

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Miglustat Gen.Orph 100 mg capsule

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare capsulă conține miglustat 100 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă.

Capsule gelatinoase tari, de culoare albă, cu capac și corp opac, cu dimensiunea 4 și lungime de aproximativ 14 mm.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Miglustat Gen.Orph este indicat la pacienți adulți, pentru tratamentul pe cale orală al bolii Gaucher de tip I, ușoară până la moderată. Miglustat Gen.Orph poate fi utilizat numai în tratamentul pacienților cărora nu li se poate administra terapia de substituție enzimatică (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Miglustat Gen. Orph este indicat pentru tratamentul manifestărilor neurologice progresive la pacienți adulți, adolescenți și copii cu boală Niemann-Pick de tip C (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Terapia trebuie efectuată de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu boală Gaucher.

#### Doze

#### Doza în boala Gaucher de tip I

##### *Adulți*

Doza inițială recomandată pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Gaucher de tip I este de 100 mg, de trei ori pe zi.

La unii pacienți, din cauza diareei, poate fi necesară reducerea temporară a dozei la 100 mg, o dată sau de două ori pe zi.

##### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea miglustat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani cu boală Gaucher de tip I nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date.

#### Doza în boala Niemann-Pick de tip C

##### *Adulți*

Doza recomandată pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Niemann-Pick de tip C este de 200 mg, de trei ori pe zi.

##### *Copii și adolescenți*

Doza recomandată pentru tratamentul pacienților adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) cu boală Niemann-Pick de tip C este de 200 mg, de trei ori pe zi.

La pacienții cu vârsta sub 2 ani, doza trebuie ajustată în funcție de suprafața corporală, așa cum este prezentat mai jos.

**Tabelul 1. – Copii și adolescenți**

Suprafața corporală (m <sup>2</sup> )	Doza recomandată
> 1.25	200 mg, de trei ori pe zi
> 0.88 – 1.25	200 mg, de două ori pe zi
> 0.73 – 0.88	100 mg, de trei ori pe zi
> 0.47 – 0.73	100 mg, de două ori pe zi
≤ 0.47	100 mg, o dată pe zi

La unii pacienți poate fi necesară reducerea temporară a dozei, din cauza diareei.

Avantajele tratamentului pacienților cu miglustat trebuie evaluate periodic (vezi pct. 4.4).

Experiența privind utilizarea miglustat la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C și vârstă sub 4 ani este limitată.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu există experiență privind utilizarea miglustat la pacienții cu vârsta peste 70 ani.

##### *Insuficiență renală*

Datele farmacocinetice indică faptul că pacienții cu insuficiență renală prezintă o expunere sistemică crescută la miglustat. La pacienții cu un clearance al creatininei ajustat de 50-70 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>, administrarea începe cu doza de 100 mg de două ori pe zi la pacienții cu boală Gaucher de tip I și cu doza de 200 mg de două ori pe zi (ajustată în funcție de suprafața corporală la pacienții cu vârsta sub 12 ani) la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C.

La pacienții cu un clearance al creatininei ajustat de 30-50 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>, administrarea începe cu doza de 100 mg o dată pe zi la pacienții cu boală Gaucher de tip I și cu doza de 100 mg de două ori pe zi (ajustată în funcție de suprafața corporală la pacienții cu vârsta sub 12 ani) la pacienții cu boala Niemann-Pick de tip C. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă – clearance al creatininei < 30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu s-a evaluat utilizarea miglustat la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### Mod de administrare

Utilizare orală.

Miglustat se poate administra cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Tremor

În studiile clinice, aproximativ 37% dintre pacienții cu boală Gaucher de tip 1 și 58% dintre pacienții cu boală Niemann Pick de tip C care au participat la un studiu clinic, au raportat tremor în cursul tratamentului. În boala Gaucher de tip 1, acest tremor a fost descris ca un tremor fiziologic exagerat la nivelul membrelor superioare. Tremorul a debutat, în general, în timpul primei luni de tratament, iar în multe cazuri dispărut după 1 până la-3 luni de tratament continuu. În general, reducerea dozei poate ameliora tremorul, în decurs de câteva zile, însă uneori poate fi necesară întreruperea tratamentului.

### Tulburări gastro-intestinale

Evenimente gastro-intestinale, în special diaree, s-au observat la peste 80% dintre pacienți, fie la inițierea tratamentului, fie intermitent, în timpul tratamentului (vezi pct 4.8). Mecanismul de producere este, cel mai probabil, inhibarea dizaharidazelor intestinale, precum sucraza-izomaltaza din tractul gastro-intestinal, ceea ce duce la absorbția scăzută a dizaharidelor din dietă. În practica clinică s-au observat reacții adverse gastrointestinale induse de miglustat, care au răspuns la modificarea personalizată a dietei (de exemplu, reducerea ingestiei de zahăr, lactoză și carbohidrați), la administrarea miglustatului între mese și/sau la administrarea de medicamente antidiareice, cum este loperamida. La unii pacienți, poate fi necesară reducerea temporară a dozei. Pacienții cu diaree cronică sau alte manifestări gastro-intestinale persistente, care nu răspund la aceste măsuri, trebuie investigați conform cu practica clinică. Miglustat nu a fost evaluat la pacienții cu antecedente semnificative de tulburări gastro-intestinale, inclusiv tulburări inflamatorii intestinale.

### Efecte asupra spermatogenezei

Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze metode contraceptive sigure în timpul tratamentului cu miglustat și încă 3 luni de la încetarea tratamentului. Tratamentul cu miglustat trebuie întrerupt înainte de concepție și trebuie utilizate metode contraceptive sigure timp de încă 3 luni de la încetarea tratamentului (vezi pct. 4.6 și 5.3). Studiile la șobolan au evidențiat că miglustatul are efecte negative asupra spermatogenezei și parametrilor spermatici și scade fertilitatea (vezi pct. 4.6 și 5.3).

### Grupe speciale de pacienți

Din cauza experienței limitate, se recomandă utilizarea cu precauție a miglustat la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Există o strânsă corelație între funcția renală și clearance-ul miglustatului, iar la pacienții cu insuficiență renală severă, expunerea la miglustat este semnificativ crescută (vezi pct. 5.2). Deoarece în prezent experiența clinică este insuficientă, la acești pacienți nu pot fi făcute recomandări de doze. Nu se recomandă utilizarea Miglustat Gen.Orph la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>).

### Boala Gaucher de tip 1

Deși nu s-au efectuat comparații directe cu terapia de substituție enzimatică (TSE) la pacienții cu boală Gaucher de tip I netratați anterior, nu s-a evidențiat ca eficacitatea sau siguranța miglustatului să fie superioare comparativ cu cele ale TSE. TSE constituie opțiunea standard pentru pacienții care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I (vezi pct. 5.1). Nu s-au evaluat în mod specific eficacitatea și siguranța miglustatului la pacienții cu boală Gaucher severă.

Se recomandă monitorizarea cu regularitate a concentrației plasmatice a vitaminei B<sub>12</sub>, din cauza frecvenței crescute a deficitului de vitamina B<sub>12</sub> la pacienții cu boală Gaucher de tip I.

La pacienții tratați cu miglustat s-au raportat cazuri de neuropatie periferică, cu sau fără afecțiuni concomitente, precum deficitul de vitamina B<sub>12</sub> sau gamapatia monoclonală. Neuropatia periferică pare să fie mai frecventă la pacienții cu boală Gaucher de tip I, comparativ cu populația generală. Toți pacienții trebuie evaluați neurologic înainte inițierii tratamentului, iar ulterior trebuie efectuate evaluări repetate.

La pacienții cu boală Gaucher de tip 1 se recomandă monitorizarea numărului de trombocite. La pacienții cu boală Gaucher de tip 1 care au trecut de la TSE la tratamentul cu miglustat s-a observat scăderea ușoară a numărului de trombocite, care nu s-a asociat cu sângerări.

### Boala Niemann-Pick de tip C

Beneficiile tratamentului cu miglustat pentru manifestările neurologice la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C trebuie evaluate periodic, de exemplu, la interval de 6 luni; continuarea tratamentului trebuie reevaluată după cel puțin 1 an de tratament cu miglustat.

La unii pacienți cu boală Niemann-Pick de tip C tratați cu miglustatului s-a observat scăderea ușoară a numărului de trombocite, care nu s-a asociat cu sângerări. La pacienții incluși în studiul clinic, 40% - 50% dintre pacienți au avut un număr de trombocite mai mic decât limita inferioară a valorii normale la momentul includerii în studiu. La acești pacienți se recomandă monitorizarea numărului de trombocite.

### Copii și adolescenți

La unii pacienți copii și adolescenți cu boală Niemann-Pick de tip C s-a raportat scăderea creșterii în prima fază de tratament cu miglustat, când creșterea ponderală inițial redusă poate fi însoțită sau urmată de scăderea creșterii în înălțime. Creșterea trebuie monitorizată în timpul tratamentului cu miglustat la pacienții copii și adolescenți; pentru continuarea terapiei, raportul risc/beneficiu trebuie reevaluat în fiecare caz în parte.

### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Conform unor date limitate, administrarea miglustatului concomitent cu substituția enzimatică cu imiglucerază la pacienți cu boala Gaucher de tip I poate avea drept rezultat scăderea expunerii la miglustat (într-un studiu de mică întindere, cu grupuri paralele, s-a observat reducerea cu aproximativ 22% a  $C_{max}$  și reducerea cu aproximativ 14% a ASC). Același studiu a arătat și că miglustatul nu are niciun efect sau are un efect limitat asupra farmacocineticii imiglucerazei.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea miglustatului la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate maternă și embrion-fetală, inclusiv scăderea supraviețuirii embrion-fetale (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial la om. Miglustatul traversează bariera feto-placentară și nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă miglustatul se excretă în laptele matern. Miglustat Gen.Orph nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Studiile la șobolan au arătat că miglustatul provoacă efecte adverse asupra parametrilor spermatici (motilitatea și morfologia), reducând astfel fertilitatea (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive. Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze metode contraceptive sigure în perioada în care utilizează Miglustat Gen.Orph și încă 3 luni de la încetarea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Miglustat are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. O reacție adversă raportată frecvent a fost amețeala, iar pacienții care prezintă amețeală nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente raportate în studiile clinice efectuate cu miglustat au fost diaree, flatulență, durere abdominală, scădere în greutate și tremor (vezi pct. 4.4). Reacția adversă gravă cel mai frecventă raportată în studiile clinice în urma tratamentului cu miglustat a fost neuropatia periferică (vezi pct. 4.4).

În 11 studii clinice realizate pentru diferite indicații terapeutice, 247 pacienți au fost tratați cu miglustat în doze de 50-200 mg, de trei ori pe zi, de-a lungul unei perioade medii de 2,1 ani. Dintre acești pacienți, 132 aveau boala Gaucher de tip I și 40 au avut boală Niemann-Pick de tip C. Reacțiile adverse au fost în general ușoare până la moderate și au apărut cu o frecvență similară pentru toate indicațiile și dozele testate.

##### Clasificarea reacțiilor adverse

Mai jos sunt prezentate reacțiile adverse din studii clinice și raportări spontane, care au apărut la > 1% dintre pacienți, clasificate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvența de apariție (foarte frecvente:  $\geq 1/10$ , frecvente:  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ , mai puțin frecvente:  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ , rare:  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ , foarte rare:  $< 1/10000$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 2. – Clasificarea reacțiilor adverse**

Sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatic	Frecvente	Trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere ponderală, scădere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Depresie, insomnie, scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Tremor
	Frecvente	Neuropatie periferică, ataxie, amnezie, parestezii, hipoestezie, cefalee, amețeli
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, flatulență, dureri abdominale
	Frecvente	Greață, vărsături, distensie/disconfort abdominal, constipație, dispepsie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare, slăbiciune musculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală, astenie, frisoane și stare generală de rău
Investigații diagnostice	Frecvente	Rezultate anormale ale investigațiilor privind conducerea nervoasă

## Descrierea anumitor reacții adverse

Scăderea ponderală a fost raportată la aproximativ 55% dintre pacienți. Frecvența maximă s-a observat în intervalul cuprins între 6 și 12 luni.

Miglustatul a fost studiat în indicații în care anumite evenimente raportate ca reacții adverse, cum sunt simptomele/semnele neurologice și neuropsihologice, disfuncțiile cognitive și trombocitopenia, pot fi determinate și de o boală preexistentă.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Nu s-au evidențiat simptome acute de supradozaj. În studiile clinice, miglustatul s-a administrat în doze de până la 3000 mg/zi, timp de până la șase luni la pacienți cu test HIV pozitiv. Evenimentele adverse observate au inclus granulocitopenie, amețeală și paraestezii. De asemenea, s-au observat leucopenie și neutropenie la un grup similar de pacienți cărora li s-au administrat doze de 800 mg/zi sau mai mari.

### Abordare terapeutică

În caz de supradozaj, se recomandă asistență medicală generală.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, diferite medicamente pentru tractul digestiv și metabolism. codul ATC: A16AX06

### Eficacitate și siguranță clinică

#### Boala Gaucher de tip I

Boala Gaucher este o afecțiune metabolică ereditară, care apare din cauza unui deficit de degradare a glucozilceramidei, deficit care are drept rezultat retenția lizozomală a acestei substanțe și patologia extinsă. Miglustatul este un inhibitor al glucozilceramid sintetazei, enzimă responsabilă de prima etapă a sintezei majorității glicolipidelor. *In vitro*, glucozilceramid sintetaza este inhibată de miglustat cu o  $CI_{50}$  de 20-37  $\mu$ M. În plus, activitatea inhibitorie a glucozilceramidazei non-lizozomale a fost demonstrată experimental *in vitro*. Activitatea inhibitorie asupra glucozilceramid sintetazei stă la baza terapiei de reducere a substratului în boala Gaucher.

S-a desfășurat un studiu pivot cu miglustat la pacienți la care nu s-a putut administra TSE sau care nu au dorit să utilizeze TSE. Motivele pentru care nu s-a putut administra TSE au inclus dificultăți în administrarea perfuziei intravenoase și de acces venos. În acest studiu non-comparativ cu durata de 12 luni au fost incluși 28 pacienți cu boală Gaucher de tip I, dintre care 22 au încheiat studiul. La 12 luni, s-au înregistrat o reducere medie a volumului ficatului de 12,1% și o reducere medie a volumului splinei de 19,0%. S-au observat o creștere medie a concentrației hemoglobinei de 0,26 g/dl și o creștere medie a numărului de trombocite de  $8,29 \times 10^9/l$ . Ulterior, 18 pacienți au continuat să utilizeze miglustat în cadrul unui protocol de tratament extins opțional. S-a evaluat beneficiul clinic

pentru 13 pacienți, la 24 și la 36 luni. După 3 ani de tratament continuu cu miglustat, reducerea medie a volumului ficatului și splinei a fost de 17,5%, respectiv 29,6%. S-a observat o creștere medie a numărului de trombocite de  $22,2 \times 10^9/l$  și o creștere medie a concentrației hemoglobinei de 0,95 g/dl.

Un al doilea studiu, controlat, randomizat a inclus 36 pacienți tratați timp de minim 2 ani cu TSE și repartizați în trei grupuri de tratament: continuarea tratamentului cu imiglucereză, imiglucereză în asociere cu miglustat sau trecerea la miglustat. Acest studiu s-a desfășurat pe o perioadă de 6 luni de comparație randomizată, urmată de o prelungire de 18 luni, în care toți pacienții au primit miglustat în monoterapie. În primele 6 luni, la pacienții care au trecut la miglustat, volumul ficatului și al splinei și valorile hemoglobinei au rămas neschimbate. La unii pacienți s-au observat reduceri ale numărului de trombocite și creșteri ale activității chitotriozidazei, ceea ce a indicat că monoterapia cu miglustat ar putea să nu mențină același control al activității bolii la toți pacienții. 29 pacienți au continuat în perioada de prelungire. Comparativ cu măsurările efectuate la 6 luni, controlul bolii a fost neschimbat după 18 și 24 luni de monoterapie cu miglustat (20, respectiv 6 pacienți). Niciun pacient nu a prezentat o deteriorare rapidă a bolii Gaucher de tip I după trecerea la monoterapie cu miglustat.

În cele două studii de mai sus s-a utilizat o doză zilnică totală de 300 mg miglustat, divizată în trei doze. S-a mai efectuat un studiu monoterapeutic suplimentar la 18 pacienți cu o doză zilnică totală de 150 mg, iar rezultatele indică o eficacitate redusă, comparativ cu doza zilnică totală de 300 mg.

Un studiu deschis, non-comparativ, cu durata de 2 ani, a inclus 42 pacienți cu boală Gaucher de tip 1 cărora li s-a administrat TSE timp de cel puțin 3 ani și care au îndeplinit criteriile de boală stabilă timp de cel puțin 2 ani. Pacienții au trecut la monoterapia cu miglustat 100 mg, de trei ori pe zi. Volumul ficatului (criteriul principal de evaluare a eficacității) a fost nemodificat până la sfârșitul tratamentului. Șase pacienți au întrerupt prematur tratamentul cu miglustat din cauza posibilei agravări a bolii, așa cum a fost definită în studiu. Treisprezece pacienți au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers. S-au observat scăderi medii mici ale concentrației hemoglobinei [ $-0,95$  g/dL (Î95% :  $-1,38, -0,53$ )] și numărului de trombocite [ $-44,1 \times 10^9/L$  (Î95%  $-57,6, -30,7$ )] între momentul inițial și terminarea studiului. Douăzeci și unu de pacienți au finalizat 24 luni de tratament cu miglustat. Dintre aceștia, 18 pacienți îndeplineau, la momentul inițial, obiectivele terapeutice stabilite în ceea ce privește volumul ficatului și splinei, concentrația hemoglobinei și numărul de trombocite și 16 pacienți s-au menținut în cadrul acestor obiective terapeutice în luna 24.

Manifestările osoase ale bolii Gaucher de tip I au fost evaluate în 3 studii clinice deschise efectuate la pacienți tratați cu miglustat 100 mg de trei ori pe zi, timp de maxim 2 ani ( $n = 72$ ). Într-o analiză grupată a datelor necontrolate, scorurile Z ale densității minerale osoase la nivelul coloanei vertebrale lombare și la nivelul colului femural au crescut cu mai mult de 0,1 unități față de valorile inițiale la 27 (57%) și 28 (65%) dintre pacienții la care s-a efectuat măsurarea densității osoase longitudinale. Nu au existat cazuri de episoade de dureri osoase severe, invalidante, necroză avasculară sau fractură pe durata tratamentului.

### Boala Niemann-Pick de tip C

Boala Niemann-Pick de tip C este o tulburare neurodegenerativă foarte rară, invariabil progresivă și în cele din urmă letală, caracterizată prin tulburări ale circulației intracelulare a lipidelor. Manifestările neurologice sunt considerate secundare acumulării anormale a glicosfingolipidelor în celulele neuronale și gliale.

Datele care susțin siguranța și eficacitatea miglustatului în boala Niemann-Pick de tip C provin dintr-un studiu clinic de tip prospectiv, deschis și dintr-un studiu retrospectiv. Studiul clinic a inclus 29 adulți și pacienți tineri, pe o perioadă de control de 12 luni, urmată de terapie de extensie pentru o durată medie totală de 3,9 ani și până la 5,6 ani. În plus, 12 pacienți copii au fost înrolați într-un substudiu necontrolat, pentru o durată medie totală de 3,1 ani și până la 4,4 ani. Dintre cei 41 pacienți înrolați în studiul clinic, 14 pacienți au fost tratați cu miglustatului timp de peste 3 ani. Studiul retrospectiv a inclus cazuistica a 66 pacienți tratați cu miglustat în afara studiului clinic, pentru o durată medie de 1,5 ani. Ambele seturi de date au inclus pacienți copii, adolescenți și adulți, cu



intervale de vârstă între 1 an și 43 ani. Doza uzuală de miglustat utilizată la pacienții adulți a fost de 200 mg de trei ori pe zi, iar la pacienții copii doza a fost ajustată în funcție de suprafața corporală.

În general, datele arată că tratamentul cu miglustat poate reduce evoluția simptomelor neurologice relevante din punct de vedere clinic la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C.

Beneficiile tratamentului cu miglustat pentru manifestările neurologice la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C trebuie evaluate periodic, de exemplu, la interval de 6 luni; continuarea tratamentului trebuie reevaluată după cel puțin 1 an de tratament cu miglustat (vezi pct. 4.4).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai miglustatului s-au evaluat la subiecți sănătoși, la un mic număr de pacienți cu boală Gaucher de tip I, cu boală Fabry, la pacienți infectați cu HIV și la adulți, adolescenți și copii cu boală Niemann-Pick de tip C sau boală Gaucher de tip 3.

Miglustatul a demonstrat o cinetică liniară cu doza și independentă de timp. La subiecții sănătoși, miglustatul se absoarbe rapid. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la aproximativ 2 ore de la administrarea dozei. Nu s-a determinat biodisponibilitatea absolută. Administrarea concomitentă a alimentelor scade rata absorbției ( $C_{max}$  a scăzut cu 36%, iar  $t_{max}$  a crescut cu 2 ore), dar nu are un efect statistic semnificativ asupra gradului de absorbție al miglustatului (ASC a scăzut cu 14%).

Volumul aparent de distribuție al miglustatului este de 83 l. Miglustatul nu se leagă de proteinele plasmatice. Miglustatul se elimină, în principal, prin excreție renală, iar recuperarea urinară a substanței active nemodificate reprezintă 70-80% din doză. Clearance-ul aparent în urma administrării orale (Cl/F) este de  $230 \pm 39$  ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu este de 6-7 ore.

În urma administrării unei doze unice de 100 mg  $^{14}C$ -miglustat la voluntari sănătoși, 83% din radioactivitate a fost regăsită în urină și 12% în materiile fecale. S-au identificat câțiva metaboliți în urină și materii fecale. Metabolitul care s-a regăsit în cantitatea cea mai mare în urină a fost miglustat glucuroconjugat, reprezentând 5% din doză. Timpul de înjumătățire terminal al radioactivității în plasmă a fost de 150 ore, ceea ce sugerează prezența unuia sau mai multor metaboliți cu un timp de înjumătățire plasmatică foarte lung. Metabolitul respectiv nu a fost identificat, dar este posibil să se acumuleze și să atingă concentrații care să le depășească pe cele ale miglustatului la starea de echilibru.

Farmacocinetica miglustatului este similară la pacienții adulți cu boală Gaucher de tip I și la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C, comparativ cu subiecții sănătoși.

### Copii și adolescenți

S-au obținut date farmacocinetice la pacienții copii cu boală Gaucher de tip 3 cu vârsta cuprinsă între 3 și 15 ani și la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani. La copii, doza de 200 mg de trei ori pe zi, ajustată în funcție de suprafața corporală, a determinat valori ale  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  de aproximativ două ori mai mari decât cele obținute după administrarea unei doze de 100 mg de trei ori pe zi, la pacienții cu boală Gaucher de tip I; aceste valori sunt compatibile cu farmacocinetica miglustatului, liniară în funcție de doză. La starea de echilibru, concentrația miglustatului în lichidul cefalorahidian la șase pacienți cu boală Gaucher de tip 3 a fost de 31,4 - 67,2% față de cea plasmatică.

Datele limitate disponibile la pacienții cu boala Fabry și insuficiență renală au evidențiat că Cl/F scade odată cu diminuarea funcției renale. Numărul de subiecți cu insuficiență renală ușoară și moderată a fost foarte mic, iar datele sugerează o scădere aproximativă a Cl/F de 40%, respectiv 60% la subiecții cu insuficiență renală ușoară, respectiv moderată (vezi pct. 4.2). Datele privind insuficiența renală severă sunt limitate la doi pacienți cu clearance-ul creatininei cuprins în intervalul 18-29 ml/min și nu pot fi extrapolate sub această limită. Aceste date sugerează o scădere a Cl/F de cel puțin 70% la pacienții cu insuficiență renală severă.

În afara datelor disponibile, nu s-au observat corelații sau tendințe semnificative între parametrii farmacocinetici ai miglustatului și variabilele demografice (vârstă, IMC, sex sau rasă).

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică sau la vârstnici (> 70 ani).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Efectele principale comune tuturor speciilor au fost scăderea ponderală și diareea și, la doze mari, afectarea mucoasei gastro-intestinale (eroziuni și ulcerații). Alte efecte observate la animale, la doze care au determinat un nivel de expunere similar cu sau moderat mai mare decât nivelul de expunere clinică, au fost: modificări la nivelul organelor limfoide la toate speciile testate, valori anormale ale transaminazelor, vacuolizarea tiroidei și pancreasului, cataracte, nefropatie și modificări miocardice la șobolani. Aceste efecte sunt considerate secundare debilitante.

La administrarea de miglustat la masculi și femele de șobolani Sprague-Dawley, prin gavaj oral, timp de 2 ani, în doze de 30, 60 și 180 mg/kg și zi, a rezultat o incidență crescută a hiperplaziei celulelor testiculare interstițiale (celule Leyding) și adenoamelor la șobolanii masculi, la toate dozele. Expunerea sistemică la cea mai mică doză administrată a fost mai mică sau comparabilă cu cea observată la om (pe baza  $ASC_{0-\infty}$ ), la doza recomandată la om. Doza la care nu s-au observat efecte adverse (NOEL) nu a fost stabilită și efectul nu a fost dependent de doză. Nu a existat o legătură directă între medicament și creșterea incidenței tumorilor la masculii și femelele de șobolan, la niciun alt organ. Studiile privind mecanismul au evidențiat un mecanism specific la șobolan, considerat a avea o relevanță scăzută la om.

La administrarea de miglustat masculilor și femelelor de șoareci CD1, prin gavaj oral, timp de 2 ani, în doze de 210, 420 și 840/500 mg/kg și zi (reducerea dozei după jumătate de an) a rezultat o incidență crescută a leziunilor hiperplastice și inflamatorii ale intestinului gros, la ambele sexe. Administrarea se face cu doze exprimate ca mg/kg și zi, care se corectează luând în considerare excreția fecală, astfel că dozele corespund la 8, 16 și 33/19 ori doza maximă recomandată la om (200 mg de trei ori pe zi). Carcinoame ale intestinului gros apărute ocazional la toate dozele au o statistică semnificativ crescută în cazul grupului cu administrare de doze mari. Relevanța acestor fenomene la om nu poate fi exclusă. Nu a existat o legătură directă între medicament și creșterea incidenței tumorilor la nivelul altor organe.

Miglustatul nu a evidențiat niciun potențial mutagen sau clastogen, în urma efectuării bateriei standard de teste de genotoxicitate.

Studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan au evidențiat degenerescența seminiferă și atrofie. Alte studii au evidențiat modificări ale parametrilor spermatici (concentrația spermei, motilitate și morfologie), corelate cu o reducere a fertilității. Aceste efecte au apărut la niveluri de doză ajustate la suprafața corporală similare cu ale pacienților, însă sunt reversibile. Miglustatul a arătat scăderea supraviețuirii embrionare/fetale la șobolan și iepure. S-au raportat o naștere prelungită, creșterea pierderilor postimplantare și o incidență crescută a anomaliilor vasculare. Aceste efecte pot să apară parțial din cauza toxicității materne.

Într-un studiu cu durată de 1 an, s-au observat modificări în lactația șobolanilor femele. Nu se cunoaște mecanismul de producere al acestui efect.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Amidon glicolat de sodiu (tip A)  
Povidonă (K30)  
Stearat de magneziu

#### Capsula

Gelatină  
Dioxid de titan (E171)

#### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

#### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din poliamidă/aluminiu/PVC/aluminiu conținând 7 capsule (blister cu doze unitare) sau 7 capsule (blister neperforat) .

Cutie cu 84 de capsule în blistere neperforate.

Cutie cu 84x1 capsule în blistere cu doze unitare perforate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 10 noiembrie 2017  
Data ultimei reînnoiri: 19 septembrie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚI) RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Delpharm Reims  
10 rue Colonel Charbonneaux  
51100 Reims  
Franța

Centre Lab  
ZA Granderaie  
23000 Guéret  
Franța

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Miglustat Gen.Orph 100 mg capsule

miglustat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține miglustat 100 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă 84 capsule

84x1 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Miglustat Gen.Orph

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER (blistere neperforate)**

**BLISTER (blistere cu doze unitare perforate)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Miglustat Gen.Orph 100 mg capsule tari

miglustat

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gen.Orph (logo)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Miglustat Gen.Orph 100 mg capsule tari miglustat

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Miglustat Gen.Orph și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Miglustat Gen.Orph
3. Cum să luați Miglustat Gen.Orph
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Miglustat Gen.Orph
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Miglustat Gen.Orph și pentru ce se utilizează**

Miglustat Gen.Orph conține substanța activă miglustat, care face parte dintr-o grupă de medicamente care acționează asupra metabolismului. Acest medicament este utilizat pentru tratamentul a două afecțiuni:

- **Miglustat Gen.Orph este utilizat pentru tratamentul bolii Gaucher de tip I, ușoară până la moderată, la adulți.**

În boala Gaucher de tip I, o substanță numită glucozilceramidă nu este eliminată din organism. Aceasta se acumulează în anumite celule ale sistemului imunitar al organismului. Acest proces are drept rezultat creșterea volumului ficatului și splinei, anomalii la nivelul sângelui și afectare osoasă.

Tratamentul uzual pentru boala Gaucher de tip I este terapia de substituție enzimatică. Miglustat Gen.Orph se utilizează numai în cazul în care pacientul nu poate urma terapia de substituție enzimatică.

- **De asemenea, Miglustat Gen.Orph este utilizat pentru tratamentul simptomelor neurologice ale bolii Niemann-Pick de tip C la adulți, adolescenți și copii.**

Dacă aveți boala Niemann-Pick de tip C, în celulele din creier se acumulează grăsimi, cum sunt glicosfingolipidele. Aceasta poate determina tulburări ale funcțiilor neurologice, cum sunt mișcările lente ale ochilor, echilibrul, deglutiția (înghițirea) și memoria, dar și convulsii.

Miglustat Gen.Orph acționează prin inhibarea unei enzime numite „glucozilceramid-sintetază”, responsabilă de primul pas în sinteza majorității glicosfingolipidelor.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Miglustat Gen.Orph**

##### **Nu luați Miglustat Gen.Orph**

- dacă sunteți alergic la miglustat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Miglustat Gen.Orph, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveți boli ale rinichilor
- dacă aveți boli ale ficatului

Medicul dumneavoastră vă va efectua următoarele teste înainte de începerea tratamentului și în timpul tratamentului cu Miglustat Gen.Orph:

- testarea sensibilității nervoase la nivelul membrelor superioare și inferioare
- determinarea concentrațiilor plasmatiche de vitamină B<sub>12</sub>
- monitorizarea creșterii - dacă sunteți copil sau adolescent cu boală Niemann-Pick de tip C
- monitorizarea numărului de trombocite din sânge

Aceste teste se efectuează deoarece în timpul tratamentului cu Miglustat Gen.Orph, unii pacienți au prezentat senzații de furnicături sau amorțeli la nivelul membrelor superioare și inferioare, sau o scădere în greutate. Testele îl ajută pe medicul dumneavoastră să decidă dacă aceste efecte apar din cauza bolii dumneavoastră sau a altor afecțiuni existente sau sunt reacții adverse la Miglustat Gen.Orph (vezi pct. 4 pentru detalii).

Dacă aveți diaree, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să schimbați regimul alimentar, pentru a reduce cantitatea ingerată de lactoză și carbohidrați precum zahărul (din trestia de zahăr), să nu administrați Miglustat Gen.Orph concomitent cu alimentele, sau să reduceți temporar doza. În unele cazuri, medicul dumneavoastră vă poate prescrie medicamente antidiareice cum este loperamida. Dacă diareea nu răspunde la aceste măsuri sau dacă aveți orice alt disconfort abdominal, adresați-vă medicului dumneavoastră. În acest caz, medicul dumneavoastră vă poate indica investigații suplimentare.

Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze metode contraceptive sigure în timpul tratamentului cu Miglustat Gen.Orph și timp de 3 luni de la încetarea tratamentului.

### **Copii și adolescenți**

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților (cu vârsta sub 18 ani) cu boală Gaucher de tip I, întrucât nu se cunoaște dacă are efect pentru această boală.

### **Miglustat Gen.Orph împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care conțin imiglucereză, care se utilizează uneori concomitent cu Miglustat Gen.Orph. Acestea pot reduce cantitatea de Miglustat Gen.Orph din organismul dumneavoastră.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Nu luați Miglustat Gen.Orph dacă sunteți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru informații suplimentare. În timpul tratamentului cu Miglustat Gen.Orph, trebuie să utilizați metode contraceptive sigure. Nu alăptați în timpul tratamentului cu Miglustat Gen.Orph.

Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze metode sigure de contracepție pe durata tratamentului cu Miglustat Gen.Orph și timp de 3 luni după terminarea tratamentului.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Miglustat Gen.Orph vă poate da o senzație de amețeală. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă simțiți amețeală.

### **Miglustat Gen.Orph conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Miglustat Gen.Orph**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- **Pentru boala Gaucher de tip 1:** pentru adulți, doza uzuală este o capsulă (100 mg) de trei ori pe zi (dimineața, după-amiaza și seara). Aceasta înseamnă o doză maximă zilnică de trei capsule (300 mg).
- **Pentru boala Niemann-Pick de tip C:** pentru adulți și adolescenți (cu vârsta de peste 12 ani), doza uzuală este de două capsule (200 mg), de trei ori pe zi (dimineața, după-amiaza și seara). Aceasta înseamnă o doză maximă zilnică de șase capsule (600 mg).

Pentru copiii cu **vârsta sub 12 ani**, medicul dumneavoastră va ajusta doza pentru boala Niemann-Pick de tip C.

Dacă aveți probleme cu rinichii, este posibil să utilizați o doză inițială mai mică. Dacă aveți diaree când luați Miglustat Gen.Orph, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza, de exemplu la o capsulă (100 mg), o dată sau de două ori pe zi (vezi pct. 4). Medicul vă va spune cât timp va dura tratamentul în cazul dumneavoastră.

Miglustat Gen.Orph se poate lua cu sau fără alimente. Capsula se înghite întregă, cu un pahar cu apă.

### **Dacă luați mai mult Miglustat Gen.Orph decât trebuie**

Dacă luați mai multe capsule decât vi s-a recomandat, adresați-vă imediat medicului. În studiile clinice, miglustat s-a utilizat în doze depășind la 3000 mg: aceasta determină scăderi ale numărului de leucocite din sânge și alte reacții adverse similare celor descrise la pct. 4.

### **Dacă uitați să luați Miglustat Gen.Orph**

Luați următoarea capsulă la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Miglustat Gen.Orph**

Nu încetați să luați Miglustat Gen.Orph fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți alte întrebări cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse:

**Unii pacienți au prezentat senzații de furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor și picioarelor (observate frecvent).** Acestea ar putea reprezenta semne de neuropatie periferică, ca reacții adverse la Miglustat Gen.Orph sau care pot fi determinate de boli existente. Medicul dumneavoastră vă va

efectua câteva analize înainte și în timpul tratamentului cu Miglustat Gen.Orph, pentru a evalua această situație (vezi pct. 2).

**În cazul în care prezentați oricare dintre aceste reacții, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.**

**În cazul în care prezentați un tremor ușor**, de regulă **la nivelul mâinilor**, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil. Tremorul dispare adesea fără a fi necesară încetarea tratamentului. Uneori va fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza sau să vă oprească tratamentul cu Miglustat Gen.Orph, pentru a înceta tremorul.

**Reacțiile foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt diareea, flatulența (gazele), durerile abdominale (de stomac), scăderea în greutate și scăderea poftei de mâncare.

**În cazul în care slăbiți** la începutul tratamentului cu Miglustat Gen.Orph, nu vă îngrijorați. De obicei, scăderea în greutate încetează pe măsura continuării tratamentului.

**Reacțiile frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

Reacțiile adverse frecvente la tratament includ dureri de cap, amețală, parestezie (furnicături sau amorțeală), coordonare anormală, hipoestezie (reducerea sensibilității la atingere), dispepsie (arsuri la stomac), greață (senzația de rău), constipație și vărsături, umflare sau disconfort la nivelul abdomenului (stomacului) și trombocitopenie (reducerea numărului de trombocite din sânge). Simptomele neurologice și trombocitopenia pot fi determinate de boli preexistente.

**Alte reacții adverse posibile** sunt spasme musculare sau slăbiciune, oboseală, frisoane și stare generală de rău, depresie, tulburări de somn, tendința de a uita și scădere a libidoului.

Majoritatea pacienților manifestă una sau mai multe reacții adverse, în general la inițierea tratamentului sau la anumite intervale în timpul tratamentului. În cele mai multe cazuri, reacțiile adverse sunt ușoare și dispar foarte repede. Dacă oricare dintre aceste reacții adverse determină apariția unor probleme, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acesta vă poate reduce doza de Miglustat Gen.Orph sau vă poate indica alte medicamente pentru controlul acestora.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Miglustat Gen.Orph**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu luați acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**



**Ce conține Miglustat Gen.Orph**

- Substanța activă este miglustat 100 mg.

Celelalte componente sunt:

amidon glicolat de sodiu (tip A),

povidonă (K30),

stearat de magneziu.

gelatină,

dioxid de titan (E171).

Vezi pct. 2 „Miglustat Gen.Orph conține sodiu”.

**Cum arată Miglustat Gen.Orph și conținutul ambalajului**

Miglustat Gen.Orph 100 mg capsule se prezintă sub formă de capsule gelatinoase tari, de culoare albă, cu capac și corp opac, cu dimensiunea de 4 și lungime de 14 mm.

Cutie cu 84 de capsule în blistere neperforate și 84x1 capsule în blistere cu doze unitare, perforate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Gen.Orph

185 Bureaux de la Colline

92213 Saint Cloud Cedex

Franța

**Fabricantul**

Delpharm Reims

10 rue Colonel Charbonneaux

51100 Reims

Franța

sau

Centre Lab

ZA Granderaie

23000 Guéret

Franța

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

Gen.Orph

Tél/Tel: +32 (0)496 85 87 49

e-mail: [reg@studiopharma.be](mailto:reg@studiopharma.be)

**Lietuva**

Gen.Orph

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

e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**България**

Диакомерс ЕООД

Тел.: +359 2 807 50 00

E-mail: [diacommerce@diacommerce.bg](mailto:diacommerce@diacommerce.bg)

**Luxembourg/Luxemburg**

Gen.Orph

Tél/Tel.: +33 (0)1 47 71 04 50

email: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Česká republika**

Gen.Orph

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

e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Magyarország**

Gen.Orph

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

e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Danmark**

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

**Deutschland**

Gen.Orph  
Tel: +49 30 8560687897  
email: [pharmacovigilance.DE@propharmagroup.com](mailto:pharmacovigilance.DE@propharmagroup.com)

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Pharma International S.A.  
Tel: +34 915 635 856  
e-mail: [farmacovigilancia@pharmaintl.net](mailto:farmacovigilancia@pharmaintl.net)

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Biovalley Investments Partner S.r.l.  
Tel: +39 040 899 2219  
e.mail: [info@biovalleyinvestmentspartner.it](mailto:info@biovalleyinvestmentspartner.it)

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Gen.Orph

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Biojam, S.A.  
Tel: +351 212 697 912  
e-mail: [farmacovigilancia@phagecon.pt](mailto:farmacovigilancia@phagecon.pt)

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Gen.Orph

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

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

**Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri cu alte website-uri despre boli rare și tratamente.