusparādībām parasti ir novērojamas ārstēšanas sākumā vai periodiski ārstēšanas gaitā. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas un ātri izzūd. Ja blakusparādības rada problēmas, konsultējieties ar savu ārstu. Viņš vai viņa var noteikt mazāku devu vai ieteikt citas zāles, lai palīdzētu kontrolēt blakusparādības.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Miglustat Gen.Orph*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Miglustat Gen.Orph* satur

Aktīvā viela ir miglustats 100 mg.

Citas sastāvdaļas ir:

nātrijs cietes glikolāts (A tips),

povidons (K30),

magnija stearāts,

želatīns,

titāna dioksīds (E171),

Skatīt 2. punktu “*Miglustat Gen.Orph* satur nātriju”

***Miglustat Gen.Orph* ārējais izskats un iepakojums:**

Miglustat Gen.Orph 100 mg cietās kapsulas ir ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un pamatdaļu;

4. izmēra cietā želatīna kapsula ar apmēram 14 mm garumu.

Iepakojumā 84 cietās kapsulas perforētos blisteros un 84x1 cietās kapsulas perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotāji:

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims (Reimsa)
Francija
vai
Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Francija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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
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**

Biojam España, S.L.

Tel: +34 683 13 71 84

e-mail: drugsafety.es@phagecon.pt**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**România**

Gen.Orph

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

e-mail: contact@gen-orph.com**Ireland**

Gen.Orph

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

email: contact@gen-orph.com**Slovenija**

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**Slovenská republika**

Gen.Orph

Tel: +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**Suomi/Finland**

Gen.Orph

Puh/Tel : +46 (0)8 21 54 45

e-mail : pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com**Κύπρος**

Gen.Orph

Τηλ: +33 (0)1 47 71 04 50

email: contact@gen-orph.com**Sverige**

Gen.Orph

Tel: +46 (0)8 21 54 45

e-mail : pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com**Latvija**

Gen.Orph

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

e-mail : contact@gen-orph.com**United Kingdom**

Gen.Orph

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

e-mail: contact@gen-orph.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: {mēnesis_GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.