

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Miglustat Dipharma 100 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 100 mg miglustat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Hvide, opale kapsler (størrelse 4, 14.3 ± 0.3 mm) med "DPH02" trykt i sort på hæften og "100" trykt i sort på selve kapslen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Miglustat Dipharma er indiceret til oral behandling af voksne patienter med let til moderat Gauchers sygdom, type 1. Miglustat Dipharma må kun bruges til behandling af patienter, hvor enzymsubstitutionsterapi ikke er egnet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Miglustat Dipharma er indiceret til behandling af progressive neurologiske manifestationer hos voksne patienter og pædiatriske patienter med Niemann-Picks sygdom, type C (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør ledes af læger, der har kendskab til behandling af Gauchers sygdom eller Niemann-Picks sygdom, type C.

Dosering

Dosis ved Gauchers sygdom, type 1

Voksne

Den anbefalede startdosis for behandling af voksne patienter med Gauchers sygdom, type 1 er 100 mg tre gange dagligt.

Midlertidig dosisreduktion til 100 mg én eller to gange dagligt kan være nødvendig hos visse patienter på grund af diarré.

Pædiatrisk population

Miglustat virkning hos børn og unge i alderen 0-17 år med Gauchers sygdom, type 1, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Dosis ved Niemann-Picks sygdom, type C

Voksne

Den anbefalede dosis til behandling af voksne patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, er 200 mg tre gange dagligt.

Pædiatrisk population

Den anbefalede dosis til behandling af unge patienter (på 12 år og derover) med Niemann-Picks sygdom, type C er 200 mg tre gange dagligt.

Dosis til patienter under 12 år skal justeres på basis af legemsoverflade som vist nedenfor:

Legemsoverflade (m ²)	Anbefalet dosis
> 1,25	200 mg tre gange dagligt
> 0,88 – 1,25	200 mg to gange dagligt
> 0,73 – 0,88	100 mg tre gange dagligt
> 0,47 – 0,73	100 mg to gange dagligt
≤ 0,47	100 mg én gang dagligt

Midlertidig dosisreduktion kan være nødvendig hos visse patienter på grund af diarré.

Patientens gavn af behandling med miglustat skal evalueres regelmæssigt (se pkt. 4.4).

Der er begrænset erfaring med anvendelsen af miglustat til patienter under 4 år med Niemann-Picks sygdom, type C.

Særlige populationer

Ældre

Der er ingen erfaring med anvendelse af miglustat hos patienter over 70 år.

Nyreinsufficiens

Farmakokinetiske data tyder på øget systemisk eksponering for miglustat hos patienter med nyreinsufficiens. Hos patienter med en justeret kreatinin-clearance på 50-70 ml/min/1.73 m² bør indgivelsen starte med en dosis på 100 mg to gange dagligt hos patienter med Gauchers sygdom, type 1 og en dosis på 200 mg to gange dagligt (justeret efter legemsoverflade hos patienter under 12 år) hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C.

Hos patienter med en justeret kreatinin-clearance på 30-50 ml/min/1.73 m² bør indgivelsen starte med en dosis på 100 mg én gang dagligt hos patienter med Gauchers sygdom, type 1 og en dosis på 100 mg to gange dagligt (justeret efter legemsoverflade hos patienter under 12 år) hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C. Anvendelse til patienter med svær nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min/1.73 m²) kan ikke anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2).

Leverinsufficiens

Miglustat er ikke evalueret hos patienter med leverinsufficiens.

Administration

Oral anvendelse.

Miglustat Dipharma kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tremor

Cirka 37 % af patienterne i kliniske studier med Gauchers sygdom, type 1, og 58 % af patienterne i kliniske studier med Niemann-Picks sygdom, type C, rapporterede om tremor ved behandling. Disse

tremortilstande blev beskrevet som en overdreven fysiologisk tremor i hænderne.

Tremoren begyndte i reglen inden for den første måned af behandling og aftog i mange tilfælde efter 1 til 3 måneder med fortsat behandling. Dosisreduktion kan bedre tremoren, i reglen inden for nogle dage, men seponering af behandlingen kan sommetider være påkrævet.

Gastrointestinale forstyrrelser

Gastrointestinale bivirkninger, hovedsageligt diarré, er observeret hos mere end 80% af patienterne, enten ved behandlingsstart eller intermitterende under behandlingen (se pkt. 4.8). Mekanismen er højst sandsynligt hæmning af intestinale disaccharidaser såsom sucrase-isomaltase i mave-tarmkanalen, som medfører nedsat absorption af disaccharider fra føden. I klinisk praksis er det observeret, at miglustat-inducerede gastrointestinale bivirkninger reagerer på individuelle kostændringer (for eksempel nedsat indtagelse af saccharose, lactose og andre kulhydrater), på indtagelse af miglustat mellem måltiderne og/eller på lægemidler mod diarré, såsom loperamid. Hos nogle patienter kan en midlertidig dosisnedsættelse være nødvendig. Patienter med kronisk diarré eller andre vedvarende gastrointestinale bivirkninger, som ikke reagerer på disse tiltag, skal undersøges nærmere i overensstemmelse med klinisk praksis. Miglustat er ikke undersøgt hos patienter med signifikant gastrointestinal sygdom, herunder inflammatorisk tarmsygdom, i anamnesen.

Der er rapporteret om tilfælde af Crohns sygdom efter markedsføring hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, der blev behandlet med miglustat. Gastrointestinale forstyrrelser er hyppigt forekommende bivirkninger ved miglustat. Hos patienter med kronisk diarré og/eller abdominalsmerter, som ikke reagerer på behandling, eller i tilfælde af klinisk forværring, skal muligheden for Crohns sygdom derfor overvejes.

Effekt på spermatogenese

Der skal anvendes pålidelige kontraceptionsmetoder, mens mandlige patienter tager Miglustat Dipharma og i 3 måneder efter seponering. Miglustat Dipharma skal seponeres, og der skal anvendes pålidelig kontraception i de efterfølgende 3 måneder, før konception forsøges (se pkt. 4.6 og 5.3). Studier Undersøgelser på rotter har vist, at miglustat har en negativ effekt på spermatogenese og spermparametre samt nedsætter fertiliteten (se pkt. 4.6 og 5.3).

Særlige populationer

På grund af begrænset erfaring bør Miglustat Dipharma anvendes med forsigtighed hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens. Der er en nøje sammenhæng mellem nyrefunktion og clearance af miglustat, og eksponering for miglustat er markant øget hos patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Der er for øjeblikket utilstrækkelig klinisk erfaring med disse patienter til, at der kan gives doseringsanbefalinger. Anvendelse af Miglustat Dipharma til patienter med svær nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min/1.73 m²) kan ikke anbefales.

Gauchers sygdom type 1

Selvom der ikke er udført direkte sammenligninger med enzymsubstitutionsterapi (ERT) hos behandlingsnaive patienter med Gauchers sygdom, type 1, er der intet bevis for, at miglustat har fordele med hensyn til effektivitet eller sikkerhed i forhold til ERT. ERT er standardbehandling for patienter, der kræver behandling for Gauchers sygdom, type 1 (se pkt. 5.1). Miglustat virkning og sikkerhed er ikke specifikt evalueret hos patienter med svær Gauchers sygdom.

Regelmæssig monitorering af vitamin B₁₂-niveau anbefales på grund af den høje forekomst af vitamin B₁₂-mangel hos patienter med Gauchers sygdom, type 1.

Der er indberettet tilfælde af perifer neuropati hos patienter behandlet med miglustat med eller uden samtidige tilstande som cyanocobalamin-mangel og monoklonal gammopati. Perifer neuropati synes at være mere almindelig hos patienter med Gauchers sygdom, type 1 sammenlignet med befolkningen i almindelighed. Alle patienter bør vurderes neurologisk ved påbegyndelse af behandling og løbende

derefter.

Hos patienter med Gauchers sygdom, type 1 anbefales monitorering af trombocytallet. Let nedsat trombocytaltal uden forbindelse med blødning blev observeret hos patienter med Gauchers sygdom, type 1, som skiftede fra ERT til miglustat.

Niemann-Picks sygdom, type C

Fordelen ved behandling af neurologiske manifestationer med miglustat hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, skal regelmæssigt evalueres f.eks. hver 6. måned. Fortsat behandling skal revurderes efter mindst 1 års behandling med miglustat.

Der er observeret let nedsat trombocytaltal uden associeret blødning hos nogle patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, som er behandlet med miglustat. Hos patienter, der var inkluderet i den kliniske undersøgelse, havde 40-50 % ved *baseline* trombocytaltal, der lå under den nedre normale grænseværdi. Overvågning af trombocytallet anbefales hos disse patienter.

Reduceret vækst hos den pædiatriske population

Der har været rapporteret reduceret vækst hos nogle pædiatriske patienter med Niemann-Picks sygdom, type C i den tidlige fase af behandlingen med miglustat, hvor den initialt reducerede vægtøgning kan være ledsaget eller efterfulgt af reduceret højdevækst. Under behandling med miglustat skal væksten overvåges hos pædiatriske patienter og unge. Benefit/risk-forholdet ved fortsat behandling skal revurderes på individuel basis.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Begrænsede data tyder på, at samtidig indgivelse af miglustat og enzymsubstitutionsterapi med imiglucerase hos patienter med Gauchers sygdom, type 1 kan medføre reduceret eksponering for miglustat (reduktioner på cirka 22 % i $C_{\max}$ og 14 % i AUC blev observeret i en lilleparallel-gruppeundersøgelse). Denne undersøgelse tyder også på, at miglustat ingen eller begrænset effekt har på imiglucerases farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af miglustat hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist maternel og embryo-føtal toksicitet, herunder nedsat embryo-føtal overlevelse (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Miglustat passerer placenta, og Miglustat Dipharma bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om miglustat udskilles i mælk. Miglustat Dipharma bør ikke tages under amning.

Fertilitet

Rottestudier har vist, at miglustat har negativ virkning på sperm-parametre (motilitet og morfologi), hvorved fertiliteten reduceres (se pkt. 4.4 og 5.3).

Kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende prævention. Der skal anvendes pålidelige kontraceptionsmetoder, mens mandlige patienter tager Miglustat Dipharma og i de 3 måneder efter seponering (se pkt. 4.4 og 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Miglustat Dipharma påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Svimmelhed er indberettet som en almindelig bivirkning, og patienter, der lider af svimmelhed, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger, som blev rapporteret i kliniske studier med miglustat, var diarré, flatulens, abdominalsmerter, vægttab og tremor (se pkt. 4.4). Den hyppigst rapporterede alvorlige bivirkning i kliniske studier med miglustat var perifer neuropati (se pkt. 4.4).

I 11 kliniske undersøgelser med forskellige indikationer blev 247 patienter behandlet med miglustat i doser på 50-200 mg 3 gange dagligt i en periode på gennemsnitligt 2.1 år. Af disse patienter havde 132 Gauchers sygdom, type 1 og 40 havde Niemann-Picks sygdom, type C. Bivirkningerne var generelt af let til moderat sværhedsgrad og forekom med samme hyppighed uafhængigt af indikation og doseringer testet.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske undersøgelser og spontane indberetninger, som forekommer hos > 1 % af patienterne, er angivet i tabellen nedenfor efter systemorganklasse og frekvens (meget almindelig: $\geq 1/10$, almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$, ikke almindelig: $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$, sjælden: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$, meget sjælden: $< 1/10\ 000$). Bivirkningerne inden for hver frekvensgruppe er angivet i forhold til, hvor alvorlige de er, med de alvorligste først.

<u>Blod og lymfesystem</u>	
Almindelig	Thrombocytopenia
<u>Metabolisme og ernæring</u>	
Meget almindelig	Vægttab, nedsat appetit
<u>Psykkiske forstyrrelser</u>	
Almindelig	Depression, søvnløshed, nedsat libido
<u>Nervesystemet</u>	
Meget almindelig	Tremor
Almindelig	Perifer neuropati, ataksi, amnesi, paræstesi, hypæstesi, hovedpine, svimmelhed
<u>Mave-tarm-kanalen</u>	
Meget almindelig	Diarré, flatulens, abdominalsmerter
Almindelig	Kvalme, opkastning, abdominal distension/ubehag, obstipation, dyspepsi
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>	
Almindelig	Muskelspasmer, muskelsvaghed
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</u>	
Almindelig	Træthed, asteni, kuldegysninger og utilpashed
<u>Undersøgelser</u>	
Almindelig	Undersøgelser af nerveimpulsoverledning unormale

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Vægttab er rapporteret hos 55% af patienterne. Den højeste forekomst blev observeret mellem 6 og 12 måneder.

Miglustat er undersøgt ved indikationer, hvor visse hændelser rapporteret som bivirkninger, som f.eks. neurologiske og neuropsykologiske symptomer/tegn, kognitiv dysfunktion og trombocytopeni, også kunne skyldes de underliggende sygdomme.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Ingen akutte symptomer på overdosering er blevet identificeret. Miglustat er indgivet i doser på op til 3 000 mg/dag i op til seks måneder hos hiv-positive patienter under kliniske forsøg. De observerede bivirkninger omfattede granulocytopeni, svimmelhed og paræstesi. Leukopeni og neutropeni er ligeledes observeret i en lignende patientgruppe, der modtog 800 mg/dag eller højere dosis.

Behandling

I tilfælde af overdosering anbefales almen, understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre fordøjelseskkanaler og stofskifteprodukter, ATC-kode: A16AX06

Gauchers sygdom, type 1

Gauchers sygdom, er en nedarvet stofskiftelidelse, som skyldes en manglende evne til at nedbryde glucosylceramid, hvilket resulterer i lysosomal oplagring af dette stof og udbredt patologi. Miglustat er en hæmmer af glucosylceramidsyntase, det enzym, der er ansvarligt for det første trin i syntesen af de fleste glycolipider. *In vitro* hæmmes glucosylceramidsyntase af miglustat med en IC_{50} på 20-37 μ m. Ved *in vitro* undersøgelser er der desuden påvist en hæmmende funktion på en non- lysosomal glucosylceramidase. Den hæmmende funktion på glucosylceramidsyntase danner grundlaget for substratreduktionsterapi ved Gauchers sygdom.

Det pivotale forsøg med miglustat blev gennemført på patienter, der ikke kunne eller ikke ville modtage ERT. Årsagerne til ikke at modtage ERT omfattede belastningen ved intravenøse infusioner og vanskelighed ved venøs adgang. Otteogtyve patienter med let til moderat Gauchers sygdom, type 1 blev inkluderet i denne 12 måneders ikke-komparative undersøgelse, og 22 gennemførte undersøgelsen. Efter 12 måneder var der en gennemsnitlig reduktion i leverorganvolumen på 12.1 % og en gennemsnitlig reduktion i miltvolumen på 19.0%. En gennemsnitlig forøgelse af hæmoglobinkoncentrationen på 0.26 g/dl samt en gennemsnitlig forøgelse af trombocyttallet på $8.29 \times 10^9/l$ blev observeret. Atten patienter fortsatte dernæst med at modtage miglustat under en frivillig forlængelse af behandlingsprotokollen. Den kliniske nytte er blevet vurderet efter 24 og 36 måneder hos 13 patienter. Efter 3 års kontinuerlig behandling med miglustat var de gennemsnitlige reduktioner i lever- og miltorganvolumen på henholdsvis 17.5 % og 29.6 %. Der var en gennemsnitlig forøgelse af trombocyttallet på $22.2 \times 10^9/l$ og en gennemsnitlig forøgelse af hæmoglobinkoncentrationen på 0.95 g/dl.

En anden åben, kontrolleret undersøgelse randomiserede 36 patienter, som havde modtaget minimum 2 års behandling med ERT, i tre behandlingsgrupper: fortsat behandling med imiglucerase, imiglucerase i kombination med miglustat, eller skift til miglustat. Denne undersøgelse blev gennemført over en 6-måneders randomiseret sammenligningsperiode, efterfulgt af 18 måneders forlængelse, hvor alle patienter fik miglustat-monoterapi. I de første 6 måneder hos patienter, der skiftede til miglustat, var lever- og miltorganvolumina og hæmoglobinniveauer uændrede. Hos nogle patienter var der reduktioner i trombocytal og forhøjet chitotriosidaseaktivitet, hvilket tyder på, at miglustat-monoterapi måske ikke opretholder samme kontrol med sygdomsaktiviteten hos alle patienter. 29 patienter fortsatte i den forlængede periode. Sammenlignet med målingerne efter 6 måneder var sygdomskontrollen uændret efter 18 og 24 måneders miglustat-monoterapi (henholdsvis 20 og 6 patienter). Ingen patienter udviste hurtig forværring af Gauchers sygdom type 1 efter skift til miglustat-monoterapi.

Der blev benyttet en samlet daglig dosis på 300 mg miglustat fordelt på tre doser i ovennævnte to undersøgelser. En supplerende monoterapiundersøgelse blev gennemført på 18 patienter ved en samlet daglig dosis på 150 mg, og resultaterne tyder på reduceret effektivitet sammenlignet med en samlet daglig dosis på 300 mg.

Et åbent, non-komparativt studie af 2 års varighed inkluderede 42 patienter med Gauchers sygdom, type 1, som i mindst 3 år havde fået ERT, og som opfyldte kriteriet stabil sygdom i mindst 2 år. Patienterne skiftede til monoterapi med miglustat 100 mg tre gange dagligt. Levervolumen (primær effektvariabel) var uændret fra baseline til slutningen af behandlingen. Seks patienter afsluttede miglustat-behandling før tid på grund af potentiel forværring af sygdommen, som defineret i studiet. Tretten patienter afbrød behandlingen på grund af en bivirkning. Små gennemsnitlige reduktioner i hæmoglobin $[-0.95 \text{ g/dl (95 \% CI: -1.38; -0.53)}]$ og trombocytal $[-44.1 \times 10^9/l (95 \% CI: -57.6; -30.7)]$ sås mellem baseline og studieafslutning. Enogtyve patienter fuldførte 24 måneders behandling med miglustat. Af disse havde 18 patienter værdier ved baseline, der lå inden for de fastlagte terapeutiske mål for lever- og miltvolumen, hæmoglobinniveauer og trombocytal, og 16 patienter opretholdt værdier, der alle lå inden for disse terapeutiske målværdier efter 24 måneder.

Knoglemanifestationer hos patienter med Gauchers sygdom, type 1 blev evalueret i 3 open-label kliniske undersøgelser, hvor patienterne blev behandlet med miglustat 100 mg 3 gange dagligt i op til 2 år ($n=72$). I en poollet analyse af ukontrollerede data øgedes knoglemineraltæthedens Z-scores i columna lumbalis og lårbenshovedet med mere end 0.1 enhed fra baseline hos 27 (57%) og 28 (65%) af patienterne med længdegående knogletæthedsmålinger. Der var ingen tilfælde af knoglekriser, avaskulær nekrose eller fraktur i behandlingsperioden.

Niemann-Picks sygdom, type C

Niemann-Picks sygdom, type C, er en meget sjælden, altid progressiv og til sidst dødelig neurodegenererende sygdom, som er karakteriseret ved nedsat intracellulær lipidoverførsel. De neurologiske manifestationer skønnes at være sekundære til den unormale akkumulation af glycosphingolipider i de neurale og gliale celler.

Data, der understøtter miglustats sikkerhed og virkning ved Niemann-Picks sygdom, type C, stammer fra et prospektivt, åbent klinisk studie og en retrospektiv undersøgelse. Det kliniske studie omfattede 29 voksne og unge patienter i en 12 måneders kontrolleret periode, efterfulgt af forlænget behandling med en gennemsnitlig varighed fra 3,9 og op til 5,6 år. Yderligere 12 pædiatriske patienter blev inkluderet i et ukontrolleret delstudie med en gennemsnitlig varighed fra 3,1 år og op til 4,4 år. Af de 41 patienter, der deltog i studiet, blev 14 patienter behandlet med Miglustat i mere end 3 år. Undersøgelsen omfattede et patientmateriale på 66 patienter, som blev behandlet med Miglustat uden for den kliniske undersøgelse med en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 1,5 år. Begge datagrupper omfattede pædiatriske, unge og voksne patienter i alderen fra 1 år til 43 år. Den sædvanlige Miglustatdosis til voksne patienter var 200 mg 3 gange dagligt, og var justeret i forhold til legemsoverflade hos pædiatriske patienter.

Generelt viste data, at behandling med Miglustat kan reducere progressionen af klinisk relevante neurologiske symptomer hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C.

Fordelen ved behandling med Miglustat ved neurologiske manifestationer hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, skal evalueres regelmæssigt f.eks. hver 6. måned. Fortsat behandling skal revurderes efter mindst 1 års behandling med Miglustat (se pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske parametre for miglustat blev vurderet hos raske personer, et lille antal patienter med Gauchers sygdom, type 1, Fabrys sygdom, HIV-inficerede patienter og hos voksne, unge og børn med Niemann-Picks sygdom, type C, eller Gauchers sygdom, type 3.

Kinetikken for miglustat lader til at være dosislineær og tidsuafhængig. Hos raske personer absorberes miglustat hurtigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås cirka 2 timer efter dosering. Absolut biotilgængelighed er ikke bestemt. Samtidig indgivelse af mad mindsker absorptionshastigheden ($C_{\max}$ blev mindsket 36 %, og $t_{\max}$ forsinket 2 timer), men det har ingen statistisk signifikant virkning på absorptionsgraden af miglustat (AUC mindsket 14 %).

Det tilsyneladende distributionsvolumen for miglustat er 83 L. Miglustat bindes ikke til plasmaproteiner. Miglustat elimineres overvejende ved renal udskillelse, med genfindning i urin af uomdannet lægemiddel på 70-80% af dosis. Tilsyneladende oral clearance (CL/F) er 230 ± 39 ml/min. Den gennemsnitlige halveringstid er 6-7 timer.

Efter administration af en enkelt dosis på 100 mg ^{14}C -miglustat til raske frivillige personer blev 83% af radioaktiviteten genfundet i urin og 12% i fæces. Der blev identificeret flere metabolitter i urin og fæces. Den mest fremherskende metabolit i urin var miglustatglucuronid med 5% af dosis. Den terminale halveringstid for radioaktivitet i plasma var 150 timer, hvilket antyder tilstedeværelse af én eller flere metabolitter med meget lang halveringstid. Denne metabolit er ikke blevet identificeret, men kan akkumulere og nå koncentrationer, der overskrider miglustats ved steady-state.

Miglustats farmakokinetik er ens hos voksne patienter med Gauchers sygdom, type 1 og patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, sammenlignet med raske personer.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data blev opnået hos pædiatriske patienter i alderen 3-15 år, og patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, i alderen 5-16 år. Dosis til børn på 200 mg 3 gange dagligt, justeret i forhold til legemsoverflade, resulterede i $C_{\max}$ - og AUC_{τ} -værdier, som var på ca. det dobbelte af det, som blev opnået efter 100 mg 3 gange dagligt hos patienter med Gauchers sygdom, type 1, hvilket er i overensstemmelse med miglustats dosis-lineære farmakokinetik. Hos seks patienter med Gauchers sygdom, type 3 var koncentrationen af miglustat i cerebrospinalvæske ved steady state 31.4-67.2% af indholdet i plasma.

Begrænsede data hos patienter med Fabrys sygdom og nedsat nyrefunktion viste, at CL/F mindskes med aftagende nyrefunktion. Mens antallet af forsøgspersoner med let og moderat nyreinsufficiens var meget lille, tyder dataene på et omtrentligt fald i CL/F på henholdsvis 40% og 60% ved let og moderat nyreinsufficiens (se pkt. 4.2). Data for svær nyreinsufficiens er begrænset til to patienter med kreatinin-clearance i området 18-29 ml/min. og kan ikke ekstrapoleres under dette område. Disse data tyder på et fald i CL/F på mindst 70% hos patienter med svær nyreinsufficiens.

Af tilgængelige data blev der ikke bemærket nogen signifikante relationer eller tendenser mellem miglustats farmakokinetiske parametre og demografiske variabler (alder, kropsmasseindeks (BMI), køn eller race).

Der foreligger ingen tilgængelige farmakokinetiske data for patienter med leverinsufficiens, børn og unge med Gauchers sygdom, type 1, eller hos ældre (> 70 år).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De væsentligste virkninger, der var fælles for alle arter, var vægttab og diarré og, ved højere doser, skader på den gastrointestinale mucosa (erosioner og ulceration). Derudover var de virkninger, der sås hos dyr ved doser, som medfører eksponeringsniveauer, som er de samme eller moderat højere end det kliniske eksponeringsniveau: Ændringer i lymfeorganer hos alle testede arter, påvirkning af aminotransferaser, vakuolisering i thyroidea og pancreas, katarakt, nefropati og myokardieændringer hos rotter. Disse resultater blev betragtede som følger af svækkelse.

Indgivelse af miglustat til han- og hun-Sprague-Dawley-rotter ved oral gavage i 2 år i dosisniveauer på 30, 60 og 180 mg/kg/dag medførte øget forekomst af hyperplasi i testis' interstitielle celler (Leydigs celler) og adenomer hos hanrotter på alle dosisniveauer. Den systemiske eksponering ved den laveste dosis var mindre eller sammenlignelig med den, der ses hos mennesker (baseret på $AUC_{0-\infty}$) ved den anbefalede dosis for mennesker. Et No Observed Effect Level (NOEL) blev ikke fastlagt, og effekten var ikke dosisafhængig. Der var ingen lægemiddelrelateret stigning i tumorincidensen hos han- eller hunrotter i noget andet organ. Mekanismeundersøgelser viste en for rotter specifik mekanisme, som skønnes at være af ringe relevans for mennesker.

Indgivelse af miglustat til han- og hun-CD1-mus ved oral gavage i 2 år (dosisreduktion efter ½ år) i dosisniveauer på 210, 420 og 840/500 mg/kg/dag medførte øget forekomst af inflammatoriske og hyperplastiske læsioner i tyktarmen hos begge køn. Baseret på mg/kg/dag og korregeret for forskelle i fækal udskillelse, svarede doserne til 8,16 og 33/19 gange den højeste anbefalede humane dosis (200 mg 3 gange dagligt). Carcinomer i tyktarmen forekom lejlighedsvist ved alle doser med en statistisk signifikant stigning ved de høje doser. Det kan ikke udelukkes, at disse fund har relevans for mennesker. Der var ingen lægemiddelrelateret stigning i tumorincidensen i noget andet organ.

Miglustat viste ikke noget potentiale for mutagene eller clastogene effekter i et standardbatteri af genotoksicitetstest.

Toksicitetsundersøgelser efter gentagne doser på rotter viste degeneration og atrofi af sædkanalen. Øvrige undersøgelser afslørede ændringer i spermparametre (koncentration, motilitet og morfologi) overensstemmende med en observeret reduktion af fertiliteten. Disse virkninger forekom ved dosisniveauer justeret for dosisniveauer justeret for kropsoverfladeareal svarende til dem, der fandtes hos patienterne, men udviste reversibilitet.

Miglustat nedsatte embryo-/føtal overlevelse hos rotter og kaniner. Langvarig fødsel blev indberettet, postimplantationstab blev forøget, og der var en øget forekomst af vaskulære anomalier hos kaniner. Disse virkninger kan delvist være relaterede til maternel toksicitet.

Ændringer i laktation blev observeret hos hunrotter i en 1-årig undersøgelse. Mekanismerne ved denne virkning er ikke kendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Trykfarve

Sort jernoxid (E172)
Kaliumhydroxid
Shellak
Propylenglycol (E1520)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PCTFE/PVC og aluminium blister indeholdende 12 (perforeret enhedsdosis) eller 21 (ikke-perforeret) kapsler.

Pakningsstørrelse på 84 hårde kapsler i ikke-perforeret blister i æske.

Pakningsstørrelse på 84x1 hårde kapsler i perforeret enkeltdosisblister i æske.

Pakningsstørrelse på 84 hårde kapsler i ikke-perforeret blister i sekundær forseget blisterpakninger med papomslag.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dipharma Arzneimittel GmbH
Offheimer Weg 33
65549 Limburg a. d. Lahn
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1346/001
EU/1/18/1346/002
EU/1/18/1346/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. februar 2019

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Miglustat Dipharma findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Doppel Farmaceutici Srl
Via Volturno 48
Quinto dè Stampi
Rozzano (MI)
20089
Italien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, ER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Miglustat Dipharma 100 mg hårde kapsler

miglustat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 100 mg miglustat

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel.

84 hårde kapsler

84x1 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33
65549 Limburg a. d. Lahn
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1346/001

EU/1/18/1346/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Miglustat Dipharma

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Miglustat Dipharma 100 mg hårde kapsler

miglustat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, ER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE (blisterpakninger med papomslag)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Miglustat Dipharma 100 mg hårde kapsler

miglustat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 100 mg miglustat

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel.

84 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1346/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Miglustat Dipharma

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ ETUI

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Miglustat Dipharma 100 mg hårde kapsler

miglustat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

FORSEGLET BLISTERPAKNING MED PAPOMSLAG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Miglustat Dipharma 100 mg hårde kapsler

Miglustat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Miglustat Dipharma 100 mg hårde kapsler miglustat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Miglustat Dipharma
3. Sådan skal du tage Miglustat Dipharma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Miglustat Dipharma indeholder det aktive stof miglustat, som tilhører en gruppe af lægemidler, som påvirker stofskiftet. Det anvendes til behandling af to tilstande:

- **Miglustat Dipharma anvendes til behandling af let til moderat Gauchers sygdom, type 1, hos voksne.**

Ved Gauchers sygdom, type 1 er der et stof kaldet glucosylceramid, som ikke fjernes fra kroppen. Det ophobes i visse celler i kroppens immunsystem. Dette kan medføre forstørrelse af lever og milt, forandringer i blodet og knoglesygdom.

Den almindelige behandling af Gauchers sygdom, type 1 er enzymsubstitutionsterapi. Miglustat Dipharma anvendes kun, når en patient anses for uegnet til behandling med enzymsubstitutionsterapi.

- **Miglustat Dipharma anvendes også til behandling af fremadskridende neurologiske symptomer ved Niemann-Picks sygdom, type C, hos voksne og børn.**

Hvis du har Niemann-Picks sygdom, type C, ophobes fedt f.eks. glycosphingolipider i cellerne i din hjerne. Det kan resultere i forstyrrelser i neurologiske funktioner som f.eks. langsomme øjenbevægelser, balance, synkning og hukommelse samt i krampeanfald.

Miglustat Dipharma virker ved at hæmme et enzym, som kaldes 'glucosylceramidsyntase', som er ansvarlig for det første trin i omdannelsen af de fleste glycosphingolipider.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Miglustat Dipharma

Tag ikke Miglustat Dipharma:

- hvis du er allergisk over for miglustat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Miglustat Dipharma (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Miglustat Dipharma,

- hvis du lider af en nyresygdom
- hvis du lider af en leversygdom

Din læge vil udføre følgende undersøgelser før behandling og under behandling med Miglustat Dipharma:

- en undersøgelse for at kontrollere nerverne i dine arme og ben
- måling af vitamin B₁₂-niveauerne
- kontrollere din vækst, hvis du er barn eller ung med Niemann-Picks sygdom, type C
- kontrollere antallet af blodplader

Årsagen til disse undersøgelser er, at visse patienter har snurren eller følelsesløshed i hænder og fødder, eller vægttab, når de tager Miglustat Dipharma. Undersøgelserne vil hjælpe lægen til at beslutte, om disse virkninger skyldes din sygdom, eksisterende tilstande eller bivirkninger af Miglustat Dipharma (se punkt 4 for nærmere oplysninger).

Hvis du har diarré, vil din læge måske bede dig om følgende: at du ændrer din kost for at reducere indtagelsen af laktose og kulhydrater såsom sukrose (sukker), at du ikke tager Miglustat Dipharma sammen med måltider, eller at du nedsætter din dosis midlertidigt. I nogle tilfælde vil lægen ordinere et lægemiddel mod diarré, for eksempel loperamid. Der er rapporteret om tilfælde af Crohns sygdom (en inflammatorisk sygdom i mave-tarm-systemet) hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, der blev behandlet med miglustat. Henvend dig til din læge, hvis din diarré ikke reagerer på disse ændringer, eller hvis du har andre maveproblemer. Hvis det er tilfældet vil din læge muligvis beslutte, at der skal gennemføres flere undersøgelser for at afklare, om der er en anden årsag til Deres symptomer.

Mandlige patienter bør anvende sikre præventionsmidler under behandling med Miglustat Dipharma og i 3 måneder efter, at behandlingen er afsluttet.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge (under 18 år) med Gauchers sygdom, type 1, da det er uvist, om det virker.

Brug af andre lægemidler sammen med Miglustat Dipharma

Fortæl altid lægen eller apoteketspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, eller har gjort det for nylig. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer, mineraler..

Fortæl det til lægen, hvis du tager lægemidler, der indeholder imiglucerase, som nogle gange bruges samtidigt med Miglustat Dipharma. Imiglucerase kan nedsætte mængden af Miglustat Dipharma i kroppen.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Du må ikke tage Miglustat Dipharma, hvis du er gravid, eller hvis du overvejer at blive gravid. Din læge kan give dig yderligere oplysninger. Du skal benytte effektiv prævention, mens du tager Miglustat Dipharma. Du må ikke amme, mens du tager Miglustat Dipharma.

Mænd skal anvende sikker prævention under behandlingen og i 3 måneder efter, behandlingen med Miglustat Dipharma er afsluttet.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Miglustat Dipharma kan forårsage svimmelhed. Undgå være med at køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du føler dig svimmel.

3. Sådan skal du tage Miglustat Dipharma

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- **Ved Gauchers sygdom, type 1:** Til voksne, er den sædvanlige dosis én kapsel (100 mg) tre gange dagligt (morgen, eftermiddag og aften). Det vil sige maksimalt tre kapsler (300 mg) om dagen.
- **Ved Niemann-Picks sygdom, type C:** Til voksne og unge (over 12 år) er den sædvanlige dosis på to kapsler (200 mg) tre gange dagligt (morgen, eftermiddag og aften). Det vil sige maksimalt seks kapsler (600 mg) om dagen.

Lægen vil tilpasse dosis børn **under 12 år** med Niemann-Picks sygdom, type C.

Hvis du har problemer med dine nyrer, skal du muligvis starte med en lavere dosis. Hvis du lider af diarré under behandlingen med Miglustat Dipharma, vil din læge muligvis sætte din dosis ned, f.eks. til én kapsel (100 mg) én eller to gange dagligt (se punkt 4). Din læge vil fortælle dig, hvor længe behandlingen skal vare.

Miglustat Dipharma kan tages sammen med eller uden mad. Du skal synke kapslen hel med et glas vand.

Hvis du har taget for mange Miglustat Dipharma

Hvis du tager flere kapsler, end du har fået besked på, skal du straks søge læge. Miglustat er blevet anvendt i kliniske forsøg med doser på op til 3 000 mg: Dette medførte et fald i antallet af hvide blodlegemer og andre bivirkninger svarende til dem, der er beskrevet i punkt 4.

Hvis du har glemt at tage Miglustat Dipharma

Tag den næste kapsel til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Miglustat Dipharma

Stop ikke med at tage Miglustat Dipharma uden at rådføre dig med lægen. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mest alvorlige bivirkninger:

Nogle patienter har oplevet snurren eller følelsesløshed i hænder og fødder (almindelig bivirkning). Dette kan være tegn på perifer neuropati, som skyldes bivirkninger af Miglustat Dipharma, eller det kan være på grund af eksisterende lidelser. Din læge vil gennemføre nogle undersøgelser før og under behandling med Miglustat Dipharma for at bedømme dette (se punkt 2).

Hvis du får oplever af disse bivirkninger, skal du søge rådgivning hos lægen så hurtigt som muligt.

Hvis du får en let rysten, sædvanligvis af hænderne, skal du søge rådgivning hos lægen så hurtigt som muligt. Denne rysten forsvinder ofte, uden at det er nødvendigt at stoppe behandlingen. Af og til vil det være nødvendigt for lægen at nedsætte dosis eller stoppe behandlingen med Miglustat Dipharma for at stoppe denne rysten.

Meget almindelige: (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

De almindeligste bivirkninger er diarré, flatulens (luftafgang fra tarmen), mavesmerter, vægttab og nedsat appetit.

Hvis du oplever vægttab, når du starter behandling med Miglustat Dipharma, skal du ikke blive bekymret. Normalt ophører vægttabet ved fortsat behandling.

Almindelige: (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Almindelige bivirkninger af behandlingen omfatter hovedpine, svimmelhed, prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden, koordinationsforstyrrelser, nedsat følesans, fordøjelsesbesvær (halsbrand), kvalme (utilpashed), forstoppelse og opkastning, hævelse eller ubehag i maven, blødning fra hud og slimhinder og blå mærker pga. forandringer i blodet (for få blodplader). De neurologiske symptomer og blødning fra hud og slimhinder og blå mærker pga. forandringer i blodet (for få blodplader) kan skyldes underliggende sygdom.

Andre mulige bivirkninger er muskelkramper eller -svaghed, træthed, kulderystelser og utilpashed, depression, søvnbesvær, glemsomhed og nedsat lyst til sex (libido).

De fleste patienter oplever en eller flere af disse bivirkninger, som reglen i starten af behandlingen eller med mellemrum under behandlingen. De fleste tilfælde er milde og forsvinder hurtigt. Hvis nogle af disse bivirkninger giver anledning til problemer, skal du rådføre dig med lægen. Lægen kan nedsætte din dosis af Miglustat Dipharma eller anbefale et andet lægemiddel, der kan hjælpe med at kontrollere bivirkningerne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blister og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Miglustat Dipharma indeholder:

- - Aktivt stof: miglustat. Hver hård kapsel indeholder 100 mg miglustat.
- - Øvrige indholdsstoffer: magnesiumstearat, gelatine, titandioxid (E171), trykfarve (bestående af sort jernoxid (E172), propylenglycol (E1520) kaliumhydroxid, shellak).

Udseende og pakningsstørrelser

Miglustat Dipharma er en hvid uigennemsigtig 100 mg hård kapsel med "DPH02" trykt i sort på hættten og "100" trykt i sort på selve kapslen. Kapslerne ligger i PCTFE/PVC og aluminiumblister, i en pakningsstørrelse på 84 hårde kapsler i ikke-perforeret blisterpakninger i en æske eller blisterpakninger med papomslag, og 84x1 hårde kapsler i perforerede enhedsdosisblister i en æske. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Dipharma Arzneimittel GmbH
Offheimer Weg 33
65549 Limburg a. d. Lahn
Tyskland

Fremstiller

Doppel Farmaceutici S.r.l.
Via Volturmo 48
20089 Quinto dè Stampi - Rozzano (MI)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Miglustat Dipharma på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.