

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Miglustat Gen.Orph 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg miglustatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 4 i długości około 14 mm, z białym, nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Miglustat Gen.Orph jest wskazany do stosowania doustnego w leczeniu łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych. Produkt Miglustat Gen.Orph może być stosowany wyłącznie w leczeniu pacjentów, u których nie może być prowadzona enzymatyczna terapia zastępcza (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt Miglustat Gen.Orph jest wskazany do stosowania w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu choroby Gauchera lub choroby Niemann-Picka typu C.

Dawkowanie

Dawka w chorobie Gauchera typu I

Dorośli

Zalecana dawka początkowa w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Gauchera typu I wynosi 100 mg trzy razy na dobę.

U niektórych pacjentów, z powodu biegunki, konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki do 100 mg raz lub dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności miglustatu u dzieci i młodzieży z chorobą Gauchera typu I w wieku od 0 do 17 lat. Brak dostępnych danych.

Dawka w chorobie Niemann-Picka typu C

Dorośli

Zalecana dawka w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Niemann-Picka typu C wynosi 200 mg

trzy razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka w leczeniu młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) z chorobą Niemann-Picka typu C wynosi 200 mg trzy razy na dobę.

Dawkowanie u pacjentów w wieku poniżej 12 lat należy ustalić w zależności od powierzchni ciała, jak przedstawiono poniżej:

Tabela 1. – Dzieci i młodzież

Powierzchnia ciała (m ²)	Zalecana dawka
> 1.25	200 mg trzy razy na dobę
> 0.88 – 1.25	200 mg dwa razy na dobę
> 0.73 – 0.88	100 mg trzy razy na dobę
> 0.47 – 0.73	100 mg dwa razy na dobę
≤ 0.47	100 mg raz na dobę

U niektórych pacjentów, konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki z powodu biegunki.

Skuteczność leczenia miglustatem należy regularnie oceniać u każdego pacjenta (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie związane ze stosowaniem miglustatu u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C w wieku poniżej 4 lat jest ograniczone.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma doświadczenia w stosowaniu miglustatu u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Dane farmakokinetyczne wskazują na zwiększoną ogólnoustrojową ekspozycję na miglustat u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. U pacjentów, u których klirens kreatyniny w przeliczeniu na powierzchnię ciała wynosi 50–70 ml/min/1,73 m² pc., leczenie rozpoczyna się od podania dawki 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz 200 mg dwa razy na dobę (u pacjentów w wieku poniżej 12 lat w przeliczeniu na powierzchnię ciała) u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C.

U pacjentów, u których klirens kreatyniny w przeliczeniu na powierzchnię ciała wynosi 30–50 ml/min/1,73 m² pc., leczenie rozpoczyna się od podania dawki 100 mg raz na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz dawki 100 mg dwa razy na dobę (u pacjentów w wieku poniżej 12 lat w przeliczeniu na powierzchnię ciała) u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m² pc.), (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oceny miglustatu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Miglustatu można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Drżenie

U około 37% pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 oraz 58% pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C, uczestniczących w badaniach klinicznych zanotowano drżenie w trakcie leczenia. Tego rodzaju drżenie w przypadku choroby Gauchera typu I opisano jako nadmierne drżenie fizjologiczne rąk. Drżenie zazwyczaj rozpoczynało się w pierwszym miesiącu leczenia i w wielu przypadkach ustępowało po 1 do 3 miesiącach leczenia. Zmniejszenie dawki może złagodzić drżenie zwykle w ciągu kilku dni, lecz czasami konieczne może być przerwanie leczenia.

Zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego

Zdarzenia związane z przewodem pokarmowym, głównie biegunkę, obserwowano u ponad 80% pacjentów na początku leczenia lub okresowo w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8). Etiologia biegunki jest najprawdopodobniej związana z jelitowym hamowaniem aktywności jelitowych disacharydaz, takich jak sacharaza-izomaltaza w obrębie przewodu pokarmowego, prowadząc do zmniejszenia wchłaniania disacharydów z pokarmu. Z praktyki klinicznej wynika, że wywołane przez miglustat działania dotyczące układu pokarmowego ustępowały po indywidualnej zmianie diety (np. zmniejszeniu spożycia sacharozy, laktozy i innych węglowodanów), zażywaniu miglustatu pomiędzy posiłkami i (lub) po podaniu leków przeciwbiegunkowych, np. loperamidu. U niektórych pacjentów konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki. U pacjentów z przewlekłą biegunką lub innego rodzaju uporczywymi objawami ze strony przewodu pokarmowego, u których opisane postępowanie nie przyniosło poprawy, należy przeprowadzić diagnostykę zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. Nie prowadzono badań miglustatu u pacjentów, u których w przeszłości występowała ciężka choroba przewodu pokarmowego, w tym choroba zapalna jelita grubego.

Wpływ na spermatogenezę

Podczas stosowania produktu leczniczego miglustatu przez mężczyzn oraz przez 3 miesiące po jego odstawieniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego miglustatu i stosować skuteczne metody antykoncepcyjne przez następne 3 miesiące przed podjęciem próby zapłodnienia (patrz punkty 4.6 i 5.3). Badania na szczurach wykazały, że miglustat wywiera szkodliwy wpływ na spermatogenezę i parametry nasienia oraz zmniejsza płodność (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Szczególne populacje pacjentów

Z powodu ograniczonego doświadczenia miglustat należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Istnieje ścisła zależność między czynnością nerek, a klirensiem miglustatu. Ekspozycja na miglustat znacznie zwiększa się u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Niewystarczające obecnie doświadczenie kliniczne nie pozwala na określenie zalecanego dawkowania dla tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania miglustatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m² pc.).

Choroba Gauchera typu I

Mimo że nie przeprowadzono żadnych bezpośrednich porównań z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) w terapii nieleczonych wcześniej pacjentów z chorobą Gauchera typu I, nie ma dowodu na przewagę tak skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania miglustatu nad enzymatyczną terapią zastępczą. Enzymatyczna terapia zastępcza to standardowy sposób opieki nad pacjentami, którzy wymagają leczenia w chorobie Gauchera typu I (patrz punkt 5.1). Nie przeprowadzono konkretnych badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania miglustatu u pacjentów z ciężką postacią choroby Gauchera.

Zaleca się regularne monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ w związku z często występującym niedoborem witaminy B₁₂ u pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

Zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej u pacjentów leczonych miglustatem z równocześnie występującymi stanami, takimi jak niedobór witaminy B₁₂ i monoklonalna gammopatia lub bez takich stanów. Neuropatia obwodowa wydaje się występować częściej u pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 w porównaniu do populacji ogólnej. U wszystkich pacjentów należy wykonać ocenę neurologiczną przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia.

U pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi. U pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, u których zmieniono ETZ na leczenie miglustatem, zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi niezwiązane z występowaniem krwawień.

Choroba Niemann-Picka typu C

Skuteczność leczenia objawów neurologicznych miglustatem u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C powinna być badana regularnie, np. co 6 miesięcy; kontynuacja leczenia powinna być ponownie zatwierdzona po upływie co najmniej 1 roku leczenia miglustatem.

U niektórych pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C leczonych miglustatem zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi, niezwiązane z występowaniem krwawień. Liczba płytek krwi u 40-50% pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym była mniejsza na początku badania niż dolna granica normy. U takich pacjentów zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi.

Dzieci i młodzież

U niektórych dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C we wczesnej fazie leczenia miglustatem zaobserwowano mniejsze tempo wzrostu, które może towarzyszyć lub następować po zmniejszonym przyroście masy ciała. Należy monitorować wzrost dzieci i młodzieży leczonych miglustatem. W przypadku kontynuowania leczenia należy ponownie poddać indywidualnej ocenie stosunek korzyści do ryzyka.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ograniczone dane sugerują, że jednoczesne podawanie miglustatu i imiglucerazy w ramach enzymatycznej terapii zastępczej pacjentom z chorobą Gauchera typu I może powodować zmniejszoną ekspozycję na miglustat (w czasie badania w małych grupach równoległych zaobserwowano zmniejszenie wartości C_{max} o około 22% i wartości AUC o około 14%). To badanie wskazało również, że miglustat nie wywiera żadnego wpływu lub wywiera ograniczony wpływ na farmakokinetykę imiglucerazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania miglustatu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na matkę oraz zarodek i płód, w tym zmniejszoną przeżywalność zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Miglustat przenika przez barierę łożyskową i nie należy go stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy miglustat przenika do mleka kobiecego. Produktu Miglustat Gen.Orph nie należy przyjmować w czasie karmienia piersią.

Płodność

Badania na szczurach wykazały niekorzystne działania miglustatu na parametry nasienia (ruchliwość i morfologię) prowadzące do zmniejszenia płodności (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować środki antykoncepcyjne. Podczas stosowania produktu leczniczego miglustatu przez mężczyzn oraz przez 3 miesiące po jego odstawieniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne (patrz punkty 4.4 i 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Miglustat wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Często obserwowanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy i pacjenci, u których występują zawroty głowy, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych miglustatu były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała i drżenie (patrz punkt 4.4). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym podczas leczenia miglustatem w badaniach klinicznych była neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.4).

W 11 badaniach klinicznych w różnych wskazaniach 247 pacjentów było leczonych miglustatem w dawkach 50–200 mg trzy razy na dobę, średnio przez okres 2,1 roku. Spośród tych pacjentów 132 miało chorobę Gauchera typu I, natomiast 40 chorobę Niemann-Picka typu C. Działania niepożądane na ogół były nasilone w stopniu łagodnym do umiarkowanego i występowały z podobną częstością w poszczególnych wskazaniach i badanych dawkach.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, występujące u > 1% pacjentów, są wymienione w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania (bardzo często: $\geq 1/10$, często: $\geq 1/100$, < 1/10, niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do < 1/100, rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do < 1/1 000, bardzo rzadko: < 1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. – Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Często	depresja, bezsenność, osłabienie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	drżenie
	Często	neuropatia obwodowa, ataksja, zanik pamięci, parestezje, niedoczulica, ból

		głowy, zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha
	Często	nudności, wymioty, wzdęcia brzucha/dyskomfort, zaparcie, niestrawność
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	skurcze mięśni, osłabienie mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	zmęczenie, astenia, dreszcze i złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często	nieprawidłowe wyniki badań przewodzenia nerwowego

Opis wybranych działań niepożądanych

U 55% pacjentów zgłaszano zmniejszenie masy ciała. Najczęściej było ono obserwowane między 6. i 12. miesiącem.

Miglustat badano we wskazaniach, w których niektóre zdarzenia zgłaszane jako działania niepożądane, takie jak neurologiczne i neuropsychologiczne objawy przedmiotowe/podmiotowe, zaburzenia czynności poznawczych i małopłytkowość, mogą być również spowodowane chorobą podstawową.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem [krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie zidentyfikowano ostrych objawów przedawkowania. W czasie badań klinicznych miglustat podawano w dawkach do 3000 mg/dobę przez okres do sześciu miesięcy pacjentom zakażonym wirusem HIV. Zaobserwowane działania niepożądane to: granulocytopenia, zawroty głowy oraz parestezja. Leukopenię i neutropenię zaobserwowano także w podobnej grupie pacjentów, którym podawano dawkę 800 mg na dobę lub większą.

Leczenie

W razie przedawkowania zaleca się ogólną opiekę medyczną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty lecznicze wpływające na układ pokarmowy i metabolizm, różne produkty lecznicze wpływające na układ pokarmowy i metabolizm. Kod ATC: A16AX06

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Choroba Gauchera typu I

Choroba Gauchera jest wrodzonym zaburzeniem metabolicznym, spowodowanym przez niemożność rozkładu glikozyloceramidu, co powoduje jego odkładanie się w lizosomach i wielonarządowe zmiany chorobowe. Miglustat jest inhibitorem syntazy glikozyloceramidu, enzymu odpowiedzialnego za pierwszy etap syntezy większości glikolipidów. *In vitro* syntaza glikozyloceramidu jest hamowana przez miglustat z IC_{50} wynoszącym 20-37 μ M. Dodatkowo zostało wykazane eksperymentalnie *in vitro* działanie hamujące Nielizosomalną glikozyloceramidazę. Działanie hamujące syntazę glikozyloceramidu jest podstawą terapii polegającej na redukcji substratów w chorobie Gauchera.

Kluczowe badanie miglustatu przeprowadzono u pacjentów, którzy nie byli w stanie lub poddawali się niechętnie enzymatycznej terapii zastępczej. Powodem niepoddania się enzymatycznej terapii zastępczej było obciążenie wlewami dożylnymi oraz trudności z dostępem do żył. W tym 12-miesięcznym, nieporównawczym badaniu wzięło udział dwudziestu ośmiu pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą Gauchera typu I; badanie ukończyło 22 pacjentów. W 12. miesiącu zaobserwowano średnie zmniejszenie objętości wątroby o 12,1% oraz średnie zmniejszenie objętości śledziony o 19,0%. Zaobserwowano średnie zwiększenie stężenia hemoglobiny o 0,26 g/dl i średnie zwiększenie liczby płytek krwi o $8,29 \times 10^9/l$. Następnie osiemnastu pacjentów nadal przyjmowało miglustat zgodnie z protokołem przewidzianym dla opcjonalnego rozszerzenia badania. Oceny korzyści klinicznych sporządzono w 24. i 36. miesiącu u 13 pacjentów. Po 3 latach nieprzerwanego leczenia miglustatem średnie zmniejszenie objętości wątroby i śledziony wynosiło odpowiednio 17,5% oraz 29,6%. Zaobserwowano średnie zwiększenie liczby płytek krwi o $22,2 \times 10^9/l$ oraz średnie zwiększenie stężenia hemoglobiny o 0,95 g/dl.

W drugim otwartym badaniu z grupą kontrolną 36 pacjentów, których poddawano trwającemu minimum 2 lata leczeniu za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej, przydzielono losowo do trzech grup leczenia: kontynuacja za pomocą imiglicerazy, imigliceraza w skojarzeniu z miglustatem lub zmiana na miglustat. To badanie przeprowadzano w randomizowanym 6-miesięcznym okresie porównawczym, po którym nastąpiło 18-miesięczne rozszerzenie badania, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali miglustat w monoterapii. W trakcie pierwszych 6 miesięcy u pacjentów, którzy przeszli na miglustat, objętość wątroby i śledziony oraz stężenia hemoglobiny pozostały bez zmian. U niektórych pacjentów zaobserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi oraz zwiększenie aktywności chitotriozydazy, co wskazuje, że monoterapia miglustatem może nie zapewniać utrzymania takiej samej kontroli aktywności choroby u wszystkich pacjentów. W badaniu rozszerzonym udział kontynuowało 29 pacjentów. W porównaniu z danymi zgromadzonymi po 6 miesiącach kontrola choroby pozostała bez zmian po 18 i 24 miesiącach monoterapii miglustatem (odpowiednio 20 i 6 pacjentów). U żadnego pacjenta nie nastąpiło gwałtowne pogorszenie się choroby Gauchera typu I po zmianie na monoterapię miglustatem.

W dwóch wymienionych wyżej badaniach zastosowano całkowitą dawkę dobową 300 mg miglustatu, podawaną w trzech dawkach podzielonych. U 18 pacjentów zastosowano dodatkową monoterapię z całkowitą dawką dobową 150 mg, której wyniki wskazują na zmniejszoną skuteczność w porównaniu do całkowitej dawki dobowej 300 mg.

Do otwartego, nieporównawczego, trwającego 2 lata badania włączono 42 pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy przez minimum 3 lata byli leczeni ETZ i spełniali kryteria stabilnej choroby przez co najmniej 2 lata. U pacjentów zmieniono leczenie na monoterapię miglustatem w dawce 100 mg trzy razy na dobę. Objętość wątroby (podstawowa zmienna skuteczności) pozostawała niezmienną od pomiaru początkowego do zakończenia leczenia. U sześciu pacjentów przerwano leczenie miglustatem przed terminem w związku z potencjalnym nasileniem choroby, jak określono w badaniu. Trzynastu pacjentów przerwało leczenie w związku z działaniem niepożądanym. Niewielkie zmniejszenie średniej wartości hemoglobiny [$-0,95$ g/dl (95% CI: $-1,38, -0,53$)] i liczby płytek [$-44,1 \times 10^9/l$ (95% CI: $-57,6, -30,7$)] obserwowano pomiędzy pomiarem początkowym, a zakończeniem badania. Dwudziestu jeden pacjentów ukończyło 24 miesiące leczenia miglustatem. 18 z nich w pomiarze początkowym mieściło się w ustalonych celach terapeutycznych objętości wątroby i śledziony, stężenia hemoglobiny i liczby płytek, a 16 pacjentów pozostawało w zakresie tych celów terapeutycznych po 24 miesiącach.

Objawy dotyczące kości w chorobie Gauchera typu I oceniono w 3 otwartych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych miglustatem w dawce 100 mg 3 razy na dobę przez okres do 2 lat (n = 72). W połączonej analizie niepoddanych kontroli danych wyniki Z-score gęstości mineralnej kości dla kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej zwiększyły się o ponad 0,1 jednostki w porównaniu z wartością początkową u 27 (57%) i 28 (65%) pacjentów, u których prowadzono przez dłuższy czas pomiary gęstości mineralnej kości. W okresie leczenia nie wystąpiły kryzy kostne, martwica wywołana brakiem unaczynienia ani złamania.

Choroba Niemann-Picka typu C

Choroba Niemann-Picka typu C jest bardzo rzadką, w każdym przypadku postępującą i ostatecznie prowadzącą do śmierci chorobą neurodegeneracyjną spowodowaną zaburzeniem wewnątrzkomórkowego transportu lipidów. Objawy neurologiczne uważa się za wtórne w stosunku do nieprawidłowego gromadzenia glikosfingolipidów w komórkach nerwowych i glejowych.

Dane potwierdzające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu miglustat w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C pochodzą z prospektywnego, otwartego badania klinicznego oraz badania retrospektywnego. Badanie kliniczne obejmowało 29 pacjentów dorosłych i małoletnich w ciągu kontrolowanego okresu 12 miesięcy, a następnie leczenia przedłużonego o średniej długości całkowitej wynoszącej od 3,9 roku i do 5,6 roku. Ponadto do niekontrolowanego badania trwającego średnio od 3,1 roku i do 4,4 roku włączono podgrupę 12 dzieci. Spośród 41 pacjentów zakwalifikowanych do badania 14 pacjentów leczono miglustatem przez okres dłuższy niż 3 lata. Badanie objęło 66 pacjentów leczonych miglustatem poza badaniem klinicznym przez średni okres 1,5 roku. Oba zestawy danych dotyczyły dzieci, młodzieży i pacjentów dorosłych w przedziale wiekowym od 1 roku do 43 lat. Zwykle stosowana dawka miglustatu u pacjentów dorosłych wynosiła 200 mg trzy razy na dobę i była przeliczana na powierzchnię ciała w przypadku dzieci.

Zgromadzone dane wykazały, że leczenie miglustatem może zmniejszyć postęp klinicznie istotnych objawów neurologicznych u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C.

Skuteczność leczenia objawów neurologicznych miglustatem u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C należy regularnie poddawać ocenie, np. co 6 miesięcy; kontynuacja leczenia powinna zostać ponownie zatwierdzona po co najmniej 1 roku leczenia miglustatem (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne miglustatu poddano ocenie u zdrowych pacjentów, w małej grupie pacjentów z chorobą Gauchera typu I, chorobą Fabry'ego, pacjentów zakażonych wirusem HIV oraz pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C lub chorobą Gauchera typu III.

Kinetyka miglustatu wydaje się być zależna liniowo od dawki i niezależna od czasu. Miglustat jest szybko wchłaniany u zdrowych pacjentów. Maksymalne stężenie w osoczu występuje około 2 godziny po zażyciu dawki. Nie określano bezwzględnej dostępności biologicznej. Jednoczesne podawanie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania (C_{max} zmniejszyło się o 36%, a t_{max} wydłużył się o 2 godziny), lecz nie ma statystycznie istotnego wpływu na stopień wchłaniania miglustatu (wartość AUC zmniejszyła się o 14%).

Pozorna objętość dystrybucji miglustatu wynosi 83 l. Miglustat nie wiąże się z białkami osocza. Miglustat jest wydalany głównie przez nerki, przy czym odzysk niezmienionej substancji czynnej w moczu stanowi 70-80% dawki. Pozorny klirens (CL/F) po doustnym podaniu wynosi 230 ± 39 ml/min. Średni okres półtrwania wynosi 6-7 godzin.

Po podaniu jednej dawki 100 mg ^{14}C -miglustatu zdrowym ochotnikom 83% radioaktywności zostało wydalone z moczem i 12% z kałem. W moczu i kale zidentyfikowano kilka metabolitów. Najwięcej w moczu było glukuronidu miglustatu - 5% dawki. Końcowy okres półtrwania znacznika radioaktywnego w osoczu wynosił 150 godzin, co sugeruje obecność jednego lub więcej metabolitów

o bardzo długim okresie półtrwania. Nie zidentyfikowano tego metabolitu, lecz stwierdzono, że może być gromadzony i osiągać stężenia przekraczające stężenie miglustatu w stanie stacjonarym.

Dane farmakokinetyczne miglustatu są podobne u pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C w porównaniu do zdrowych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne uzyskano u dzieci i młodzieży w wieku 3–15 lat z chorobą Gauchera typu III oraz od pacjentów w wieku 5–16 lat z chorobą Niemann-Picka typu C. Dawka 200 mg trzy razy na dobę u dzieci, po przeliczeniu na powierzchnię ciała, skutkowała wartościami C_{max} i AUC_{τ} około dwukrotnie większymi niż w przypadku dawki 100 mg trzy razy na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I, co jest zgodne z liniową farmakokinetyką dawki miglustatu. W stanie stacjonarym stężenie miglustatu w płynie mózgowo-rdzeniowym u sześciorga pacjentów z chorobą Gauchera typu III wynosiło 31,4–67,2% stężenia w osoczu.

Ograniczone dane u pacjentów z chorobą Fabry’ego i zaburzeniami czynności nerek wskazują, że CL/F zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem czynności nerek. Chociaż liczba badanych pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek była bardzo mała, dane sugerują przybliżone zmniejszenie CL/F odpowiednio o 40% i 60%, w przypadku łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2). Dane dotyczące ciężkich zaburzeń czynności nerek są ograniczone do dwóch pacjentów z klirensiem kreatyniny w zakresie 18–29 ml/min i nie można zastosować ekstrapolacji poniżej tego zakresu. Dane te sugerują zmniejszenie CL/F o co najmniej 70% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Poza zakresem dostępnych danych nie zanotowano znaczących zależności ani tendencji między parametrami farmakokinetycznymi miglustatu a zmiennymi demograficznymi (wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, płcią czy rasą).

Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, oraz u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 70 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Głównymi działaniami niepożądanymi wspólnymi dla wszystkich gatunków były: zmniejszenie masy ciała i biegunka, a w większych dawkach, uszkodzenie błony śluzowej żołądka i jelit (nadżerki i owrzodzenie). Dalszymi działaniami obserwowanymi u zwierząt, po dawkach powodujących narażenie podobne lub umiarkowanie większe niż narażenie po zastosowaniu dawek klinicznych, były: zmiany w narządach limfatycznych u wszystkich badanych gatunków, zmiany aktywności aminotransferaz, wakuolizacja tarczycy i trzustki, zaćma, nefropatia i zmiany w mięśniu sercowym u szczurów. Te zmiany potraktowano jako wtórne w stosunku do osłabienia.

Po zastosowaniu miglustatu wprowadzanego do żołądka przez zgłębnik u samców i samic szczurów szczepu Sprague-Dawley przez okres 2 lat w dawkach 30, 60 i 180 mg/kg mc./dobę stwierdzono zwiększenie częstości występowania hiperplazji komórek śródmiąższowych jądra (komórek Leydiga) oraz gruczolaków u samców szczura. Ten efekt obserwowano we wszystkich grupach dawkowania. Na podstawie wartości $AUC_{0-\infty}$ ustalono, że ekspozycja układowa po podaniu najmniejszej dawki była mniejsza lub porównywalna do ekspozycji u ludzi otrzymujących zalecaną dawkę. Nie ustalono dawki, po której nie występuje działanie szkodliwe (ang. *No Observed Effect Level*, NOEL). Działanie to nie było zależne od dawki. Nie stwierdzono związanego z leczeniem zwiększenia częstości występowania nowotworów innych narządów u samców i samic szczurów. Badania mechanistyczne wykazały mechanizm swoisty u szczurów uważany za mało istotny dla ludzi.

Po zastosowaniu miglustatu wprowadzanego do żołądka przez zgłębnik u samców i samic myszy szczepu CD1 przez okres 2 lat w dawkach 210, 420 i 840/500 mg/kg mc./dobę (zmniejszenie dawki po upływie pół roku) stwierdzono zwiększenie częstości występowania zmian zapalnych i hiperplastycznych w obrębie jelita grubego u obu płci. Uwzględniając wartości w mg/kg/dobę

skorygowane względem różnic wydalania z kałem ustalono, że dawki były 8, 16 i 33/19 razy większe od największej zalecanej dawki u ludzi (200 mg trzy razy na dobę). Nowotwory jelita grubego sporadycznie występowały we wszystkich grupach dawkowania; statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania stwierdzono w grupie otrzymującej dużą dawkę. Nie można wykluczyć znaczenia tego mechanizmu u ludzi. Nie stwierdzono związanego z lekiem zwiększenia częstości występowania nowotworów innych narządów.

Miglustat nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w standardowym zestawie testów badających genotoksyczność.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów wykazały zwyrodnienie i zanik kanalików nasiennych. Inne badania wykazały zmiany we właściwościach nasienia (liczba plemników, ruchliwość i morfologia) zgodne z obserwowanym zmniejszeniem płodności. Te działania występowały po dawkach dostosowanych do powierzchni ciała, podobnego do występującego u pacjentów, lecz wykazywały odwracalność. Miglustat zmniejszał przeżywalność zarodka/płodu u szczurów i królików. Obserwowano przedłużający się poród, zwiększyły się straty po implantacji oraz częściej występowały nieprawidłowości naczyniowe u królików. Te działania można częściowo powiązać z toksycznością leku u samic.

W czasie rocznego badania zaobserwowano zmiany w laktacji u samic szczura. Mechanizm tego działania jest nieznan.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon (K30)
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry poliamid/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 7 (dawka jednostkowa w blistrze perforowanym) lub 7 kapsułek (w blistrze nieperforowanym).

Opakowanie zawiera 84 kapsułki twarde w nieperforowanych blistrach.

Opakowanie zawiera 84 x 1 kapsułka twarda w perforowanym blistrze jednodawkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada 2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Francja

Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Miglustat Gen.Orph 100 mg kapsułki twarde

miglustat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg miglustatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

84 kapsułki twarde

84x1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAJLE'A

Miglustat Gen.Orph

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (nieperforowany blister)

BLISTRY (perforowanym blistr jednodawkowy)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Miglustat Gen.Orph 100 mg kapsułki twarde

miglustat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gen.Orph (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Miglustat Gen.Orph 100 mg kapsulki twarde miglustat

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Miglustat Gen.Orph i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Miglustat Gen.Orph
3. Jak stosować lek Miglustat Gen.Orph
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Miglustat Gen.Orph
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Miglustat Gen.Orph i w jakim celu się go stosuje

Lek Miglustat Gen.Orph zawiera substancję czynną zwaną miglustatem, który należy do grupy leków wpływających na procesy metaboliczne. Stosuje się go w leczeniu dwóch chorób:

- **Lek Miglustat Gen.Orph jest stosowany w leczeniu choroby Gauchera typu I o przebiegu łagodnym i umiarkowanym u dorosłych.**

U osób z chorobą Gauchera typu I substancja zwana glukozyloceramidem nie jest usuwana z organizmu, ale zaczyna się odkładać w pewnych komórkach układu immunologicznego. Prowadzi to do powiększenia wątroby i śledziony, zmian we krwi oraz choroby kości.

Zwykle stosowanym leczeniem w chorobie Gauchera typu I jest enzymatyczna terapia zastępcza. Lek Miglustat Gen.Orph stosuje się jedynie u pacjentów, u których leczenie za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej nie jest możliwe.

- **Lek Miglustat Gen. Orph jest również stosowany w leczeniu postępujących objawów neurologicznych w chorobie Niemann-Picka typu C u dorosłych i u dzieci.**

U osób z chorobą Niemann-Picka typu C tłuszcze, takie jak glikosfingolipidy, odkładają się w komórkach mózgu. Może to spowodować zaburzenia funkcji neurologicznych, takich jak powolny ruch gałki ocznej, równowaga, połykanie, pamięć oraz prowadzić do napadów drgawkowych.

Działanie leku Miglustat Gen.Orph polega na blokowaniu enzymu zwanego „syntazą glukozyloceramidu”, który jest odpowiedzialny za pierwszą fazę syntezy większości glikosfingolipidów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Miglustat Gen.Orph

Kiedy nie stosować leku Miglustat Gen.Orph

- jeśli pacjent ma uczulenie na miglustat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Miglustat Gen.Orph należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty:

- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek,
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.

Lekarz wykona następujące badania przed leczeniem oraz w czasie leczenia lekiem Miglustat Gen.Orph:

- badanie nerwów rąk i nóg,
- oznaczenie stężenia witaminy B₁₂,
- kontrolowanie wzrostu u dzieci i młodzieży z chorobą Niemann-Picka typu C,
- kontrolowanie liczby płytek krwi.

Powodem, dla którego przeprowadza się te badania, są występujące u niektórych pacjentów mrowienie lub drętwienie rąk i stóp lub zmniejszenie masy ciała w czasie zażywania leku Miglustat Gen.Orph. Badania pomogą lekarzowi podjąć decyzję, czy te objawy są spowodowane chorobą lub innymi istniejącymi schorzeniami, czy też są działaniami niepożądanymi leku Miglustat Gen.Orph (patrz szczegóły w punkcie 4).

Jeżeli u pacjenta wystąpi biegunka, lekarz może zalecić zmianę diety w celu zmniejszenia spożycia laktozy i innych węglowodanów, takich jak sacharoza (cukier trzcinowy), przyjmowanie leku Miglustat Gen.Orph między posiłkami lub tymczasowe zmniejszenie dawki. W niektórych przypadkach lekarz może przepisać lek przeciwbiegunkowy, np. loperamid. Jeżeli po zastosowaniu tych metod biegunka nie zmniejszy się lub wystąpią inne dolegliwości brzuszne, należy poradzić się lekarza. W takim przypadku lekarz może zlecić dalsze badania diagnostyczne.

Mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia lekiem Miglustat Gen.Orph oraz przez okres 3 miesięcy po jego zakończeniu.

Dzieci i młodzież

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) z chorobą Gauchera typu 1, ponieważ nie wiadomo, czy lek jest skuteczny w leczeniu tej choroby.

Lek Miglustat Gen.Orph a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje leki zawierające imiglucerazę, które są czasami stosowane równocześnie z lekiem Miglustat Gen.Orph. Takie leki mogą zmniejszać ilość leku Miglustat Gen.Orph w organizmie pacjenta.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Pacjentka nie powinna przyjmować leku Miglustat Gen.Orph, jeśli jest w ciąży lub planuje ciążę. Więcej informacji można uzyskać od lekarza. W czasie przyjmowania leku Miglustat Gen.Orph należy stosować skuteczną antykoncepcję. W czasie przyjmowania leku Miglustat Gen.Orph nie karmić piersią.

Mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w czasie zażywania leku Miglustat Gen.Orph i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Miglustat Gen.Orph może powodować zawroty głowy. Nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać żadnych maszyn ani posługiwać się narzędziami, jeśli występują zawroty głowy.

Miglustat Gen.Orph zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Miglustat Gen.Orph

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- **W chorobie Gauchera typu I:** Zwykle stosowaną dawką u dorosłych jest jedna kapsułka (100 mg) podawana trzy razy na dobę (rano, po południu i wieczorem). To oznacza, że maksymalna dawka dobową to trzy kapsułki (300 mg).
- **W chorobie Niemann-Picka typu C:** Zwykle stosowaną dawką dla dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) są dwie kapsułki (200 mg) trzy razy na dobę (rano, po południu i wieczorem). To oznacza, że maksymalna dawka dobową to sześć kapsułek (600 mg).

U dzieci w wieku poniżej 12 lat z chorobą Niemann-Picka typu C, lekarz dostosuje dawkę leku.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami, może on otrzymać mniejszą dawkę początkową. Lekarz może zmniejszyć dawkę, np. do jednej kapsułki (100 mg) raz lub dwa razy na dobę, jeśli występuje biegunka w czasie przyjmowania leku Miglustat Gen.Orph (patrz punkt 4). Lekarz poinformuje pacjenta o czasie trwania leczenia.

Lek Miglustat Gen.Orph można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Kapsułkę należy połykać w całości, popijając szklanką wodą.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Miglustat Gen.Orph

W przypadku zażycia większej liczby kapsułek niż zalecana należy natychmiast powiadomić lekarza. Miglustat stosowano w badaniach klinicznych w dawkach do 3000 mg: powodowało to zmniejszenie liczby białych krwinek oraz inne działania niepożądane podobne do opisanych w punkcie 4.

Pominięcie zastosowania leku Miglustat Gen.Orph

Następną kapsułkę należy zażyć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Miglustat Gen.Orph

Nie należy przerywać przyjmowania leku Miglustat Gen.Orph bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższe działania niepożądane:

U niektórych pacjentów wystąpiło mrowienie lub drętwienie rąk i nóg (obserwowane często).

Mogły to być objawy neuropatii obwodowej, w związku z działaniami niepożądanymi leku Miglustat Gen.Orph lub w związku z istniejącymi chorobami. Aby to ocenić, lekarz wykona niektóre badania przed leczeniem oraz w czasie leczenia lekiem Miglustat Gen.Orph (patrz punkt 2).

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z takich działań niepożądanych, należy jak najszybciej kontaktować się z lekarzem.

Jeśli u pacjenta wystąpi lekkie drżenie, głównie drżenie rąk, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem. Drżenie często ustępuje bez konieczności przerywania leczenia. Czasami może być

konieczne zmniejszenie dawki leku Miglustat Gen.Orph lub przerwanie leczenia tym lekiem, aby powstrzymać drżenie.

Bardzo częste działania niepożądane (mogące wystąpić częściej niż u 1 pacjenta na 10)

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha (żołądka), utrata masy ciała i zmniejszenie apetytu.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Miglustat Gen.Orph u pacjenta może wystąpić **niewielkie zmniejszenie masy ciała**. To działanie niepożądane zwykle ustępuje w miarę kontynuacji leczenia.

Częste działania niepożądane (mogące wystąpić maksymalnie u 1 pacjenta na 10)

Do często występujących działań niepożądanych wywołanych stosowaniem leku należą: ból głowy, zawroty głowy, parestezje (mrowienie lub drętwienie), zaburzenia koordynacji, niedoczulica (osłabione wrażenia dotykowe), niestrawność (zgaga), nudności (mdłości), zaparcie i wymioty, wzdęcie brzucha lub dyskomfort w jamie brzusznej (żołądka) i małopłytkowość (zmniejszona liczba płytek krwi). Objawy neurologiczne i małopłytkowość mogą być wywołane chorobą podstawową.

Inne możliwe działania niepożądane to: skurcze mięśni lub osłabienie mięśni, zmęczenie, dreszcze i złe samopoczucie, depresja, zaburzenia snu, niepamięć i zmniejszone libido.

U większości pacjentów jedno lub więcej tych działań niepożądanych występuje zazwyczaj na początku leczenia lub w pewnych odstępach w trakcie leczenia. Większość przypadków jest łagodna i dość szybko ustępuje. Jeśli którykolwiek z tych objawów niepożądanych powoduje problemy, należy skontaktować się z lekarzem, który może zmniejszyć dawkę leku Miglustat Gen.Orph lub zaleci inne leki, aby pomóc opanować działania niepożądane.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Miglustat Gen.Orph

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Miglustat Gen.Orph

- Substancją czynną leku jest miglustat 100 mg.
- Pozostałe składniki leku to:
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A),
powidon (K30),
magnezu stearynian,

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E171).

Patrz punkt 2 „Miglustat Gen.Orph zawiera sól”.

Jak wygląda lek Miglustat Gen.Orph i co zawiera opakowanie

Lek Miglustat Gen.Orph 100 mg kapsułki twarde to twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 4 i długości 14 mm, z białym, nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem.

Opakowaniu po 84 kapsułki twarde w nieperforowanych blistrach i 84 x 1 kapsułki twarde w perforowanym blistrze jednodawkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Francja
lub
Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Nederland

Gen.Orph

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach ich leczenia.