

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Miglustat Gen.Orph 100 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 100mg ta' miglustat

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsuli bojod ta' ġelatina iebsa, b'għatu opak u korp ta' daqs 4 ta' tul ta' madwar 14. mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Miglustat Gen.Orph huwa indikat għall-kura mill-halq ta' pazjenti adulti li għandhom il-marda ta' Gaucher ta' tip 1 b'severità minn hafifa sa moderata. Miglustat Gen.Orph jista' jintuza biss għall-kura ta' dawk il-pazjenti fejn it-terapija ta' sostituzzjoni tal-enzimi mhijiex adattata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Miglustat Gen.Orph huwa indikat għall-kura ta' manifestazzjonijiet newroloġiċi progressivi f'pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi li għandhom il-marda Niemann-Pick ta' tip Ċ (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tkun immexxija minn tobbja li għandhom esperjenza fl-immaniġġjar tal-marda ta' Gaucher jew il-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ.

Pożoloġija

Doża fil-marda ta' Gaucher ta' tip 1

Adulti

Id-doża tal-bidu rakkomandata għall-pazjenti adulti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 hi ta' 100 mg, tliet darbiet kuljum.

F'każ ta' dijarea, jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis temporanju tad-doża għal 100 mg darba jew darbtejn kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' miglustat fi tfal u adoloxxenti b'età minn 0-17-il sena bil-marda ta' Gaucher tat-tip 1 għada ma ġietx determinata s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Doża fil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ

Adulti

Id-doża rakkomandata għall-kura ta' pazjenti adulti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ hija 200 mg tliet darbiet kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doża rrakkomandata għall-kura ta' pazjenti adoloxxenti (età minn 12-il sena 'l fuq) li għandhom ilmarda Niemann Pick tip Ċ hija ta' 200 mg tliet darbiet kuljum.

Dożaġġ f'pazjenti taħt l-età ta' 12-il sena għandu jiġi aġġustat skond l-erja tas-superfiċje tal-ġisem kif indikat isfel:

Tabella 1. – Popolazzjoni pedjatrika

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Doża rrakkomandata
> 1.25	200 mg tliet darbiet kuljum
> 0.88 – 1.25	200 mg darbtejn kuljum
> 0.73 – 0.88	100 mg tliet darbiet kuljum
> 0.47 – 0.73	100 mg darbtejn kuljum
≤ 0.47	100 mg darba kuljum

Tnaqqis temporanju tad-doża jista' jkun neċessarju f'xi pazjenti minhabba dijarea.

Il-benefiċċju tal-kura b' miglustat għall-pazjent għandu jiġi vvalutat fuq bażi regolari (ara sezzjoni 4.4).

Hemm esperjenza limitata bl-użu ta' miglustat f'pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ taħt l-età ta' 4 snin.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx esperjenza bl-użu ta' miglustat f'pazjenti b'età 'l fuq minn 70 sena.

Indeboliment tal-kliwi

It-tagħrif farmakokinetiku jindika li jkun hemm zieda fl-espożizzjoni sistemika għal miglustat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. F'pazjenti li l-kreatinina tagħhom titneħħa b'rata aġġustata ta' 50–70 ml/min/1.73 m², l-għoti għandu jinbeda b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1, u b'doża ta' 200 mg darbtejn kuljum (aġġustata għal erja tas-superfiċje tal-ġisem f'pazjenti taħt l-età ta' 12-il sena) f'pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ.

F'pazjenti li l-kreatinina tagħhom titneħħa b'rata aġġustata ta' 30–50 mL/min/1.73 m², l-għoti għandu jinbeda b'doża ta' 100 mg darba kuljum f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 u b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum (aġġustata għal erja tas-superfiċje tal-ġisem f'pazjenti taħt l-età ta' 12-il sena) f'pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ. L-użu f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' <30 mL/min/1.73 m²) mhuwex irrakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Miglustat ma kienx evalwat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

Miglustat jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Rogħda

Madwar 37% tal-pazjenti fil-studji kliniċi bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 u 58% tal-pazjenti fi studju kliniku bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ irrappurtaw li qabdithom rogħda meta hadu l-kura. Filmarda ta' Gaucher ta' tip 1, din ir-rogħda kienet deskritta bħala rogħda fiżjoloġika esagerata fl-idejn. Ir-rogħda s-soltu tibda fi żmien l-ewwel xahar tat-trattament, u f'ħafna każijiet din għaddiet wara xahar sa 3 xhur ta' trattament kontinwu. It-tnaqqis fid-doża jista' jnaqqas ir-rogħda, normalment fi ftit jiem, iżda xi kultant jista' jkun hemm il-bżonn li l-kura titwaqqaf.

Disturbi gastro-intestinali

Avvenimenti gastro-intestinali, prinċipalment dijarea, kienu osservati f'aktar minn 80% tal-pazjenti, jew fil-bidu tal-kura jew b'mod intermittenti waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8). X'aktarx il-mekkaniżmu huwa l-inibizzjoni ta' disaccharidases tal-musrana bħal sucrase-isomaltase fl-apparat gastro-intestinali li twassal għal assorbiment imnaqqas ta' disaccharides mid-dieta. Fil-prattika klinika, avvenimenti gastro-intestinali indotti minn miglustat kienu osservati li jirrispondu għall-modifikazzjoni fid-dieta skont l-individwu (per eżempju tnaqqis f'sucrose, lactose u fit-tehid ta' karboidrati oħra), għat-tehid ta' miglustat bejn l-ikliet, u/jew għal prodotti mediċinali kontra d-dijarea bħal loperamide. F'xi pazjenti, jista' jkun neċessarju tnaqqis temporanju fid-doża. Pazjenti b'dijarea kronika jew b'episodji gastro-intestinali persistenti li ma jirrispondux għal dawn l-interventi għandhom jiġu investigati skont il-prattika klinika. Miglustat ma ġiex studjat f'pazjenti b'passat ta' mard gastro-intestinali sinifikanti, inkluż il-marda ta' infjammazzjoni tal-musrana.

Effetti fuq spermatogenezi

Metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni għandhom ikomplu jintużaw waqt li l-pazjenti rġiel ikunu qed jieħdu miglustat u għal 3 xhur wara li jitwaqqaf. Miglustat għandu jitwaqqaf u għandha tintuża kontraċezzjoni affidabbli għat-3 xhur ta' wara qabel ma mara tipprova toħroġ tqila (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).. Studji fil-firien urew li miglustat jaffettwa b'mod negattiv il-produzzjoni tal-isperma u, l-parametri tal-isperma u jnaqqas il-fertilità (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

Popolazzjonijiet speċjali

Minħabba esperjenza limitata, miglustat għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied. Hemm relazzjoni mill-qrib bejn il-funzjoni tal-kliwi u t-tneħħija ta' miglustat, u l-espożizzjoni għal miglustat tiżdied ħafna f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2). Fil-preżent, m'hemmx biżżejjed esperjenza klinika f'dawn il-pazjenti biex jingħataw rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ. L-użu ta' miglustat f'pazjenti b'indeboliment kbir tal-kliwi (b'rata ta' tneħħija tal-kreatinina ta' $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) mhux irrakkomandat.

Marda ta' Gaucher ta' Tip 1

Għalkemm ma saru l-ebda paraguni diretti ma' Terapija tas-Sostituzzjoni tal-Enzimi (*Enzyme Replacement Therapy* - ERT) f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 li qatt ma ġew ikkurati qabel, m'hemmx evidenza li miglustat għandu vantaġġ ta' effikaċja jew ta' sigurtà fuq ERT. ERT hi l-kura standard għall-pazjenti li jeħtieġu kura għall-marda ta' Gaucher ta' tip 1 (ara sezzjoni 5.1). L-effikaċja u s-sigurtà ta' miglustat ma ġewx evalwati speċifikament f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher li tkun severa.

Huwa rakkomandat monitoraġġ regolari tal-livell ta' vitamina B₁₂ minħabba l-prevalenza għolja ta' nuqqas ta' vitamina B₁₂ f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1.

Każijiet ta' newropatija periferali kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'miglustat bi jew mingħajr kundizzjonijiet oħra fl-istess waqt bħal nuqqas ta' vitamina B₁₂ u gammopatija monoklonali.

Newropatija periferali tidher li hija aktar komuni f' pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali. Il-pazjenti kollha għandhom jgħaddu minn valutazzjoni newroloġika fil-linja bażi u ripetuta.

F' pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1, huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-għadd tal-plejtlits. Tnaqqis ħafif fl-għadd tal-plejtlits mingħajr assoċjazzjoni ma' fsada kienu osservati f' pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 li qalbu minn ERT għal miglustat.

Marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ

Il-benefiċċju ta' kura b' miglustat għall-manifestazzjonijiet newroloġiċi f' pazjenti li għandhom il-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ għandu jiġi iġġudat fuq bażi regolari, eż. kull 6 xhur; jekk għandhiex titkompla it-terapija għandu jiġi iġġudat mill-ġdid wara mill-inqas sena ta' kura b' miglustat.

F' xi pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ kkurati b' miglustat kien osservat tnaqqis ħafif fl-għadd ta' plejtlits mingħajr assoċjazzjoni ma' fsada. Fil-pazjenti inklużi fil-prova klinika, 40%-50% kellhom għadd ta' plejtlits taħt l-inqas limitu tan-normal fil-linja bażi. F' dawn il-pazjenti hija rrakkomandata sorveljanza tal-għadd tal-plejtlits.

Popolazzjoni pedjatrika

Tkabbir imnaqqas kien irrappurtat f' xi pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Niemann Pick ta' tip Ċ fil-fażi bikrija ta' kura b' miglustat fejn it-tnaqqis bikri fiż-żieda fil-piż jista' jkun akkumpanjat jew segwit minn tnaqqis fiż-żieda fit-tul. It-tkabbir għandu jiġi ssorveljat f' pazjenti pedjatriċi u adoloxxenti waqt kura b' miglustat; biex titkompla t-terapija il-bilanċ tal-benefiċċju u r-riskju għandu jerga' jiġi eżaminat fuq bażi individwali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f' kull kapsula iebes, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Tagħrif limitat jissuggerixxi li l-użu ta' miglustat flimkien ma' sostituzzjoni ta' enzimi b' imiglucerase f' pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-espożizzjoni għal miglustat (tnaqqis ta' madwar 22% fis- C_{max} u tnaqqis ta' madwar 14% fl-AUC kien osservat fi studju żgħir ta' gruppi paralleli). Dan l-istudju indika wkoll li miglustat m'għandux effett jew għandu effett limitat fuq il-farmakokinetiċi ta' imiglucerase.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' miglustat f' nisa tqal. Studji fuq l-annimali wrew tossiċità fl-omm u fl-embriju u l-fetu, inkluż tnaqqis fis-sopravivenza tal-embriju u tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali għall-bniedem. Miglustat jgħaddi mill-plaċenta u m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk miglustat jiġix immnxxi fil-ħalib tas-sider. Miglustat Gen.Orph m'għandux jittiehed waqt it-treddiġh.

Fertilità

Studji fuq il-far urew li miglustat jaffettwa b' mod negattiv il-parametri tal-isperma (motilità u morfologija) u b'hekk inaqqas il-fertilità (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni. Metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni għandhom jikkomplew waqt li pazjenti rġiel ikunu qed jieħdu Miglustat Gen.Orph u għat-3 xhur ta' wara li jitwaqqaf (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Miglustat f'it li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Sturdament kien irrapportat b'hala reazzjoni avversa komuni, u pazjenti li jbatu minn sturdament m'għandhomx isuqu jew jużaw magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati fi studji kliniċi b' miglustat kienu dijarea, gass fl-istonku, uġiġh addominali, telf ta' piż u roġħda (ara sezzjoni 4.4). L-aktar reazzjoni avversa komuni u serja rrappurtata b'kura ta' miglustat fi studji kliniċi kienet newropatija periferali (ara sezzjoni 4.4).

Fi 11-il studju kliniku dwar indikazzjonijiet differenti, 247 pazjent kienu kkurati b' miglustat b' dożata 50-200 mg tliet darbiet kuljum (t.i.d.) għal tul medju ta' 2.1 sena. Minn dawn il-pazjenti, 132 kellhom il-marda ta' Gaucher ta' tip 1, u 40 kellhom il-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ. Ir-reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu ħfief sa moderati fis-severità tagħhom u seħhew bi frekwenza simili fl-indikazzjonijiet u d-dożi eżaminati kollha.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Reazzjonijiet avversi minn studji kliniċi u rappurtar spontanju li seħhew f' > 1% tal-pazjenti, huma mnizzlin fit-tabella taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skond il-frekwenza (komuni ħafna: $\geq 1/10$, komuni: $\geq 1/100$ sa, < $1/10$, mhux komuni: $\geq 1/1,000$ sa < $1/100$, rari: $\geq 1/10,000$ sa < $1/1,000$, rari ħafna: < $1/10,000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Tabella 2. – Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Sistema tal-klassifika tal-organi fid	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Trombocitopenja
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fil-piż, tnaqqis fl-aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Depressjoni, nuqqas ta' rqaq, tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Treġhid
	Komuni	Newropatija periferali, atassja, amneżija, parasteżija, ipoestesija, uġiġh ta' ras sturdament
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea, gass, uġiġh addominali
	Komuni	Tqalligh, rimettar, nefha/skumdità addominali, stitikezza, dispepsja
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-	Komuni	Spazmi fil-muskoli, debbulizza fil-

<u>tessuti konnettivi</u>		muskoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Gheja, astenja, tertir u thossok ma tiflaħx
Investigazzjonijiet	Komuni	Studji ta' trasmissjoni tan-nervaturi mhux normali

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tnaqqis fil-piż kien irrappurtat f' 55% tal-pazjenti. L-ikbar prevalenza kienet osservata bejn 6 u 12-il xahar.

Miglustat kien studjat f' indikazzjonijiet fejn ċertu avvenimenti rrapportati bħala reazzjonijiet avversi, bħal sintomi/sinjali newroloġiċi u newropsikoloġiċi, disfunzjoni konokkittiva u trombocitopenja jista' jkunu kkawżati wkoll mill-marda li ġa hemm.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-ebda sintomi akuti ta' doża eċċessiva ma kienu identifikati. Matul l-istudji kliniċi, Miglustat ngħata f' doži sa 3000 mg/kuljum sa sitt xhur f' pazjenti li huma pożittivi għall-HIV. Avvenimenti avversi osservati kienu jinkludu granulocitopenja, sturdament u parasteżija. Lewkopenja u newtrogenja kienu osservati wkoll fi grupp simili ta' pazjenti li ngħataw doża ta' 800 mg/kuljum jew iktar.

Immaniġġar

F'każ ta' doża eċċessiva kura medika ġenerali hija rakkomandata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħra għall-passaġġ tal-ikel u għall-metaboliżmu, diversi prodotti tal-apparat alimentari u tal-metaboliżmu. Kodiċi ATC: A16AX06

Effikaċja klinika u sigurtà

Marda ta' Gaucher ta' Tip 1

Il-marda ta' Gaucher hi marda metabolika li tintiret li hi kkawżata min-nuqqas fil-kapaċità tal-ġisem biex ikisser il-glucosylceramide, li jirriżulta fil-ħżin ta' lysosomal ta' dan il-materjal u f'patoloġija mifruxa. Miglustat hu impeditur ta' glycosylceramide synthase, l-enzima responsabbli għall-ewwel pass tas-sintesi ta' ħafna mill-glykolipidi. *In vitro*, glucosylceramide synthase huwa inibit minn miglustat b'IC₅₀ ta' 20-37 µM. Barra dan, kienet intweriet azzjoni inibitorja fuq glycosylceramidase mhux lisożomali b'mod sperimentali *in vitro*. L-azzjoni ta' inibizzjoni fuq glucosylceramide synthase hi r-raġuni għat-terapija tat-tnaqqis tas-sottostrat (*substrate reduction therapy*) fil-marda ta' Gaucher.

Il-prova importanti ħafna dwar miglustat saret f'pazjenti li ma setgħux jew li ma ridux jiehdu l-ERT. Ir-raġunijiet li ma ntużatx l-ERT kienu jinkludu l-iskumdità tal-infużjoni minn ġol-vini u d-diffikultajiet tal-aċċess għall-vini. Tmienja u għoxrin pazjent li kellhom il-marda ta' Gaucher ta' tip 1 li kienet minn ħafifa sa moderata, kienu rreġistrati f'dan l-istudju mhux komparattiv li dam 12-il xahar, u 22 pazjent temmew l-istudju. Wara 12-il xahar, kien hemm tnaqqis medju fil-volum tal-organu tal-fwied ta' 12.1% u tnaqqis medju fil-volum tal-milsa ta' 19.0%. Żieda medja fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina ta' 0.26 g/dL u żieda medja fl-għadd tal-plejtlets ta' $8.29 \times 10^9/L$ kienu osservati. Tmintax-il pazjent imbagħad komplew jirċievu miglustat taht protokoll ta' kura estiz mhux tabilfors. Il-benefiċċju kliniku kien eżaminat wara 24 u 36 xahar fi 13-il pazjent. Wara 3 snin ta' kura kontinwa b' miglustat, kien hemm tnaqqis medju fil-volum tal-organu tal-fwied u tal-milsa ta' 17.5% u 29.6%, rispettivament. Kien hemm żieda medja ta' $22.2 \times 10^9/L$ fl-għadd tal-plejtlets u żieda medja ta' 0.95 g/dL fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina.

Sar studju ieħor fejn kemm l-individwi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema mediċina qed tintuża, ikkontrollat, li fih 36 pazjent li kienu rċievu kura bl-ERT għal mill-inqas sentejn, intgħażlu b' mod arbitrarju għal tliet gruppi ta' kura: grupp li kompli l-kura bl-użu ta' imiglucerase, grupp ieħor li ngħata imiglucerase flimkien ma' miglustat, u l-aħħar grupp li fih il-pazjenti qalbu l-kura għal miglustat. Dan l-istudju twettaq fuq perjodu ta' paragun randomised ta' 6 xhur segwit minn estensjoni ta' 18-il xahar fejn il-pazjenti kollha rċievu monoterapija ta' miglustat. Fl-ewwel 6 xhur f'pazjenti li qalbu għal miglustat, il-volumi tal-organi tal-fwied u tal-milsa u l-livelli ta' emoglobina ma nbidlux. F'xi pazjenti, kien hemm tnaqqis fl-għadd tal-plejtlets u żieda fl-attività tal-chitotriosidase li jindika li t-terapija b' miglustat tista' ma żżommx l-istess kontroll tal-attività tal-marda fil-pazjenti kollha. 29 pazjent komplew fil-perjodu ta' estensjoni. Meta mqabbel mar-riżultati wara 6 xhur, il-kontroll tal-marda baqa' ma nbidilx wara 18 u 24 xahar ta' monoterapija ta' miglustat (20 u 6 pazjent, rispettivament). L-ebda pazjent ma wera deterjorazzjoni rapida tal-marda ta' Gaucher tat-tip 1 wara bidla għall-monoterapija ta' miglustat.

F'dawn iż-żewġ studji ta' hawn fuq intużat doża totali ta' 300 mg ta' miglustat kuljum, maqsuma fi tliet doži. Fi studju ieħor b'terapija waħda, imwettaq fuq 18-il pazjent, ingħatat doża totali ta' 150 mg kuljum, u r-riżultati jindikaw tnaqqis fl-effikaċja meta mqabbla mad-doża ta' 300 mg.

Studju open-label, mhux komparattiv ta' sentejn kien jinvolvi 42 pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1, li kienu rċievu mill-inqas 3 snin ta' ERT u li ssodisfaw b' mod sħiħ il-kriterji ta' marda stabbli għal mill-inqas sentejn. Il-pazjenti inqalbu għal monoterapija b' miglustat 100 mg t.i.d. Il-volum tal-fwied (varjabbli primarju tal-effikaċja) ma nbidilx mil-linja bażi sat-tmien tal-kura. Sitt pazjenti waqqfu il-kura b' miglustat qabel iż-żmien minħabba l-possibbiltà li l-marda marret għall-aġħar, kif definit fl-istudju. Tlettax-il pazjent waqqfu l-kura minħabba avveniment avvers. Tnaqqis żgħir fil-medja tal-emoglobina [-0.95 g/dL (95% CI: $-1.38, -0.53$)] u l-għadd tal-plejtlets [$-44.1 \times 10^9/L$ (95% CI: $-57.6, -30.7$)] kienu osservati bejn il-linja bażi u t-tmien tal-istudju. Wieħed u għoxrin pazjent temmew 24 xahar ta' kura b' miglustat. Minn dawn, 18-il pazjent fil-linja bażi kienu fil-miri terapewtiċi stabbiliti għall-volum tal-fwied u tal-milsa, livelli ta' emoglobina, u għadd tal-plejtlets, u 16-il pazjent baqgħu f'dawn il-miri terapewtiċi kollha f'Xahar 24.

Manifestazzjonijiet fl-għadam tal-marda ta' Gaucher tat-tip 1 kienu evalwati fi 3 studji kliniċi open-label f'pazjenti kkurati b' miglustat 100 mg t.i.d. għal perjodu sa sentejn ($n = 72$). F'analizi miġbura ta' tagħrif mhux ikkontrollat, punteġġi Z tad-densità tal-minerali fl-għadam fl-ispina lombari u fl-għonq femorali żdiedu b' aktar minn 0.1 unità mil-linja bażi f'27 (57%) u 28 (65%) tal-pazjenti b'qisien longitudinali tad-densità tal-għadam. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta' kriżi tal-għadam, nekrozi avaskulari jew ksur waqt il-perjodu ta' kura.

Marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ

Il-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ hija disturb newrodegenerattiv rari ħafna, progressiv b' mod kostanti u eventwalment fatali, ikkaratterizzat minn traffikar indebolit tal-lipidi fiċ-ċelluli. Ilmanifestazzjonijiet newroloġiċi huma kkunsidrati sekondarji għall-akkumulazzjoni mhux normali ta' glycosphingolipids fiċ-ċelluli newronali u glijali.

Tagħrif li jsostni s-sigurtà u l-effikaċja ta' miglustat fil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ ġej minn studju kliniku open-label prospettiva u minn s'fharriġ retrospektiv. Il-istudju kliniku inkludiet 29 pazjent adult u minorenni f'perjodu kkontrollat ta' 12-il xahar, segwit minn estensjoni tat-terapija għal medja ta' tul totali ta' 3.9 snin u sa 5.6 snin. Barra dan, 12-il pazjent pedjatriku oħra ħadu sehem f'sottostudju mhux ikkontrollat għal medja ta' tul totali ta' 3.1 snin u sa 4.4 snin. Fost il-41 pazjent li ħadu sehem fil-prova 14-il pazjent kienu kkurati b'miglustat għal aktar minn 3 snin. Is-s'fharriġ kien jinkludi serje ta' każijiet ta' 66 pazjent ikkurati b'miglustat barra mill-istudju kliniku għal medja ta' tul ta' żmien ta' 1.5 snin. Iż-żewġ settijiet ta' tagħrif kienu jinkludu pazjenti pedjatriċi, adoloxxenti u adulti ta' età li varjat minn sena sa 43 sena. Id-doża tas-soltu ta' miglustat f'pazjenti adulti kienet 200 mg t.i.d., u kienet aġġustata kif meħtieġ skond l-erja tas-superfiċje tal-ġisem f'pazjenti pedjatriċi.

Globalment it-tagħrif wera li kura b'miglustat tista' tnaqqas il-progressjoni tas-sintomi newroloġiċi klinikament rilevanti f'pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ.

Il-benefiċċju ta' kura b'miglustat għall-manifestazzjonijiet newroloġiċi f'pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ għandu jiġi evalwat fuq bażi regolari, eż. kull 6 xhur; jekk għandhiex titkompli t-terapija għandu jiġi ivvalutat mill-ġdid wara mill-inqas sena ta' kura b'miglustat, (ara sezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi ta' miglustat kienu evalwati f'individwi b'saħħithom, fi grupp żgħir ta' pazjenti li kellhom il-marda ta' Gaucher ta' tip 1, il-marda ta' Fabry, pazjenti infetti bl-HIV, u f'adulti adoloxxenti u tfal bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ jew il-marda ta' Gaucher ta' tip 3.

Il-kinetika ta' miglustat tidher li hija lineari mad-doża u ma tiddependix miż-żmien. F'individwi b'saħħithom miglustat jiġi assorbit malajr. Il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu madwar sagħtejn wara li tittiehed id-doża. Il-bijodisponibilità assoluta ta' Zavesca mhijiex magħrufa. Meta Zavesca jittiehed mal-ikel, ir-rata tal-assorbiment tonqos (C_{max} naqset b'36% u t_{max} intlaħaq sagħtejn iktar tard min-normal), imma dan m'għandu l-ebda effett statistikament sinifikanti fuq l-ammont ta' assorbiment ta' miglustat (AUC naqset b'14%).

Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni ta' miglustat hu ta' 83 L. Miglustat ma jeħilx mal-proteini tal-plażma. Fil-biċċa l-kbira miglustat huwa eliminat permezz ta' eskrezzjoni renali, b'irkupru mill-awrina tal-sustanza attiva mhux mibdula li jammonta għal 70-80% tad-doża. Ir-rata ta' tneħħija apparenti mill-ħalq (*apparent oral clearance*) (CL/F) hi ta' 230 ± 39 mL/min. Il-medja tal-*half-life* hi ta' 6–7 sigħat.

Wara għoti ta' doża waħda ta' 100 mg ^{14}C -miglustat lill-voluntiera b'saħħithom, 83% tar-radjuattività kienet irkuprata fl-awrina u 12% fl-ippurgar. Bosta metaboliti kienu identifikati fl-awrina u fl-ippurgar. L-aktar metabolit abbondanti fl-awrina kien miglustat glucuronide li jammonta għal 5% tad-doża. Il-*half-life* terminali tar-radjuattività fil-plażma kienet 150 siegħa li tissuggerixxi l-preżenza ta' metabolit wieħed jew aktar b'*half-life* twila ħafna. Il-metabolit responsabbli għal dan għadu ma ġiex identifikat, iżda jista' jakkumula u jilħaq koncentrazzjonijiet li jaqbzu dawk ta' miglustat fi stat fiss.

Meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom, il-farmakokinetika ta' miglustat hija simili f'pazjenti adulti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 u pazjenti adulti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ.

Popolazzjoni pedjatrika

Tagħrif farmakokinetiku kien miksub minn pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Gaucher ta' tip 3 b'età minn 3 snin sa 15-il sena u minn pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ b'età minn 5 snin sa 16-il sena. Dożaġġ fit-tfal b'200 mg t.i.d. aġġustat għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem wassal għall-valuri ta' C_{max} u AUC_{τ} li kienu madwar darbtejn dawk miksuba wara 100 mg t.i.d. f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1, konsistenti mal-farmakokinetika lineari mad-doża ta' miglustat. Fi stat stabbli, il-koncentrazzjoni ta' miglustat fil-fluwidu ċerebrospinali ta' sitt pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 3 kienet 31.4–67.2% ta' dik fil-plażma.

Tagħrif limitat dwar pazjenti li jbatu bil-marda ta' Fabry u b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi wera li s-CL/F tonqos iktar ma tonqos il-funzjoni tal-kliewi. Waqt li n-numru ta' individwi b'indeboliment tal-kliewi minn hafif sa moderat kien żgħir hafna, t-tagħrif jindika tnaqqis fis-CL/F ta' madwar 40% u 60%, rispettivament, f'indeboliment tal-kliewi minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.2). Tagħrif dwar indeboliment sever tal-kliewi hu limitat għal żewġ pazjenti bir-rata ta' tneħħija tal-kreatinina ta' 18 – 29 mL/min, u dan ma jistax ikun estrapolat taħt din il-medda. Dan it-tagħrif jissuggerixxi tnaqqis fis-CL/F ta' mill-inqas 70% f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

Mill-medda ta' tagħrif disponibbli, ma kienu osservati l-ebda relazzjonijiet jew tendenzi sinifikanti bejn il-parametri farmakokinetiċi ta' miglustat u l-varjanti demografiċi (età, BMI, sess jew razza).

M'hemm l-ebda tagħrif farmakokinetiku disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew fl-anzjani (>70 sena).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-effetti prinċipali li deheru fl-ispeċi kollha kienu tnaqqis fil-piż tal-ġisem u dijarea u, bl-użu ta' dozi oġhla, ħsara tal-mukosa gastro-intestinali (tghawwir u ulċeri). Effetti oħrajn li deheru fl-annimali b'dozi li jirriżultaw f'livelli ta' espożizzjoni simili għal jew moderatament oġhla mil-livelli ta' espożizzjoni kliniċi kienu: bidliet fl-organi tal-limfojde fl-ispeċi kollha ttestjati, bidliet fit-transaminase, formazzjoni ta' spazji żgħar mimlijin bl-arja fit-tirojde u fil-frixa, katarretti, nefropatija u bidliet mijokardijaċi fil-firien. Dawn ir-riżultati kienu kkunsidrati li sehhew bħala konsegwenza tal - indeboliment.

L-ġhoti ta' miglustat lill-firien Sprague-Dawley maskili u femminili permezz ta' gavage orali għal sentejn f'livelli ta' doża ta' 30, 60 u 180 mg/kg/kuljum wassal għal żieda fl-inċidenza ta' iperplasja taċ-ċellola interstizjali testikolari (ċellola Leydig) u adenomi fil-firien maskili fil-livelli ta' dożaġġ kollha. L-espożizzjoni sistemika fid-doża l-aktar baxxa kienet inqas jew komparabbli għal dik osservata fil-bnedmin (ibbażat fuq l-AUC-∞) fid-doża rakkomandata għall-bnedmin. Ma ntlahaqx Livell tal-Ebda Effett Osservat (NOEL) u l-effett ma kienx dipendenti mid-doża. Ma kienx hemm żieda relatata mal-medicina fl-inċidenza ta' tumur f'firien maskili u femminili fl-ebda organu ieħor. Studji mekkanistiċi wrew mekkanizmu speċifiku għall-firien li huwa kkunsidrat bħala ta' rilevanza baxxa għal bnedmin.

L-ġhotja ta' miglustat lill-ġrieden CD1 maskili u femminili permezz ta' gavage orali f'livelli ta' doża ta' 210, 420 u 840/500 mg/kg/kuljum (tnaqqis fid-doża wara nofs sena) għal sentejn wasslet għal żieda fl-inċidenza ta' leżjonijiet infjammati u iperplastiki fil-musrana l-kbira fiż-żewġ sessi. Ibbażat fuq mg/kg/kuljum u kkoreġut għad-differenzi fit-tneħħija fl-ippurgar, id-dozi kkorrispondew għal 8, 16 u 33/19 darba l-oġhla doża rakkomandata għall-bniedem (200 mg t.i.d.). Kultant dehret karċinoma fil-musrana l-kbira bid-doži kollha b'żieda statistikament sinifikanti fil-grupp bid-doża l-ġholja. Rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin ma tistax tiġi eskluża. Ma kienx hemm żieda relatata mal-medicina fl-inċidenza ta' fit-tumuri fi kwalunkwe organu ieħor.

Miglustat ma wera l-ebda potenzjal għal effetti mutageniċi jew klastogeniċi fit-testijiet standard ta' ġenotossicità.

Studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti fil-firien juru degradazzjoni u atrofija tat-tubu seminiferu. Studji oħrajn urew bidliet fil-parametri tal-isperma (koncentrazzjoni, moviment u morfologija tal-isperma) li kienu konsistenti mat-tnaqqis fil-fertilità osservata. Dawn l-effetti sehhew b'livelli ta' doża aġġustati għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem simili għal dawk tal-pazjenti, imma wrew li kienu reversibbli. Miglustat naqqas i s-sopravivenza tal-embriju u tal-fetu fil-firien u fil-fniek. Ġew irrappurtati twelid li jiehu fit-tul, it-telf wara l-impjantazzjoni żdied, u żdiedet ukoll l-inċidenza ta' anomaliji vaskulari fil-fniek. Dawn l-effetti jistgħu jkunu parzjalment marbuta ma' tossicità tal-omm.

Fi studju li dam sejjer sena, kienu osservati bidliet fit-treddigh tal-firien nisa. Il-mekkanizmu ta' dan l-effett mhux maghruf.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Sodium starch glycolate (Tip A)
Povidone (K30)
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Gelatin
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja ta' Polyamide/aluminium/PVC/Aluminium li fih 7-il (doża unità perforata) jew 7 kapsula (mhux imtaqqbin).

Daqs tal-pakkett daqs ta' 84 kapsula iebsa f'folji mhux imtaqqbin.
Daqs tal-pakkett ta' 84x1 kapsula iebsa f'folji perforati ta' doża ta' unità waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 ta' Novembru, 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Settembru, 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Franza

Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Franza

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċerna.

B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata li b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-gestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq(MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-gestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Miglustat Gen.Orph 100 mg kapsuli ibsin

miglustat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' miglustat

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa
84 kapsula iebsa
84x1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL- LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Miġlustrat Gen.Orph

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (f'folji mhux imtaqqbin)

FOLJI (f'folji perforati ta' doża ta' unità wahda)

1. ISEM IL- PRODOTT MEDICINALI

Miglustat Gen.Orph 100 mg kapsuli ibsin

miglustat

2. ISEM TAD-DETENTURTAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gen.Orph (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Miglustat Gen.Orph 100 mg kapsuli ibsin miglustat

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Miglustat Gen.Orph u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Miglustat Gen.Orph
3. Kif tiehu Miglustat Gen.Orph
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Miglustat Gen.Orph
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Miglustat Gen.Orph u għaliex jintuża

Miglustat Gen.Orph fih is-sustanza attiva miglustat li tappartjeni għal grupp ta' mediċini li jaffettwaw il-metaboliżmu. Huwa wżat għall-kura ta' żewġ kundizzjonijiet:

- **Miglustat Gen.Orph huwa wżat għall-kura tal-marda ta' Gaucher ta' tip 1 hafifa sa moderata fl-adulti.**

Fil-marda ta' Gaucher ta' tip 1, sustanza msejha glucosylceramide ma titneħħiex minn ġismek. Hija tibda takkumula f'ċerti ċelluli tas-sistema immuni tal-ġisem. Dan jista' jirriżulta fit-tkabbir tal-fwied u tal-milsa, tibdil fid-demem u mard fl-għadam.

Il-kura normali għal marda ta' Gaucher ta' tip 1 hi t-terapija tat-tibdil tal-enzimi. Miglustat Gen.Orph jintuża biss meta pazjent ikun ikkunsidrat li mhuwiex adattat għal kura bit-terapija tat-tibdil tal-enzimi.

- **Miglustat Gen.Orph huwa wżat ukoll għall-kura ta' sintomi newroloġiċi progressivi fil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ fl-adulti u t-tfal.**

Jekk għandek il-marda Niemann-Pick ta' tip Ċ, xaħmijiet bħal glycosphingolipids jingabru fiċ-ċelluli ta' moħħok. Dan jista' jwassal għal disturbi fil-funzjoni newroloġika bħal moviment bil-mod tal-għajnejn, disturbi fil-bilanċ, biex tibla', u fil-memorja, u aċċessjonijiet.

Miglustat Gen.Orph jaħdem billi jinibixxi l-enzima msejha 'glucosylceramide synthase' li hija responsabbli għallevwel pass fis-sintesi tal-biċċa l-kbira tal-glycosphingolipids.

2. X'għandek tkun taf qabel tiehu Miglustat Gen.Orph

Tihux Miglustat Gen.Orph

- jekk inti allergiku għal miglustat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (iniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Miglustat Gen.Orph

- jekk int tbatu minn mard tal-kliewi
- jekk int tbatu minn mard tal-fwied

It-tabib tiegħek ser jagħmillek it-testijiet li ġejjin qabel u waqt il-kura b'Miglustat Gen.Orph:

- eżami biex jiċċekkja n-nervituri ta' dirgħajk u ta' riglejk
- kejl tal-livelli tal-vitamina B₁₂.
- sorveljanza tat-tkabbir jekk inti tifel/tifla bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ
- sorveljanza tal-ġhadd ta' plejtlits fid-demm

Ir-raġunijiet għal dawn it-testijiet hu li xi pazjenti kellhom tnefnim jew tmewwit f'idejhom u f'saqajhom, jew tnaqqis fil-piż tal-ġisem, meta kienu qed jieħdu Miglustat Gen.Orph. Dawn it-testijiet ser jgħinu lit-tabib jiddeċiedi jekk dawn l-effetti humiex ġejjin mill-marda tiegħek jew minn kundizzjonijiet eżistenti oħra, jew minhabba effetti sekondarji ta' Miglustat Gen.Orph (ara sezzjoni 4 għal iktar dettalji).

Jekk għandek dijarea, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tbiddel id-dieta tiegħek biex tnaqqas it-tehid ta' lactose u karboidrati bħal sucrose (zokkor tal-kannamieli), jew biex ma tiehux Miglustat Gen.Orph flimkien mal-ikel, jew biex tnaqqas temporanjament id-doża tiegħek. F'ċertu każijiet it-tabib jista' jippreskrivilek mediċini kontra d-dijarea bħal loperamide. Jekk id-dijarea tiegħek ma tirispondix għal dawn il-miżuri, jew jekk għandek xi problemi addominali oħra, kellek lit-tabib tiegħek. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi biex jagħmel xi investigazzjonijiet oħra.

Il-pazjenti rġiel għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni affidabbli waqt il-kura b'Miglustat Gen.Orph, u għal 3 xhur wara li titwaqqaf il-kura.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti (b'età inqas minn 18-il sena) bil-marda ta' Gaucher tat-tip 1 minhabba li mhux magħruf jekk dan jaħdimx f'din il-marda.

Mediċini oħra u Miglustat Gen.Orph

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu mediċini li fihom imiglucerase, li kultant jintużaw fl-istess hin ta' Miglustat Gen.Orph. Dawn jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' Miglustat Gen.Orph fil-ġisem tiegħek.

Tqala, treddigh u fertilità

M'għandekx tieħu Miglustat Gen.Orph jekk inti tqila jew jekk qed taħseb biex toħroġ tqila. It-tabib tiegħek jista' jagħtik aktar informazzjoni. Għandek tuża metodu ta' kontraċezzjoni effettiv waqt li tieħu Miglustat Gen.Orph. Treddax waqt li qed tieħu Miglustat Gen.Orph.

Il-pazjenti rġiel għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni affidabbli waqt il-kura b'Miglustat Gen.Orph, u għal 3 xhur wara li titwaqqaf il-kura.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parit tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Miglustat Gen.Orph jista' jikkawża sturdament. M'għandekx issuq, tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni jekk thossok sturdut.

Miglutat Gen.orph fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Miglustat Gen.Orph

Dejjem għandek tiegħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- **Għall -marda ta' Gaucher ta' tip 1:** Għall-adulti, id-doża tas-soltu hija kapsula (100 mg) tliet darbiet kuljum (filgħodu, wara nofsinhar u filgħaxija). Dan ifisser massimu ta' tliet kapsuli kuljum (300 mg).
- **Għall-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ:** Għall-adulti u adoloxxenti ('l fuq minn 12-il sena), id-doża tas-soltu hija żewġ kapsuli (200 mg) tliet darbiet kuljum (filgħodu, wara nofsinhar u filgħaxija). Dan ifisser massimu ta' sitt kapsuli kuljum (600 mg).

Għal tfal b'età **inqas minn 12-il sena**, it-tabib tiegħek ser jagħgusta d-doża tiegħek għall-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ.

Jekk inti għandek problema bil-kliewi tiegħek tista' tirċievi doża tal-bidu aktar baxxa. It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek, eż., għal kapsula waħda (100 mg) darba jew darbtejn kuljum, jekk inti ssofri minn dijarea meta tiegħu Miglustat Gen.Orph (ara sezzjoni 4). It-tabib tiegħek ser jgħidlek kemm ser iddum il-kura tiegħek.

Miglustat Gen.Orph jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel. Għandek tibra' l-kapsula shiha ma' tazza ilma.

Jekk tiegħu Miglustat Gen.Orph aktar milli suppost

Jekk tiegħu aktar kapsuli milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament. Miglustat intuża fi studji kliniċi b'doži sa 3000 mg: dan wassal għal tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demem u effetti sekondarji oħra li kienu bħal dawk deskritti f'sezzjoni 4.

Jekk tinsa tiegħu Miglustat Gen.Orph

Hu l-kapsula li jmiss fil-ħin li suppost. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tieqaf tiegħu Miglustat Gen.Orph

Tieqafx tiegħu Miglustat Gen.Orph mingħajr ma tgħid lit-tabib tiegħek. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-aktar effetti sekondarji serji:

Xi pazjenti kellhom tingiż jew tneħħim fl-idejn u s-saqajn (osservati b'mod komuni). Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' newropatija periferali, minhabba effetti sekondarji ta' Miglustat Gen.Orph jew jistgħu jkunu dovuti għall-kondizzjonijiet eżistenti. It-tabib tiegħek se jagħmel xi testijiet qabel u waqt kura b'Miglustat Gen.Orph sabiex jivvaluta dan (ara sezzjoni 2).

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti, jekk jogħġbok irrikorri għal parir mediku mit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr.

Jekk ikollok ftit tar-roġħda, generalment tregħid tal-idejn, irrikorri għal parir mediku mit-tabib tiegħek mill-iktar fis possibbli. Ħafna drabi r-roġħda tgħaddi mingħajr il-bżonn li titwaqqaf il-kura. Xi drabi jista' jkun hemm il-bżonn li t-tabib tiegħek inaqqaslek id-doża jew iwaqqaflek il-kura b'Miglustat Gen.Orph biex tieqaf ir-roġħda.

Effetti komuni hafna (jistgħu jaffettwa 1 minn kull 10 persuni)

L-aktar effetti sekondarji komuni huma dijarea, gass, ugiġh addominali (fl-istonku), tnaqqis fil-piż u tnaqqis fl-aptit.

Jekk titef xi piż meta tibda l-kura b' Miglustat Gen.Orph, tinkwetax. Ħafna drabi il-persuni jieqfu jtilfu l-piż hekk kif il-kura tibqa għaddejja.

Effetti komuni (jistgħu jaffettwa sa 1 minn kull 10 persuni)

Effetti sekondarji komuni tal-kura jinkludu ugiġh ta' ras, sturdament, parasteżija (tnemmin jew tirziġh), koordinazzjoni mhux normali, ipoestesija (sensazzjoni tal-mess imnaqqs), dispepsja (ħruq ta' stonku), tqalligh (thossok imdardar), stitikezza u rimettar, nefha jew skomdu fl-addome (stonku) u tromboċitopenja (livelli mnaqqs ta' plejtlits tad-demmm). Sintomi newroloġiċi u tromboċitopenja jistgħu jkunu kkawżati mill-marda li ġa hemm.

Effetti sekondarji possibbli oħrajn huma spażmi jew dgħjufija fil-muskoli, għeja, sirdat u thossok ma tiflaħx, depressjoni, diffikultà biex torqod, tinsa u tnaqqis fil-libido.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti jkollhom wiehed jew aktar minn dawn l-effetti sekondarji ġeneralment fil-bidu tal-kura jew xi kultant matul il-kors tal-kura. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet huma ħfief u jgħaddu pjuttost malajr. Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji johlqu problemi, ikkonsulta lit-tabib tiegħek. Hu jew hi tista' tnaqqas id-doża ta' Miglustat Gen.Orph jew jirrakkomandawlek mediċini oħra biex jgħinu fil-kontroll tal-effetti sekondarji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib jew, lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Miglustat Gen.Orph

Żomm din il-mediċina fejn ma' tidhirx u ma' tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Miglustat Gen.Orph

- Is-sustanza attiva hi miglustat 100 mg.

- **Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:**
 - sodium starch glycollate (tip A),
 - povidone (K30),
 - magnesium stearate/ġelatina,
 - titanium dioxide (E171)

Ara sezzjoni 2 'Miglustat Gen.Orph fih sodium'.

Kif jidher Miglustat Gen.Orph u l-kontenut tal-pakkett

Miglustat Gen.Orph kapsuli ibsin ta' 100 mg huma għatu u korp opak abjad, kapsuli ta' ġelatina iebsa ta' daqs 4 ta' tul 14 mm.

Pakketti ta' 84 kapsula iebsa f'folji mhux perforati u 84x1 kapsula iebsa f'folji perforati ta' doża ta' unità waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifatturi

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Franza
jew
Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad--Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Norge

Gen.Orph

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gen.Orph
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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u l-kura.