

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Miglustat Dipharma 100 mg hårda kapslar.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 100 mg miglustat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Vita ogenomskinliga (storlek 4, $14,3 \pm 0,3$ mm) kapslar med "DPH02" i svart tryck på överdelen och "100" i svart tryck på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Miglustat Dipharma är indicerat för oral behandling av vuxna patienter med mild till måttlig Gauchers sjukdom typ 1.

Miglustat Dipharma skall endast användas för behandling av patienter för vilka enzymsättningsbehandling inte är lämplig (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Miglustat Dipharma är indicerat för behandling av progressiva neurologiska manifestationer hos vuxna och barn med Niemann-Pick typ C (se avsnitt 4.4 och 4.5)

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling skall ges av läkare med god kunskap om behandling av Gauchers sjukdom eller Niemann-Pick typ C.

Dosering

Dosering för Gauchers sjukdom typ 1

Vuxna

Rekommenderad startdos för behandling av vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 är 100 mg tre gånger per dag.

Tillfällig minskning av dosen till 100 mg en eller två gånger per dag kan vara nödvändig hos vissa patienter pga diarré.

Pediatrik population

Effekt för miglustat för barn och ungdomar i åldern 0 till 17 år med Gauchers sjukdom typ 1 har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Dosering för Niemann-Pick typ C

Vuxna

Rekommenderad dos för behandling av vuxna med Niemann-Pick typ C är 200 mg tre gånger dagligen.

Pediatrik population

Den rekommenderade dosen för behandling av ungdomar (12 år och äldre) med sjukdomen Niemann-Pick typ C är 200 mg tre gånger dagligen.

Dosering hos patienter under 12 års ålder ska justeras baserat på kroppsytan, såsom beskrivs nedan:

Kroppsytan (m ²)	Rekommenderad dos
> 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

Tillfällig minskning av dosen kan vara nödvändigt hos vissa patienter pga diarré.

Nyttan av behandling med miglustat för patienten ska utvärderas regelbundet (se avsnitt 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet från användningen av miglustat hos patienter under 4 års ålder med Niemann-Pick typ C.

Speciella populationer

Äldre

Erfarenhet saknas av användning av miglustat till patienter över 70 år.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska data visar på ökad systemisk exponering för miglustat hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 och med kreatininclearance 50–70 ml/min/1.73 m², bör administrering inledas med en dos på 100 mg två gånger dagligen och hos patienter med Niemann-Pick typ C med en dos på 200 mg två gånger dagligen (justerat för kroppsytan hos patienter under 12 års ålder).

Hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 och med kreatininclearance 30–50 ml/min/1.73 m², bör administrering inledas med en dos på 100 mg en gång dagligen och hos patienter med Niemann-Pick typ C med en dos på 100 mg två gånger dagligen (justerat för kroppsytan hos patienter under 12 års ålder). Användning till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1.73 m²) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Miglustat har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Oral användning.

Miglustat Dipharma kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Tremor

Omkring 37 procent av patienterna i kliniska studier av Gauchers sjukdom typ 1 och 58% av patienterna i en klinisk studie av Niemann-Pick typ C rapporterade tremor under behandling. Denna

tremor beskrevs som uttalad fysiologisk tremor i händerna. Tremor började vanligtvis under den första månaden och försvann i många fall efter 1 till 3 månaders behandling.

Minskning av dosen kan vanligen lindra tremor inom några dagar, men ibland kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen.

Gastrointestinala störningar

Gastrointestinala händelser, framförallt diarré, har setts hos mer än 80 procent av patienterna, antingen vid påbörjande av behandlingen eller intermittent under behandlingen (se avsnitt 4.8). Mekanismen är högst troligen en hämning av intestinala disackaridaser såsom sackaras-isomaltas i mag-tarmkanalen som leder till minskad absorption av disackarider från födan. I klinisk praxis har man sett att miglustat-inducerade gastrointestinala händelser kan svara på individualiserade kostförändringar (till exempel minskning av intag av sackaros, laktos och andra kolhydrater), ändrad dosering av miglustat (mellan måltider istället för i samband med måltid) och/eller diarrébehandlingar med läkemedel såsom loperamid. Hos vissa patienter kan tillfällig dosminskning bli nödvändig. Patienter med kronisk diarré eller andra långvariga besvär från magtarmkanalen, som inte svarar på dessa interventioner, skall undersökas enligt gängse klinisk praxis. Miglustat har inte utvärderats hos patienter med signifikant mag-tarmsjukdom, inkluderande inflammatorisk tarmsjukdom, i anamnesen.

Effekter på spermatogenes

Manliga patienter bör använda tillförlitlig preventivmetod under behandling med Miglustat Dipharma. Försök med råttor har visat att miglustat har negativ inverkan på spermatogenes och spermparametrar samt reducerar fertilitet (se avsnitt 4.6 och 5.3). Tills mer information finns tillgänglig ska därför manliga patienter sluta ta Miglustat Dipharma och att använda tillförlitlig preventivmetod i ytterligare 3 månader, innan försök till befruktning görs.

Speciella populationer

Miglustat bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion pga begränsad erfarenhet. Det finns ett nära samband mellan njurfunktion och clearance av miglustat. Exponeringen för miglustat är märkbart ökad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). För närvarande finns det inte tillräcklig klinisk erfarenhet av dessa patienter för att ge dosrekommendationer. Användning av Miglustat Dipharma hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²) rekommenderas inte.

Gauchers sjukdom typ 1

Även om inga direkta jämförelser gjorts med enzymsättningsbehandling (ERT) hos tidigare obehandlade patienter med Gauchers sjukdom typ 1, finns inget som tyder på en bättre effekt eller säkerhet med miglustat jämfört med ERT. ERT är standardbehandling vid vård av patienter som kräver behandling för Gauchers sjukdom typ 1 (se avsnitt 5.1). Effektivitet och säkerhet för miglustat har inte specifikt utvärderats hos patienter med grav Gauchers sjukdom.

Regelbunden kontroll av vitamin B₁₂-värdet rekommenderas, eftersom brist på vitamin B₁₂ är vanligt förekommande hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1.

Fall av perifer neuropati har rapporterats hos patienter som behandlats med miglustat med eller utan samtidigt tillstånd såsom vitamin B₁₂-brist och monoklonal gammopati. Perifer neuropati verkar vara vanligare hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 jämfört med normalpopulationen. Alla patienter bör genomgå neurologisk utvärdering såväl före behandlingsstart som under behandlingen.

Hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 rekommenderas monitorering av trombocytnivå. En lätt minskning av trombocytnivåer utan samtidig blödning har setts hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som ställts om från ERT till miglustat.

Niemann-Pick typ C

Nyttan av behandling med miglustat avseende neurologiska manifestationer hos patienter med Niemann-Pick typ C ska utvärderas regelbundet t.ex. var sjätte månad; fortsatt behandling ska utvärderas efter minst ett års behandling med miglustat.

Mild reduktion i trombocytnivån utan samband med blödning observerades hos vissa patienter med Niemann-Pick typ C som behandlades med miglustat. Hos patienter som ingick i den kliniska prövningen hade 40%-50% av patienterna en trombocytnivå under den lägsta normalnivån vid baseline. Uppföljning av trombocytnivåerna rekommenderas hos dessa patienter.

Pediatrik population

Minskad tillväxt har rapporterats hos vissa barn med Niemann-Pick typ C i den tidigare fasen av behandling med miglustat, då den initialt reducerade viktökningen kan vara förenad med eller följas av en minskad tillväxt i längd. Tillväxt ska monitoreras hos barn och ungdomar under behandling med miglustat; nytta/risk balansen ska utvärderas på individuell basis avseende fortsatt behandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Begränsade data antyder att samtidig administrering av miglustat och enzymsättning med imiglukeras hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 kan resultera i reducerad exponering för miglustat (omkring 22 procent minskning av C_{max} och 14 procent minskning av AUC observerades i en liten parallellgruppstudie). Denna studie tyder även på att miglustat har begränsad eller ingen effekt på farmakokinetiken för imiglukeras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med miglustat saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, bl.a. dystoki (se 5.3). Risken för människa är okänd. Miglustat passerar placenta. Miglustat skall inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om miglustat utsöndras i bröstmjolk. Miglustat Dipharma skall inte tas under amning.

Fertilitet

Studier på råttor har visat att miglustat har en negativ påverkan på spermieparametrar (motilitet och morfologi) och minskar därmed fertiliteten (se avsnitt 4.4 och 5.3). Tills ytterligare information är tillgänglig, rekommenderas att innan man försöker att skaffa barn bör manliga patienter sluta använda Miglustat Dipharma och använda pålitlig preventivmetod under ytterligare 3 månader.

Preventivmedel skall användas av fertila kvinnor. Manliga patienter skall använda pålitliga preventivmetoder under behandling med Miglustat Dipharma (se avsnitt 4.4 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Miglustat Dipharma har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. En vanligt rapporterad biverkning är yrsel och patienter som lider av yrsel bör inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska studier med miglustat är diarré, flatulens, buksmärter, viktminskning och tremor (se avsnitt 4.4). Den vanligaste allvarliga reaktionen som rapporterats vid behandling med miglustat i kliniska prövningar är perifer neuropati (se avsnitt 4.4).

I 11 kliniska prövningar på olika indikationer behandlades 247 patienter med miglustat i doser mellan 50-200 mg tre gånger dagligen, med en genomsnittlig behandlingstid på 2.1 år. Utav dessa patienter hade 132 Gauchers sjukdom typ 1 och 40 hade Niemann-Pick typ C. Biverkningarna var generellt milda till måttliga i svårighetsgrad och inträffade med samma frekvens för de indikationer och doser som prövats.

Biverkningar i tabellform

Biverkningar från kliniska prövningar och spontanrapportering, som förekommit hos >1% av patienterna, anges i tabellen nedan och är uppdelade efter organsystem och frekvens (mycket vanlig: $\geq 1/10$, vanlig: $\geq 1/100$, < 1/10, mindre vanlig: $\geq 1/1\ 000$, < 1/100, sällsynt: $\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000, mycket sällsynt: < 1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<u>Blodet och lymfsystemet</u>	
Vanlig	Trombocytopeni
<u>Metabolism och nutrition</u>	
Mycket vanlig	Viktminskning, minskad aptit
<u>Psykiska störningar</u>	
Vanlig	Depression, insomni, minskad libido
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	
Mycket vanlig	Tremor
Vanlig	Perifer neuropati, ataxi, amnesi, parestesi, hypoestesi, huvudvärk, yrsel
<u>Magtarmkanalen</u>	
Mycket vanlig	Diarré, gaser, magsmärtor
Vanlig	Illamående, kräkning, mag-distension/obehag, förstoppning, dyspepsi
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	
Vanlig	Muskelspasm, muskelsvaghet
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	
Vanlig	Trötthet, asteni, frossa och allmän sjukdomskänsla
<u>Undersökningar</u>	
Vanlig	Abnormal nervledningshastighet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Viktminskning har rapporterats hos omkring 55 procent av patienterna. Den största prevalensen sågs efter mellan 6 och 12 månaders behandling.

Miglustat har studerats på indikationer där vissa händelser, rapporterade som biverkningar, såsom neurologiska och neuropsykologiska symtom/tecken, kognitiv dysfunktion och trombocytopeni också kan vara orsakade av det underliggande tillståndet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via: [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symptom

Inga akuta symptom på överdosering har påvisats. Miglustat har administrerats i doser upp till 3000 mg/dag i upp till sex månader hos HIV-positiva patienter i kliniska prövningar. Biverkningar som observerats är bl.a. granulocytopeni, yrsel och parestesi. Leukopeni och neutropeni har också observerats i en liknande grupp av patienter som fick 800 mg/dag eller högre doser.

Behandling

Vid överdos rekommenderas generell medicinsk vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning .

ATC-kod: A16AX06

Gauchers sjukdom typ 1

Gauchers sjukdom är en ärftlig ämnesomsättningssjukdom som orsakas av oförmåga att bryta ner glukosylceramid, vilket leder till lysosomal inlagring av detta ämne och utbredd patologi.

Miglustat är en hämmare av glukosylceramid-syntetas, det enzym som ansvarar för det första steget i syntesen av de flesta glykolipider. *In vitro*, hämmas syntesen av glykosylceramid av miglustat med IC_{50} av 20-37 μ M. Dessutom har en inhiberande effekt på ett icke-lysosomalt glykosylceramidas visats experimentellt *in vitro*. Den inhiberande effekten på glykosylceramidsyntesen utgör grunden för substratreducerande behandling av Gauchers sjukdom.

Den viktigaste studien med miglustat utfördes med patienter som inte kunde eller inte ville behandlas med ERT. Anledningar till att inte behandlas med enzymsättning var bl.a. ovilja mot intravenös infusion och svårigheter att hitta vener. Tjugoåtta patienter med mild till måttlig Gauchers sjukdom typ 1 inkluderades i denna 12 månaders-, icke jämförande studie varav 22 patienter fullföljde studien. Vid 12 månader var den genomsnittliga minskningen i leverns organvolym 12,1 procent och den genomsnittliga minskningen i mjältens organvolym 19,0 procent. En genomsnittlig ökning av hemoglobinkoncentrationen med 0,26 g/dl samt en genomsnittlig ökning av trombocytantal med $8,29 \times 10^9/l$ observerades. Arton patienter fortsatte sedan behandlingen med miglustat i en frivillig uppföljningsstudie. Kliniska fördelar utvärderades vid 24 och 36 månader hos 13 patienter. Efter 3 års kontinuerlig behandling med miglustat var den genomsnittliga minskningen i leverns och mjältens organvolym 17,5 procent respektive 29,6 procent. En genomsnittlig ökning av trombocytantal med $22,2 \times 10^9/l$ och en genomsnittlig ökning av hemoglobinkoncentration med 0,95 g/dl observerades.

I en andra öppen, kontrollerad studie randomiserades 36 patienter som behandlats i minst 2 år med ERT till tre behandlingsgrupper: fortsatt behandling med imiglukeras, imiglukeras i kombination med miglustat eller övergång till miglustat. Studien var en randomiserad jämförelse som pågick under en 6-månadersperiod följt av 18 månaders fortsättning där alla patienter fick miglustat som monoterapi. Under de första 6 månaderna hos de patienter som fick byta till miglustat, var leverns och mjältens organvolym samt hemoglobinvärdet oförändrat. Hos några patienter sågs minskat trombocytantal och ökning i chitotriosidasaktivitet, vilket tyder på att behandling med enbart miglustat eventuellt inte upprätthåller samma kontroll av sjukdomsaktivitet hos alla patienter. 29 patienter fortsatte i uppföljningsperioden. Vid jämförelse med mätningarna vid 6 månader var sjukdomens stabilitet oförändrad efter 18 och 24 månaders behandling med miglustat i monoterapi (20 respektive 6 patienter). Ingen patient uppvisade någon snabb försämring av Gauchers sjukdom typ 1 efter att ha bytt till monoterapi med miglustat.

En daglig totaldos på 300 mg miglustat, uppdelad på tre doser, användes i de två ovanstående studierna. Dessutom genomfördes en monoterapistudie med 18 patienter med en daglig totaldos på 150 mg. Resultaten tyder på reducerad effektivitet jämfört med en daglig totaldos på 300 mg.

I en öppen, icke jämförande, 2-årsstudie inkluderades 42 patienter med Gauchers sjukdom typ 1, som hade erhållit minst 3 års ERT och som uppfyllde kriterierna för stabil sjukdom under minst 2 år. Patienterna ställdes om till monoterapi med miglustat 100 mg tre gånger dagligen. Levervolymen (primär effektvariabel) förblev oförändrad från baseline till slutet av behandlingen. Hos sex patienter avslutades miglustatbehandlingen i förväg på grund av potentiell försämring av sjukdomen, enligt definition i studien. Hos tretton patienter avbröts behandlingen på grund av biverkningar. Små sänkningar i hemoglobin [$-0,95$ g/dl (95% CI: $-1,38, -0,53$)] and trombocyter [$-44,1 \times 10^9/l$ (95% CI:

–57.6, –30.7)] sågs mellan baseline och slutet av studien. Tjugoen patienter fullföljde 24 månaders behandling med miglustat. Av dessa var 18 patienter vid baseline inom etablerade terapeutiska mål för lever- och mjältyvolym, hemoglobinvärden och trombocytantal, och 16 patienter förblev inom alla dessa terapeutiska mål vid månad 24.

Benmanifestationer av Gauchers sjukdom typ 1 har utvärderats i 3 öppna kliniska studier hos patienter som behandlats med miglustat 100 mg tre gånger dagligen i upp till 2 år (n = 72). I en poolad analys av okontrollerade data, ökade Z-värdet (Z-score) vid bestämning av benmineraldensitet i ländryggen och lårbenshalsen med mer än 0,1 enheter från utgångsvärdet hos 27 (57 procent) respektive 28 (65 procent) patienter med longitudinella bendensitetsmätningar. Ingen förekomst av benkriser, avaskulär nekros eller frakturer sågs under behandlingsperioden.

Niemann-Pick typ C

Niemann-Pick type C är en mycket ovanlig sjukdom, undantagslöst progressiv och slutligen dödlig neurodegenerativ sjukdom som kännetecknas av ofullständig intracellulär lipidtransport. De neurologiska manifestationerna anses vara sekundära till den onormala ansamlingen av glykosfingolipider i neuronala och glia celler.

Data som bekräftar säkerhet och effect med miglustat behandling av Niemann-Pick typ C kommer från en prospektiv öppen klinisk prövning och en retrospektiv kartläggning. I den kliniska prövningen inkluderades 29 vuxna och ungdomar i en 12-månaders kontrollerad fas, följt av en förlängd behandlingsperiod med en total genomsnittlig duration av 3,9 år upp till 5,6 år. I tillägg ingick 12 barn i en icke-kontrollerad sub-studie som i genomsnitt varade 3,1 år upp till 4,4 år. Bland de 41 patienter som ingick i studien behandlades 14 med miglustat i mer än 3 år. Kartläggningen innefattade en fallserie med 66 patienter som behandlats med miglustat, utanför den kliniska prövningen, i medeltal 1,5 år. Båda grupperna innefattade barn, ungdomar och vuxna patienter med ett åldersspann från 1 år till 43 år. Den vanligaste dosen av miglustat hos vuxna patienter var 200 mg tre gånger dagligen och justerades efter kroppsytta hos barn.

Totalt sett visar data att behandling med miglustat kan minska progressionen av kliniskt relevanta neurologiska symptom hos patienter med Niemann-Pick typ C.

Nyttan av behandling med miglustat avseende neurologiska manifestationer hos patienter med Niemann-Pick typ C ska utvärderas regelbundet t.ex. var sjätte månad; fortsatt behandling ska utvärderas efter minst ett års behandling med miglustat (se avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska parametrar för miglustat utvärderades hos friska försökspersoner, hos ett litet antal patienter med Gauchers sjukdom typ 1, hos patienter med Fabrys sjukdom, HIV smittade patienter och hos vuxna, ungdomar och barn med Niemann-Pick typ C eller Gauchers sjukdom typ 3.

Kinetiken hos miglustat verkar vara doslinjär och oberoende av tid. Hos friska försökspersoner absorberas miglustat snabbt. Maximal plasmakoncentration uppnås omkring 2 timmar efter administrering. Absolut biotillgänglighet har inte fastställts. Samtidigt intag av föda minskar absorptionshastigheten (C_{max} minskade med 36 procent och t_{max} försköts 2 timmar). Detta har dock ingen statistiskt signifikant betydelse för omfattningen av absorptionen av miglustat (AUC minskade med 14 procent).

Skenbar distributionsvolym av miglustat är 83 l. Miglustat binds inte till plasmaproteiner. Miglustat utsöndras huvudsakligen via njurarna och återfinns som oförändrat läkemedel i urin motsvarande 70-80 procent av dosen. Skenbar oral clearance (CL/F) är 230 ± 39 ml/min. Den genomsnittliga halveringstiden är 6–7 timmar.

Efter administration av en dos med 100 mg ^{14}C -miglustat till friska försökspersoner återfanns 83 procent av radioaktiviteten i urinen och 12 procent i feces. Flera metaboliter identifierades i urin och feces. Den vanligast förekommande metaboliten i urin var miglustat glucuronid svarande för 5

procent av dosen. Terminal halveringstid för radioaktivitet i plasma var 150 h, vilket tyder på närvaro av en eller flera metaboliter med mycket lång halveringstid. Metaboliten som orsakar detta har inte identifierats men kan ackumuleras och nå koncentrationer som överstiger de för miglustat vid steady-state.

Farmakokinetiken för miglustat är liknande hos vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som hos patienter med Niemann-Pick typ C jämfört med friska försökspersoner.

Pediatrisk population

Farmakokinetisk data inhämtades hos barn i åldrarna 3 till 15 år med Gauchers sjukdom typ 3 och hos patienter med Niemann-Pick typ C i åldrarna 5 till 16 år. Dosering till barn med 200 mg tre gånger dagligen, justerat för kroppsyta, resulterade i C_{max} och AUC_{τ} värden som var ungefär två gånger högre än de som uppnåts efter 100 mg tre gånger dagligen hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1, vilket överensstämmer med den dos-linjära farmakokinetiken hos miglustat. Vid steady-state var koncentrationen av miglustat i cerebrospinalvätska hos sex Gaucher typ 3 patienter 31,4–67,2 procent av den i plasma.

Begränsade data från patienter med Fabrys sjukdom och nedsatt njurfunktion visade att CL/F minskar med minskande njurfunktion. Trots att antalet studiepatienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion var relativt litet, tyder data på en ungefärlig minskning av CL/F på 40 procent respektive 60 procent, vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Data för grav njurfunktionsnedsättning är begränsade till två patienter med kreatininclearance 18-29 ml/min och kan inte extrapoleras under dessa värden. Dessa data tyder på en minskning av CL/F med minst 70 procent hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Utifrån de olika data som finns tillgängliga har inget signifikant förhållande eller tydliga trender observerats mellan miglustats farmakokinetiska parametrar och demografiska variabler (ålder, BMI, kön eller folkgrupp).

Det finns inga data för farmakokinetiken hos patienter med nedsatt leverfunktion eller hos äldre (> 70 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De huvudsakliga effekterna, gemensamma för alla arter, var viktnedgång, diarré och, vid högre doser, skada på slemhinnan i mag-tarmsystemet (erosion och ulceration). Effekter hos djur vid doser som gav en exponering liknande den eller något högre än den kliniska var dessutom: förändringar i de lymfoida organen hos alla testade arter, förändringar i aminotransferaser, vakuolisering av thyreoidea och pancreas, grå starr, nefropati och myokardförändringar hos råttor. Dessa fynd ansågs vara sekundära och bero på försvagat allmäntillstånd.

Administrering av miglustat till han- och honråttor (Sprague-Dawley) via oral sondmatning under 2 år med doser på 30, 60 och 180 mg/kg/dag, resulterade i en ökad incidens av hyperplasi hos testikulära interstitiella celler (Leydig celler) samt adenom hos hanråttor vid samtliga dosnivåer. Den systemiska exponeringen vid den lägsta dosen, var under eller jämförbar med den som observerats hos människa (baserat på $AUC_{0-\infty}$) vid den rekommenderade humandosen. En icke-effektnivå (No Observed Effect Levels - NOEL) kunde inte fastställas och effekten var inte dosberoende. Det fanns ingen substansrelaterad ökning av tumörer i något annat organ hos han- eller honråttor. Mekanistiska studier visade en mekanism specifik för råttor, vilken bedöms ha liten relevans för människa.

Administrering av miglustat till han- och honmöss (CD1) via oral sondmatning i 2 år med doser på 210, 420, och 840/500 mg/kg/dygn (reducerad dos efter ett halvår) resulterade i en ökad incidens av inflammatoriska och hyperplastiska förändringar i tjocktarmen hos djur av bägge könen. Baserat på mg/kg/dag och korrigering för skillnader i fekal utsöndring, motsvarar doserna 8, 16 och 33/19 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa (200 mg tre gånger dagligen). Karcinom i tjocktarmen förekom sporadiskt vid alla doser med en statistiskt signifikant ökning i högdosgruppen.

Det kan inte uteslutas att dessa fynd har relevans för människa. Det fanns ingen läkemedelsrelaterad ökning av tumörincidensen i något annat organ.

Miglustat visade inga mutagena eller klastogena effekter i en standarduppsättning av tester för genotoxicitet.

Toxicitetsstudier med upprepad dosering i råttor visade effekter på epitelet i tubuli seminiferi i testis. Andra studier påvisade förändringar i spermieparametrar (motilitet och morfologi), vilket överensstämmer med den observerade nedsatta fertiliteten. Dessa effekter noterades vid exponeringsnivåer liknande de vid klinisk användning men visade sig vara reversibla. Miglustat påverkade embryo-/fosteröverlevnad hos råttor och kanin, dystoki rapporterades, ökade förluster efter implantation och en ökad frekvens av vaskulära anomalier förekom hos kanin. Dessa effekter kan delvis relateras till maternal toxicitet.

Förändringar i laktation observerades hos råttor av honkön vid en ettårsstudie. Mekanismen bakom denna effekt är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Kapseltryck

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid

Shellack

Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel behöver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PCTFE/PVC och Aluminium blisterför som innehåller 12 (perforerad enhetsdos) eller 21 (icke-perforerade) kapslar.

Förpackningsstorlek på 84 kapslar i icke-perforerade blisterförpackningar.

Förpackningsstorlek på 84x1 kapslar i perforerade endosblisterförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dipharma B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097JB Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 februari 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Doppel Farmaceutici Srl
Via Volturmo 48
Quinto de Stampi
Rozzano (MI)
20089
Italien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Miglustat Dipharma 100 mg hårda kapslar

miglustat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 100 mg miglustat

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel
84 kapslar
84x1 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dipharma B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097JB Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Miglustat Dipharma

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Miglustat Dipharma 100 mg hårda kapslar

miglustat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dipharma B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Miglustat Dipharma 100 mg hårda kapslar miglustat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Miglustat Dipharma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Miglustat Dipharma
3. Hur du tar Miglustat Dipharma
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Miglustat Dipharma ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Miglustat Dipharma är och vad det används för

Miglustat Dipharma innehåller den aktiva substansen miglustat som tillhör en grupp läkemedel som påverkar metabolism. Det används för att behandla två sjukdomar:

- **Miglustat Dipharma används för att behandla mild till måttlig Gauchers sjukdom typ 1 hos vuxna.**

För Gauchers sjukdom typ 1, avlägsnas inte en substans kallad glukosylceramid från din kropp. Den börjar inlagras i vissa celler som hör till kroppens immunsystem. Detta kan leda till lever- och mjältförstoring, förändringar i blodet samt skelettsjukdom.

Gauchers sjukdom typ 1 behandlas normalt med enzymsättningsbehandling. Miglustat Dipharma används endast om patienten inte anses lämpad för behandling med enzymsättningsbehandling.

- **Miglustat Dipharma används också för att behandla tilltagande neurologiska symptom vid sjukdomen Niemann-Pick typ C hos vuxna och barn.**

Om du har sjukdomen Niemann-Pick C lagras fetter, såsom glykosphingolipider i dina hjärnceller. Detta kan leda till störningar i de neurologiska funktionerna såsom långsamma ögonrörelser, balans, sväljförmåga, minnet och till kramper.

Miglustat Dipharma verkar genom att hämma ett enzym som heter ”glukosylceramid syntetas”, vilket ansvarar för det första steget i tillverkningen av de flesta glykosphingolipider.

2. Vad du behöver veta innan du tar Miglustat Dipharma

Ta inte Miglustat Dipharma:

- om du är allergisk mot miglustat eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Miglustat Dipharma

- om du har någon njursjukdom
- om du har någon leversjukdom

Eftersom en del patienter har upplevt stickningar eller domningar i händer och fötter eller minskat i vikt, medan de tagit Miglustat Dipharma, kommer din läkare att utföra följande kontroller före och under behandling med Miglustat Dipharma:

- undersökning för att kontrollera nerverna i dina armar och ben
- mätning av vitamin B₁₂-värde.
- följa din tillväxt om du är ett barn eller ungdom med sjukdomen Niemann-Pick typ C.
- kontrollera antalet blodplättar

Kontrollerna gör det lättare för läkaren att avgöra om dessa problem är på grund av din sjukdom eller något du har haft sedan tidigare, eller om de beror på biverkningar av Miglustat Dipharma (för övriga upplysningar se avsnitt 4).

Om du får diarré, kan din läkare be dig att förändra din kost så att du minskar intaget av mjölksocker och kolhydrater såsom sackaros (vanligt socker). Läkaren kan också be dig att inte ta Miglustat Dipharma tillsammans med mat. I vissa fall kan läkaren tillfälligt sänka din dos eller förskriva någon medicin mot diarré (såsom loperamid). Om din diarré inte svarar på dessa åtgärder, eller om du har något annat problem med magen, skall du rådfråga din läkare. I sådant fall kan din läkare besluta om ytterligare utredningar.

Manliga patienter bör använda tillförlitlig preventivmetod under behandling med Miglustat Dipharma och i 3 månader efter avslutad behandling.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar (under 18 år) med Gauchers sjukdom typ 1 för det är inte känt om det fungerar mot den sjukdomen.

Andra läkemedel och Miglustat Dipharma

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkare om du tar läkemedel som innehåller imiglukeras, som ibland används samtidigt som Miglustat Dipharma. De kan sänka mängden Miglustat Dipharma i din kropp.

Graviditet, amning och fertilitet

Du bör inte ta Miglustat Dipharma om du är gravid eller planerar att bli gravid. Din läkare kan ge dig mer information. Du måste använda säker preventivmetod när du tar Miglustat Dipharma. Amma inte när du tar Miglustat Dipharma.

Manliga patienter skall använda pålitliga preventivmetoder under behandling med Miglustat Dipharma och 3 månader efter avslutad behandling.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Miglustat Dipharma kan få dig att känna dig yr. Kör inte något fordon och använd inga verktyg eller maskiner om du känner dig yr.

3. Hur du tar Miglustat Dipharma

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- **För Gauchers sjukdom typ 1:** För vuxna patienter är den vanliga dosen en kapsel (100 mg) tre gånger om dagen (morgon, eftermiddag och kväll). Detta innebär en daglig maxdos på tre kapslar (300 mg).
- **För sjukdomen Niemann-Pick typ C:** För vuxna och ungdomar (över 12 år) är den vanliga dosen två kapslar (200 mg) tre gånger om dagen (morgon, eftermiddag och kväll). Detta innebär en daglig maxdos på 6 kapslar (600 mg).

För barn **under 12 års ålder** som har sjukdomen Niemann-Pick typ C kommer läkaren att anpassa dosen.

Om du har problem med njurarna kan du få en lägre startdos. Din läkare kan sänka din dos t.ex. till en kapsel (100 mg) en eller två gånger om dagen, om du lider av diarré under behandling med Miglustat Dipharma (se avsnitt 4). Din läkare talar om hur länge du kommer att behandlas.

Miglustat Dipharma kan tas med eller utan mat. Du bör svälja hela kapseln med ett glas vatten.

Om du har tagit för stor mängd av Miglustat Dipharma

Rådgör omedelbart med din läkare om du tagit fler kapslar än du borde. Miglustat Dipharma har använts i kliniska prövningar i doser som är tio gånger högre än den dos som rekommenderas: detta orsakade en minskning av antalet vita blodkroppar och andra biverkningar liknade dem som beskrivs i avsnitt 4.

Om du har glömt att ta Miglustat Dipharma

Ta nästa kapsel vid vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Miglustat Dipharma

Sluta inte ta Miglustat Dipharma utan att tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarligaste biverkningarna

Vissa patienter har upplevt stickningar eller domningar i händer och fötter (vanligt förekommande). Detta kan vara tecken på perifer neuropati på grund av biverkningar av Miglustat Dipharma eller på grund av redan existerande tillstånd. Din läkare kommer att utföra några kontroller före och under behandling med Miglustat Dipharma för att utvärdera detta (se avsnitt 2).

Om du upplever något av dessa symptom, rådfråga din läkare så snart som möjligt.

Om du får lättare skakningar, vanligtvis i **händerna**, **rådfråga din läkare** så snart som möjligt. Dessa skakningar försvinner oftast utan att behandlingen måste avbrytas. Ibland behöver din läkare minska dosen eller avbryta behandlingen med Miglustat Dipharma, för att du ska bli av med skakningarna.

Mycket vanliga – kan drabba mer än 1 av 10 personer

De vanligaste biverkningarna är diarré, gaser, buk- (mag-) smärtor, viktminskning och minskad aptit.

Oroa dig inte **om du minskar något i vikt** när du börjar behandlingen med Miglustat Dipharma. Vanligtvis slutar man att minska i vikt när behandlingen fortgår.

Vanliga – kan drabba upp till 1 av 10 personer

Vanliga biverkningar av behandlingen inkluderar huvudvärk, yrsel, parastesi (stickningar eller domningar), onormal koordination, hypoestesi (nedsatt känsel), sura uppstötningar (halsbränna), illamående, förstoppning och kräkningar, svullnad eller obehag från buken (magen) och trombocytopeni (minskad nivå av blodplättar). De neurologiska symtomen och trombocytopenin kan orsakas av den underliggande sjukdomen.

Andra möjliga biverkningar är muskelspasmer eller -svaghet, trötthet, frossa och allmän sjukdomskänsla, depression, sömnsvårigheter, glömska och minskad libido.

De flesta patienter får en eller flera av dessa biverkningar, vanligtvis i början av behandlingen eller periodvis under behandlingen. I de flesta fall är biverkningarna milda och försvinner ganska snabbt. Om någon av dessa biverkningar orsakar problem rådgör med din läkare. Han eller hon kan då minska dosen av Miglustat Dipharma eller föreslå andra mediciner som kan hjälpa till att minska biverkningarna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Miglustat Dipharma ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter "Utg.Dat". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel behöver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Det aktiva ämnet är miglustat. Varje hård kapsel innehåller 100 mg miglustat.
- Övriga innehållsämnen är magnesiumstearat, gelatin, titandioxid (E171), kapseltryck (bestående av svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520) kaliumhydroxid, shellack).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Miglustat Dipharma är en vit, ogenomskinlig, 100 mg kapsel med "DPH02" tryckt i svart på överdelen och "100" tryckt i svart på underdelen. Kapslarna är förpackade i PCTFE/PVC och aluminium-blister i förpackningsstorlek på 84 kapslar i icke-perforerade blisterförpackningar och 84x1 kapslar i perforerade endosblisterförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Dipharma B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097JB Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare:

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.