

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Miglustat Dipharma 100 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg miglusztátot tartalmaz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Fehér, átlátszatlan (4-es, $14,3 \pm 0,3$ mm méretű) kapszula, a kupakon fekete „DPH02” felirattal, a kapszulatesten fekete „100” felirattal jelölve.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Miglustat Dipharma az enyhe és közepesen súlyos, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő felnőtt betegek orális kezelésére javallt. A Miglustat Dipharma kizárólag olyan betegek kezelése esetén alkalmazható, akik számára az enzimszubsztitúciós terápia nem megfelelő (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A Miglustat Dipharma C típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedő felnőttek, gyermekek és serdülők progresszív neurológiai tüneteinek kezelésére javallt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a Gaucher-kór vagy a C típusú Niemann–Pick-betegség kezelésében jártas orvosoknak kell vezetniük.

Adagolás

Adagolás I. típusú Gaucher-kórban

Felnőttek

I. típusú Gaucher-kórban szenvedő felnőtt betegek kezelése esetén az ajánlott kezdő dózis napi háromszor 100 mg.

Egyes betegeknél hasmenés miatt szükségessé válhat az adag átmeneti csökkentése, napi egyszer vagy kétszer 100 mg-ra.

Gyermekek és serdülők

A miglusztát hatásosságát 0–17 éves korú, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Adagolás C típusú Niemann–Pick-betegségben

Felnőttek

C típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedő felnőtt betegek kezelése esetén az ajánlott dózis napi háromszor 200 mg.

Gyermekek és serdülők

A C típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők (12 évesek és annál idősebbek) kezelése során a javasolt dózis naponta háromszor 200 mg.

A 12 éves kor alatti betegek esetében az adagolást a testfelszín alapján módosítani kell az alábbiak szerint:

Testfelszín (m ²)	Ajánlott dózis
> 1,25	Háromszor 200 mg naponta
> 0,88 – 1,25	Kétszer 200 mg naponta
> 0,73 – 0,88	Háromszor 100 mg naponta
> 0,47 – 0,73	Kétszer 100 mg naponta
≤ 0,47	Egyszer 100 mg naponta

Egyes betegeknél hasmenés miatt szükségessé válhat az adag átmeneti csökkentése.

A Miglustat Dipharma-kezelés betegre gyakorolt előnyös hatását szabályos időközönként értékelni kell (lásd 4.4 pont).

A 4 évesnél fiatalabb, C típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedő betegek esetében a Miglustat Dipharma-kezelés tapasztalatai korlátozottak.

Különleges betegcsoportok

Idősek

70 év feletti betegek esetén a miglusztát alkalmazásával nincs tapasztalat.

Vesekárosodás

A farmakokinetikai adatok a vesekárosodásban szenvedő betegeknél fokozott szisztémás miglusztát-expozíciót mutatnak. Ha a beteg korrigált kreatinin-clearance-értéke 50-70 ml/perc/1,73 m², a gyógyszeradagolást napi kétszeri 100 mg-os adaggal kell kezdeni I. típusú Gaucher-kór esetén és napi kétszer 200 mg adaggal (12 évesnél fiatalabb betegek esetében a testfelszínhez viszonyítottan módosítva) C típusú Niemann–Pick-betegségben.

Ha a beteg korrigált kreatinin-clearance-értéke 30-50 ml/perc/1,73 m², a gyógyszeradagolást napi egy 100 mg-os kapszulával kell kezdeni I. típusú Gaucher-kór esetén és napi kétszer 100 mg adaggal (12 évesnél fiatalabb betegek esetében a testfelszínhez viszonyítottan módosítva) C típusú Niemann–Pick-betegségben. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance < 30 ml/perc/1,73 m²) a gyógyszer alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A miglusztátot májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem vizsgálták.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

A Miglustat Dipharma étkezés közben és étkezéstől függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Remegés

Klinikai vizsgálatok során az I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegek körülbelül 37%-a, míg egy klinikai vizsgálatban a C típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedő betegek 58%-a számolt be a kezelés során jelentkező remegésről. Ez a remegés I. típusú Gaucher-kórban a kezek felerősödött fiziológiás remegéseként került leírásra. A remegés rendszerint a kezelés első hónapjában kezdődött, és sok esetben a kezelés folytatása után 1-3 hónappal megszűnt. A dózis csökkentése rendszerint néhány napon belül enyhítheti a remegést, egyes esetekben azonban a kezelés felfüggesztése válhat szükségessé.

Emésztőrendszeri zavarok

A betegek több mint 80%-ánál figyeltek meg gastrointestinalis problémákat, elsősorban hasmenést, amelyek vagy a kezelés kezdetén, vagy időszakosan a kezelés során jelentkeztek (lásd 4.8 pont). A hatásmechanizmus nagy valószínűséggel az intesztinális diszacharidázok, mint a szacharáz-izomaltáz gátlása a tápcsatornában, mely az étellel bevitt diszacharidok csökkent felszívódásához vezet. A klinikai gyakorlatban megfigyelték, hogy a miglusztát okozta gastrointestinalis események reagálnak az étrend egyéni módosítására (például a szacharóz, laktóz és egyéb szénhidrátok bevitelének csökkentése), a miglusztát bevitelének az étkezések közötti időzítésére és/vagy hasmenés elleni gyógyszer, pl. loperamid adására. Egyes betegeknél szükséges lehet a dózis átmeneti csökkentése. Azokat a krónikus hasmenésben vagy egyéb perzisztáló gastrointestinalis panaszokban szenvedő betegeket, akiknél ezek a beavatkozások nem járnak eredménnyel, a klinikai gyakorlatnak megfelelően ki kell vizsgálni. A miglusztátot még nem értékelték olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében jelentős gyomor-, bélrendszeri betegség, többek között gyulladásoos bélbetegség szerepel.

Miglusztáttal kezelt, C típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedő betegeknél a forgalomba hozatal követően Crohn-betegség eseteit jelentették. A gastrointestinalis zavarok gyakori nemkívánatos eseményei a miglusztát. Ezért azoknál a krónikus hasmenésben és/vagy hasi fájdalomokban szenvedő betegeknél, akik nem reagálnak a beavatkozásokra, vagy abban az esetben, ha a klinikai állapotuk rosszabbodik, mérlegelni kell a Crohn-betegség lehetőségét.

Spermatogenesisre gyakorolt hatás

A férfibetegeknek megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Miglustat Dipharma szedése alatt és a kezelés abbahagyását követő 3 hónapig. A fogamzás tervezett időpontja előtt három hónappal a miglusztát szedését fel kell függeszteni és a kezelés felfüggesztését követő 3 hónapban megbízható fogamzásgátlásról kell gondoskodni (lásd 4.6 és 5.3 pont). Patkányokon végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a miglusztát károsan befolyásolja a spermatogenezist és a spermiumok paramétereit, és csökkenti a termékenységet (lásd 4.6 és 5.3 pont).

Különleges betegcsoportok

Mivel nem áll rendelkezésre elegendő információ, a miglusztát alkalmazása vese- vagy májkárosodásban szenvedők esetén elővigyázatosságot igényel. A veseműködés és a miglusztát clearance-e között szoros összefüggés van, és a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén jelentősen megnő a miglusztát-expozíció (lásd 5.2 pont). Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő klinikai tapasztalat ezeknél a betegeknél az adagolási javaslatok kidolgozásához. A súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance < 30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegek esetén a miglusztát alkalmazása nem javasolt.

I. típusú Gaucher-kór

Bár a korábban kezelést nem kapó, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegeknél nem történt közvetlen összehasonlítás az enzimszubsztitúciós kezeléssel, nincs bizonyíték arra, hogy a miglusztát alkalmazása az enzimszubsztitúciós terápiánál hatékonyabb vagy biztonságosabb. Az I. típusú

Gaucher-kór miatt kezelést igénylő betegek standard kezelése az enzimszubsztitúciós terápia (lásd 5.1 pont). Kifejezetten a súlyos Gaucher-kórban szenvedő betegeknél nem értékelték a miglusztát hatásosságát és biztonságosságát.

Javasolt a B₁₂-vitamin szintjének rendszeres ellenőrzése, mivel az I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegek között magas a B₁₂-vitaminhiány előfordulási aránya.

A miglusztáttal kezelt betegeknél perifériás neuropátiát jelentettek, egyéb tényezők, például B₁₂-vitaminhiány vagy monoklonális gammopátia fennállásával együtt, vagy anélkül. A perifériás neuropátia gyakoribbnak tűnik I. típusú Gaucher-kóros betegeknél, mint az átlagpopulációban. Minden beteg esetén a kezelés megkezdése előtt, majd ismételten neurológiai vizsgálatot kell végezni.

Az I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegek esetén a vérlemezkeszám monitorozása javasolt. I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegek esetén, akik az ERT-ről miglusztát-kezelésre váltottak, a vérlemezkeszám enyhe, vérzéssel nem társuló csökkenését figyelték meg.

C típusú Niemann–Pick-betegség

A miglusztát-kezelés neurológiai tünetekre kifejtett jótékony hatását C típusú Niemann–Pick-betegségben szabályos időközönként (például 6 havonta) értékelni kell; a miglusztát-kezelés folytatását legalább 1 év kezelés után újra meg kell vizsgálni.

Néhány C típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedő beteg miglusztát-kezelése során a vérlemezkek számának enyhe, vérzéssel nem társuló csökkenését figyelték meg. A klinikai vizsgálatban részt vevő betegek 40-50%-ának volt normálisnál alacsonyabb vérlemezkeszáma a kiinduláskor. Ezeknél a betegeknél a vérlemezkeszám ellenőrzése ajánlott.

Növekedés lassulása gyermekeknél és serdülőknél

C típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedő néhány gyermeknél és serdülőnél a miglusztáttal való kezelés korai szakaszában a növekedés lassulását jelentették, ahol a kezdeti csökkent testtömeggyarapodáshoz csökkent testhossznövekedés társulhatott vagy követhette azt. A miglusztát-kezelés során a növekedést ellenőrizni kell gyermek és serdülő betegek esetében. A kezelés folytatásának kockázat/haszon arányát egyéni szempontok alapján kell újraértékelni.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A rendelkezésre álló, korlátozott mennyiségű adatok arra utalnak, hogy a miglusztát és az imiglucérral történő enzimpótlás együttes alkalmazása I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegekben csökkent miglusztát-expozíciót eredményezhet (egy kisebb, párhuzamos csoportú vizsgálat szerint ez a csökkenés kb. 22%-os a C_{max}, és 14%-os az AUC esetén). A vizsgálat azt is kimutatta, hogy a miglusztát nem, vagy csak korlátozott mértékben hat az imiglucérra farmakokinetikájára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a miglusztát tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek anyai és embriofoetális toxicitást mutattak, beleértve a csökkent embriofoetális túlélést is (lásd 5.3 pont). Embereknél a potenciális veszély nem ismert. A miglusztát átjut a méhlepényen és terhesség alatt nem alkalmazható.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a miglusztát kiválasztódik-e az anyatejbe. A Miglustat Dipharma a szoptatás ideje alatt nem szedhető.

Termékenység

Patkányokon végzett vizsgálatok igazolták, hogy a miglusztát kedvezőtlen hatással van a spermiumok paramétereire (mozgékonyosság és morfológia), csökkentve ezáltal a termékenységet (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknek fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A férfibetegeknek megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Miglustat Dipharma szedése alatt és az azt követő 3 hónapban (lásd 4.4 és 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Miglustat Dipharma elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gyakori mellékhatásként szédülésről számoltak be, és szédülés esetén tilos a gépjárművezetés és a gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A miglusztát klinikai vizsgálatai során jelentett leggyakoribb mellékhatás a hasmenés, flatulencia, hasi fájdalom, testtömegcsökkenés, valamint remegés volt (lásd 4.4 pont). A miglusztát klinikai vizsgálatai során jelentett leggyakoribb, súlyos mellékhatás a perifériás neuropátia volt (lásd 4.4 pont).

Tizenegy klinikai vizsgálatban, különböző javallatok alapján 247 beteget kezeltek $3 \times 50 - 200$ mg/nap miglusztáttal, átlagosan 2,1 éven keresztül. E betegek közül 132 volt I. típusú Gaucher-kóros és 40 C típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedett. A mellékhatások általában enyhék, közepesen épsúlyosak voltak, és hasonló gyakorisággal fordultak elő az értékelt javallatok és dózisok esetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokból és a spontán bejelentésekből származó mellékhatásokat, amelyek a betegek >1%-ánál fordultak elő, az alábbi táblázat ismerteti, szervrendszer és gyakoriság szerinti felbontásban (nagyon gyakori: $\geq 1/10$, gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$, nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$, ritka: $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$, nagyon ritka: $< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<u>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</u>	
Gyakori	Thrombocytopenia
<u>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</u>	
Nagyon gyakori	Fogyás, étvágycsökkenés
<u>Pszichiátriai kórképek</u>	
Gyakori	Depresszió, álmatlanság, csökkent libidó
<u>Idegrendszeri betegségek és tünetek</u>	
Nagyon gyakori	Remegés
Gyakori	Perifériás neuropathia, ataxia, amnesia, paraesthesia, hypaesthesia, fejfájás, szédülés
<u>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</u>	
Nagyon gyakori	Hasmenés, flatulencia, hasi fájdalom
Gyakori	Hányinger, hányás, haspuffadás/hasi panaszok, székrekedés,

dyspepsia	
<u>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</u>	
Gyakori	Izomgörcsök, izomgyengeség
<u>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</u>	
Gyakori	Kimerültség, gyengeség, hidegrázás és rossz közérzet
<u>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</u>	
Gyakori	Idegvezetési vizsgálatok kóros eredményei

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fogyásról a betegek 55%-ánál számoltak be. A prevalencia maximuma 6 és 12 hónap közé tehető.

A miglusztátot olyan javallatokban is vizsgálták, amelyekben bizonyos olyan eseményeket mellékhatásként jelentettek (pl. neurológiai és neuropszichológiai panaszokat/tüneteket, kognitív diszfunkciót és thrombocytopeniát), amelyeket az alapbetegség is előidézhett.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Túlادagolásból eredő akut tünetet nem figyeltek meg. A klinikai vizsgálatok során a miglusztátot legfeljebb hat hónapon át, napi max. 3000 mg-os dózisokban adták HIV-fertőzött betegeknek. A mellékhatások között előfordult granulocitopénia, szédülés és paresztézia. Hasonló betegcsoportban, akik napi 800 mg-os vagy nagyobb adagot kaptak, leukopéniát és neutropéniát is megfigyeltek.

Kezelés

Túlادagolás esetén a szokásos orvosi ellátás javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, ATC-kód: A16AX06

Az I. típusú Gaucher-kór

Az Gaucher-kór egy örökölt anyagcsere-rendellenesség, melynek oka, hogy a szervezet nem képes a glükoszilceramid lebontására, melynek következtében ez az anyag felhalmozódik a lizoszómákban, és számos kórállapotot idéz elő. A miglusztát a glükoszilceramid-szintáz inhibitora. Ez az enzim felelős a legtöbb glikolipid szintézisének első lépéséért is. *In vitro* a glükoszilceramid-szintáz a miglusztát 20-37 μ M-os IC₅₀-értékkel gátolja. Emellett a nem lizoszomális glükoszilceramidáz gátlását is kimutatták *in vitro* kísérletekben. A glükoszilceramid-szintáz ezen gátló tulajdonsága képezi a szubsztrátredukciós terápia alapját a Gaucher-kór kezelésében.

A miglusztát pivotális vizsgálatát olyan betegeken hajtották végre, akik nem tudtak vagy nem akartak enzimszubsztitúciós terápián részt venni, például az intravénás infúzióval járó kellemetlenségek vagy az intravénás kezelési mód nehézségei miatt. A tizenkét hónapos, nem összehasonlító vizsgálatot huszonnyolc, az enyhétől a közepesen súlyos fokig terjedő, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő beteg kezdte el, és 22 beteg fejezte be. Tizenkét hónap után átlagosan 12,1%-os máj- és 19,0%-os léptérfogat-csökkenés volt tapasztalható. A hemoglobinkoncentráció 0,26 g/dl-es, és a trombocitaszám $8,29 \times 10^9/l$ -es átlagos növekedését figyelték meg. Tizennyolc beteg döntött úgy, hogy folytatja a miglusztát szedését egy választható, meghosszabbított kezelési időszakban. 24 és 36 hónap elteltével 13 betegnél volt kimutatható klinikai javulás. Hároméves folyamatos miglusztát-kezelés után a máj és a lép térfogatának átlagos csökkenése 17,5%, illetve 29,6% volt. A trombocitaszám átlagosan $22,2 \times 10^9/l$ -rel, a hemoglobin-koncentráció pedig átlagosan 0,95 g/dl-rel növekedett.

A második nyílt, kontrollós vizsgálatot 36 olyan betegen végezték, akik legalább 2 év óta enzimszubsztitúciós terápián vettek részt. A betegeket véletlenszerűen három csoportra osztották: az első csoportban folytatódott az imiglucéraz-kezelés, a második csoport tagjai kombinált imiglucéraz- és miglusztát-kezelést kaptak, a harmadik csoport tagjai pedig áttértek a miglusztát-kezelésre. A vizsgálat 6 hónapig tartott, melynek során randomizált összehasonlítást végeztek, majd 18 hónapos kiterjesztett vizsgálat következett, melynek során az összes beteg miglusztát-monoterápiában részesült. Az első 6 hónapban a miglusztát-kezelésre áttért betegeknél a máj- és léptérfogat, valamint a hemoglobinszint változatlan maradt. Egyes betegeknél a trombocitaszám-csökkenés és fokozott chitotriozidáz-aktivitás lépett fel, ami azt jelzi, hogy a miglusztát-monoterápia lehet, hogy nem minden betegnél képes a betegség aktivitásának azonos szintű kontrollálására. A kiterjesztett vizsgálatot 29 beteg folytatta. A 6 hónap elteltével mért értékekkel való összehasonlítás azt mutatta, hogy a betegség a miglusztát-monoterápiával 18 vagy 24 hónap után változatlanul kézben tartható volt (sorrendben 20, illetve 6 betegnél). A miglusztát-monoterápiára való áttérést követően egyetlen betegnél sem volt kimutatható az I. típusú Gaucher-kór gyors romlása.

A fenti két vizsgálat során három adagra osztva, összesen napi 300 mg miglusztátot kaptak a betegek. 18 betegen további monoterápiás vizsgálatot is végeztek napi 150 mg-os adaggal. Ennek eredményei a napi 300 mg-os adagolással összehasonlítva kisebb hatásfokot mutattak.

Egy nyílt, nem összehasonlító, 2 éves vizsgálat 42, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő beteget vizsgált, akik legalább 3 éven keresztül részesültek ERT-kezelésben, és legalább 2 évig volt stabil a betegségük. A betegeket naponta háromszor 100 mg-os miglusztát-monoterápiára állították át. A máj térfogata (elsődleges hatékonysági változó) nem változott a kiindulási állapottól a kezelés végéig. Hat beteg esetén a miglusztát-kezelést hamarabb megszakították a betegség lehetséges rosszabbodása miatt, ahogyan azt a vizsgálatban definiálták. Tizenhárom beteg esetén a kezelést mellékhatás miatt félbeszakították. A hemoglobinszint [$-0,95$ g/dl (95%-os CI: $-1,38$; $-0,53$)] és vérlemezkeszám [$-44,1 \times 10^9/l$ (95%-os CI: $-57,6$; $-30,7$)] kiindulási és vizsgálat végi átlagértékei között kismértékű csökkenést figyeltek meg. Huszonegy beteg teljesítette a 24 hónapos miglusztát-kezelést. Közülük a kiindulásnál 18 beteg máj- és léptérfogata, hemoglobinszintje és vérlemezkeszáma esett a meghatározott terápiás céltartományba, és a 24. hónap végén 16 beteg maradt meg ezeken a terápiás céltartományokon belül.

Az I. típusú Gaucher-kór csont-manifesztációit 3 nyílt klinikai vizsgálat során tanulmányozták, amelyekben miglusztáttal kezelték a betegeket, naponta háromszor 100 mg-os dózissal, legfeljebb két éven át ($n = 72$). A nem ellenőrzött, összevont adatok elemzése azt mutatta, hogy a csont ásványianyag-sűrűségének normálértéke (Z-score) a lumbális csigolyák és a combnyak területén a kiindulási értékhez képest több mint 0,1 egységgel nőtt 27 (57%) és 28 (65%) betegnél a longitudinális csontsűrűség mérésakor. A kezelési időszak alatt nem tapasztaltak csontkrízist, avaszkuláris nekrozist vagy csonttörést.

C típusú Niemann–Pick-betegség

A C típusú Niemann–Pick-betegség egy igen ritka, mindig progresszív és végül fatális neurodegeneratív betegség, melyre a lipidek károsodott intracelluláris transzportja jellemző. A

neurológiai tüneteket az ideg- és gliasejtekben rendellenesen felhalmozódó glükoszfinbolipidek következményének tartják.

C típusú Niemann–Pick-betegségben a miglusztát biztonságosságára és hatékonyságára szolgáló adatok egy prospektív, nyílt klinikai vizsgálatból és egy retrospektív felmérésből származnak. A klinikai vizsgálatba 29 felnőtt és fiatal korú beteget vontak be egy 12 hónapos kontrollált időszakra, melyet átlagosan 3,9 évig, illetve maximum 5,6 évig tartó kiterjesztett terápiás időszak követett. Emellett 12 gyermek és serdülő beteget választottak be egy nem kontrollált, átlagosan 3,1 évig és maximum 4,4 évig tartó alvizsgálatba. A vizsgálatba bevásztott 41 beteg közül 14 beteg kapott 3 évnél hosszabb miglusztát-kezelést. A felmérés klinikai vizsgálaton kívüli, átlagosan 1,5 évig miglusztáttal kezelt 66 beteget foglalt magába. Mindkét adathalmaz tartalmazott gyermek-, serdülő- és felnőtt betegeket, akiknek életkora 1 és 43 év közötti volt. A miglusztát szokásos adagja felnőtt betegeknél napi háromszor 200 mg volt, míg gyermek és serdülő betegeknél a testtömeghez igazították az adagot.

Összességében az adatok azt mutatják, hogy a miglusztát-kezelés csökkentheti a C típusú Niemann–Pick-betegek klinikailag jelentős neurológiai tüneteinek progresszióját.

A miglusztát-kezelés C típusú Niemann–Pick-betegség neurológiai tüneteire kifejtett előnyös hatását szabályos időközönként (azaz 6 havonta) értékelni kell; legalább 1 év miglusztát-kezelést követően szükséges a kezelés folytatását újra felbecsülni (lásd 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A miglusztát farmakokinetikai paramétereit egészséges egyéneknél, kisszámú, I. típusú Gaucher-kórban, Fabry-betegségben szenvedő betegnél, HIV-fertőzött betegeknél és felnőtt, serdülőkorú és gyermek C típusú Niemann–Pick-betegségben vagy III. típusú Gaucher-kórban szenvedő felnőtteknél, serdülőkorúaknál és gyermekeknél vizsgálták.

A miglusztát kinetikája időfüggetlennek és dózisarányosnak mutatkozott. Egészséges egyéneknél a miglusztát gyorsan felszívódik. A plazmakoncentráció kb. 2 órával az adag beadása után éri el a maximális szintet. Az abszolút biohasznosulást nem állapították meg. A gyógyszer étkezés közbeni bevétel esetén a felszívódás sebessége csökken (a C_{max} -érték 36%-kal csökkent, a t_{max} 2 órával később), a miglusztát felszívódásának mértékében azonban nem következett be statisztikailag szignifikáns változás (AUC 14%-kal csökkent).

A miglusztát látszólagos eloszlási térfogata 83 l. A miglusztát nem kötődik a plazmafehérjékhez. A miglusztát főleg a vesén keresztül választódik ki, a vizeletből visszanyerhető változatlan gyógyszer a dózis 70-80%-át teszi ki. A látszólagos orális clearance (CL/F) 230 ± 39 ml/perc. Az átlagos félleletidő 6-7 óra.

100 mg ^{14}C -miglusztát egyszeri dózisának egészséges egyéneknél való egyszeri alkalmazását követően a radioaktivitás 83%-át a vizeletben, 12%-át a székletben igazolták. Számos metabolitot azonosítottak a vizeletben és a székletben. A vizeletben legnagyobb mennyiségben előforduló metabolit a miglusztát-glükuronid, mely a dózis 5%-ának felelt meg. A radioaktivitás terminális felezési ideje a plazmában 150 óra volt, mely egy vagy több, igen hosszú felezési idejű metabolit jelenlétére utal. Az ezért felelős metabolitot nem azonosították, de az felhalmozódhat és miglusztát egyensúlyi (steady-state) állapotát meghaladó koncentrációt érhet el.

A miglusztát farmakokinetikája felnőtt, I. típusú Gaucher-kórban, illetve C típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedő betegeknél hasonló az egészséges egyénekéhez.

Gyermekek és serdülők

3 és 15 év közötti, III. típusú Gaucher-kórban és 5-16 éves C típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedő gyermekkorú és serdülőkorú betegekből származnak farmakokinetikai adatok. Gyermekeknél a testfelszínhez igazított, napi háromszor 200 mg dózis olyan C_{max} - és AUC-értékeket

eredményezett, amelyek körülbelül kétszeresei voltak a napi háromszor 100 mg dózisban alkalmazott, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegekben származó értékeknek, megfelelően a miglusztát dózissal lineáris farmakokinetikájának. Egyensúlyi állapotban a miglusztát koncentrációja a liquorban hat III. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegnél a plazmakoncentráció 31,4–67,2%-a volt.

A Fabry-kórban szenvedő és vesekárosodásban szenvedő betegek korlátozott mennyiségű adatai szerint a CL/F értéke a veseműködéssel együtt csökken. Bár az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok száma nagyon kicsi volt, az adatok kb. 40, illetve 60%-os CL/F-csökkenésre utalnak az enyhe, illetve a közepesen súlyos esetekben (lásd 4.2 pont). A súlyos vesekárosodással kapcsolatos adatok összesen két betegről származnak, akiknél a kreatinin-clearance 18 – 29 ml/perc volt. E tartomány alá nem lehet extrapolálni. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a CL/F csökkentése legalább 70%-os.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem fedezhető fel szignifikáns vagy trendszerű összefüggés a miglusztát farmakokinetikai paraméterei és a demográfiai változók (kor, testtömegindex, nemi vagy etnikai hovatartozás) között.

A májkárosodásban szenvedő betegekre, illetve idősekre (> 70 év) vonatkozóan nem áll rendelkezésre farmakokinetikai adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A minden faj esetén jelentkező legfőbb mellékhatások: testtömegcsökkenés és hasmenés, valamint nagyobb adagok esetén a gastrointestinalis nyálkahártya sérülése (erosio, kifelégyesedés). Az állatkísérletek során a klinikai expozíciónál valamivel magasabb vagy ahhoz hasonló expozíciós szintet okozó adagok esetén az alábbi mellékhatások voltak tapasztalhatók: nyirokszervi elváltozások valamennyi vizsgált fajnál, transzaminázszint-változások, pajzsmirigy és hasnyálmirigy vakuolizációja, szürke hályog, nefropátia és szívizom-elváltozás patkányoknál. Ezeket a jelenségeket a legyengüléshez képest másodlagosnak ítélték.

Hím és nőstény Sprague–Dawley-patkányokat 2 éven keresztül orális szondatáplálással 30, 60 vagy 180 mg/ttkg/nap dózisban adott miglusztáttal kezeltek; a kezelés eredményeképp a hím patkányoknál valamennyi dózis esetében megnőtt a testicularis interstitialis sejtek (Leydig-sejtek) hiperpláziájának és adenómájának előfordulási gyakorisága. A legalacsonyabb dózis okozta szisztémás expozíció az ajánlott humán dózishoz hasonló vagy az alatti (az $AUC_{0-\infty}$ alapján). A nem kimutatható hatás szintjét (No Observed Effect Level, NOEL) nem állapították meg, és a hatás nem volt dózisfüggő. Semmilyen más szervnél nem észlelték a daganatelőfordulási gyakoriság gyógyszerrel összefüggő növekedését sem hím, sem nőstény patkányoknál. A mechanisztikus vizsgálatok patkányra specifikus mechanizmusokat igazoltak, melyek az emberre általában kevésbé vonatkoztathatók.

Hím és nőstény CD1 egereket 2 éven keresztül orális szondatáplálással 210, 420 vagy 840/500 mg/ttkg/nap dózisban adott miglusztáttal kezeltek (a dózist fél év múlva csökkentették). A kezelés eredményeképp a kísérleti állatokban mindkét nemnél emelkedett a vastagbélben kimutatott gyulladásos vagy hiperpláziás elváltozások előfordulási gyakorisága. A székletben történő kiválasztás különbségeire történt korrekció és a mg/ttkg/nap dózisok alapján a dózisok az ajánlott legmagasabb humán dózis (napi háromszor 200 mg) 8-, 16-, és 33/19-szeresének felelnek meg. Vastagbélrák esetenkénti előfordulása mindegyik dózis mellett megfigyelhető volt, azonban a magas dózisú csoportokban a vastagbélrák előfordulási aránya statisztikailag szignifikáns növekedést mutatott. Nem zárható ki, hogy e vizsgálatok eredményei az emberre is vonatkoztathatók. Egyéb szervekben nem volt megfigyelhető gyógyszerrel kapcsolatos tumoryakoriság-növekedés.

A hagyományos genotoxicitási vizsgálatok során a miglusztátnak semmilyen potenciális mutagén vagy klasztogén hatását nem tapasztalták.

A patkányokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok a tubuli seminiferi degenerációját és atrófiát mutattak. Más vizsgálatok a spermaparamétereknek (spermakoncentráció, mozgékonyság és

alak) a termékenység csökkenésével összhangban álló változásait fedték fel. Ezek a mellékhatások a betegekéhez hasonlóan a testfelszínhez igazított dózisszinteken jelentkeztek, de reverzibilisnek mutatkoztak. A miglusztát csökkentette a patkányok és nyulak embrionális/magzati túlélését. Elhúzódó szülésről, fokozott posztimplantációs veszteségről és érrendszeri rendellenességek előfordulásának gyakoribbá válásáról is beszámoltak nyulak esetében. Ezek a mellékhatások részben az anyai toxicitásnak tudhatók be.

Egy 1 évig tartó vizsgálat során, nőtény patkányokon tejelválasztási változásokat figyeltek meg. A hatásmechanizmus nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatartalom

Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

Jelölőfesték összetétele

Fekete vas-oxid (E172)

Kálium-hidroxid

Sellak

Propilén-glikol (E1520)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

12 db kapszulát tartalmazó (adagonként perforált), vagy 21 db kapszulát tartalmazó (perforálatlan) PCTFE/PVC//alumínium buboréksomagolás.

84 db kemény kapszula perforálatlan buboréksomagolásban, dobozban.

84×1 db kemény kapszula adagonként perforált buboréksomagolásban, dobozban.

84 db kemény kapszula perforálatlan buboréksomagolásban és másodlagos, lezárt tárcacsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. február 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Doppel Farmaceutici S.r.l.
Via Volturmo 48
Quinto de Stampi
Rozzano (MI)
20089
Olaszország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Miglustat Dipharma 100 mg kemény kapszula

miglusztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg miglusztátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula.

84 db kemény kapszula

84×1 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Miglustat Dipharma

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Miglustat Dipharma 100 mg kemény kapszula

miglusztát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ (buborécsomagolás tárcacsomagolásban)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Miglustat Dipharma 100 mg kemény kapszula

miglusztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg miglusztátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula.

84 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1346/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Miglustat Dipharma

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A TÁRCACSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Miglustat Dipharma 100 mg kemény kapszula

miglusztát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS A TÁRCACSOMAGOLÁSBAN

1. A GYÓGYSZER NEVE

Miglustat Dipharma 100 mg kemény kapszula

miglusztát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Miglustat Dipharma 100 mg kemény kapszula miglusztát

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Miglustat Dipharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Miglustat Dipharma szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Miglustat Dipharma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Miglustat Dipharma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Miglustat Dipharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Miglustat Dipharma hatóanyaga a miglusztát, amely egy olyan gyógyszercsoportba tartozik, amely az anyagcserére van hatással. Két betegség kezelésére használatos:

- **A Miglustat Dipharma-t az enyhe és közepesen súlyos, I. típusú Gaucher-kór kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.**

I. típusú Gaucher-kórban egy glükoszilceramid nevű anyag nem távozik el az Ön szervezetéből, hanem elkezd felhalmozódni a szervezet immunrendszerének bizonyos sejtjeiben. Ez májmegnagyobbodáshoz- és lépmegenagyobbodáshoz, véképváltozáshoz és csontbetegséghez vezethet.

Az I. típusú Gaucher-kór szokásos kezelése az enzimpótló terápia. A Miglustat Dipharma csak akkor alkalmazandó, ha a beteg nem részesülhet enzimpótló terápiában.

- **A Miglustat Dipharma a C típusú Niemann–Pick-betegség progresszív neurológiai tüneteinek a kezelésére is használatos felnőtteknél és gyermekeknél.**

Ha Önnek C típusú Niemann–Pick-betegsége van, a zsírok, mint amilyenek a glükoszfinolipidek, felszaporodnak az agysejtjeiben. Ez a neurológiai funkciók (például a lassú szemmozgások, az egyensúlyérzékelés, a nyelés és az emlékezet) zavarához és görcsrohamokhoz vezethet.

A Miglustat Dipharma a „glükoszilceramid-szintáz”-nak nevezett enzim gátlásán keresztül hat; amely a legtöbb glükoszfinolipid szintézisének első lépéséért felelős.

2. Tudnivalók a Miglustat Dipharma szedése előtt

Ne szedje a Miglustat Dipharma-t:

- ha allergiás a miglusztátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Miglustat Dipharma szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha Ön vesebetegségben szenved;
- ha májbetegségben szenved.

Kezelőorvosa az alábbi vizsgálatokat fogja elvégezni a Miglustat Dipharma kezelés előtt és alatt:

- kar- és lábidegeinek vizsgálatát;
- a B₁₂-vitamin szintjének mérését;
- amennyiben gyermekkori vagy serdülőkori C típusú Niemann–Pick-betegségben szenved, növekedésének ellenőrzését;
- vérlemezkesszámának ellenőrzését.

Ezekre a vizsgálatokra azért van szükség, mert a Miglustat Dipharma szedése közben egyes betegek kézbizsergésről- és lábbizsergésről vagy zsibbadásról, valamint testtömegcsökkenésről számoltak be. A kezelőorvos a vizsgálatok alapján könnyebben megállapíthatja, hogy ezek a jelenségek az Ön betegségének, vagy más fennálló betegség(ek)nek vagy a Miglustat Dipharma mellékhatásának tulajdoníthatók-e (további részleteket a 4. pontban tartalmaz).

Amennyiben hasmenése van, előfordulhat, hogy kezelőorvosa a tejcukor- (laktóz) és szénhidrátbevitel például a szacharóz (nádcukor) csökkentése érdekében étrendváltoztatást javasol, vagy utasítja, hogy a Miglustat Dipharma-t ne étkezéskor vegye be, vagy átmenetileg csökkenti a gyógyszeradagot. Egyes esetekben az orvos hasmenés elleni gyógyszert, például loperamidot is felírhat. C típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedő betegeknél Crohn- betegség (egy, a beleket érintő gyulladásos betegség) eseteit jelentették Miglusztáttal kezelt, C típusú Niemann–Pick-betegségben szenvedő betegeknél. Ha hasmenése továbbra sem enyhül, vagy egyéb hasi panaszok jelentkeznek, forduljon kezelőorvosához. A kezelőorvos ilyen esetben további vizsgálatokat írhat elő, hogy megállapítsa, van-e más oka a tüneteinek.

A férfibetegek Miglustat Dipharma-kezelésük alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónap során alkalmazzanak megbízható fogamzásgátló módszert.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer I. típusú Gaucher-kórban szenvedő, 18 év alatti gyermekeknek és serdülőknek nem adható, mert nem ismert, hogy hatásos-e ennél a betegségnél.

Egyéb gyógyszerek és a Miglustat Dipharma

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön imiglucirázt tartalmazó – olykor a Miglustat Dipharma-val egyidejűleg alkalmazott – gyógyszert szed. Ezek ugyanis csökkenthetik a Miglustat Dipharma mennyiségét az Ön szervezetében.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha terhes vagy teherbe szeretne esni, akkor ne szedje a Miglustat Dipharma-t. További információért forduljon kezelőorvosához. A Miglustat Dipharma szedése alatt gondoskodjon hatékony fogamzásgátlásról. A Miglustat Dipharma szedése alatt ne szoptasson.

A férfibetegek a Miglustat Dipharma-kezelés alatt és az azt követő 3 hónap során megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazzanak.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Miglustat Dipharma szédülést okozhat. Ha szédül, ne vezessen gépjárművet, ne használjon szerszámokat, és ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Miglustat Dipharma-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- **I. típusú Gaucher-kórban:** felnőttek számára a szokásos adag napi háromszor egy (100 mg-os) kapszula (reggel, délután, este). Ez azt jelenti, hogy a napi maximum: három kapszula (300 mg).
- **C típusú Niemann–Pick-betegségben:** felnőttek, gyermekek és serdülők (12 éves kor felett) számára a szokásos adag napi háromszor kettő kapszula (200 mg) (reggel, délután, este). Ez azt jelenti, hogy a napi maximum: hat kapszula (600 mg).

12 évesnél fiatalabb gyermekeknél a kezelőorvos módosítja a C típusú Niemann–Pick-betegség kezelésére szolgáló adagot.

Amennyiben vesebetegsége van, kezdeti dózisa alacsonyabb lehet. Kezelőorvosa csökkentheti az adagot (például naponta egy vagy két 100 mg-os kapszulára), ha a Miglustat Dipharma szedésekor hasmenésben szenved (lásd 4. pont). Kezelőorvosa el fogja Önnek mondani, milyen hosszú ideig tartani a kezelés.

A Miglustat Dipharma étkezés közben és étkezéstől függetlenül is bevehető. A kapszulát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni.

Ha az előírtnál több Miglustat Dipharma-t vett be

Ha több kapszulát vett be, mint amennyit mondtak Önnek, azonnal forduljon kezelőorvosához. A miglustátot legfeljebb 3000 mg-os adagban alkalmazták klinikai vizsgálatokban: ez a fehérvérsejtek számának csökkenését és más, a 4. pontban leírt, hasonló mellékhatásokat okozott.

Ha elfelejtette bevenni a Miglustat Dipharma-t

Vegye be a következő kapszulát a szokott időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Miglustat Dipharma szedését

Ne hagyja abba a Miglustat Dipharma szedését anélkül, hogy kezelőorvosával beszélt volna.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások:

Egyes betegek a kéz és a láb bizsergéséről vagy zsibbadásáról számoltak be (gyakori jelenség).

Ezek a Miglustat Dipharma mellékhatásaként kialakult perifériás neuropátia (a legkülső idegpályák károsodása) vagy már fennálló betegség jelei lehetnek. Ennek megállapítása érdekében kezelőorvosa a

Miglustat Dipharma-kezelés elkezdése előtt és annak ideje alatt bizonyos vizsgálatokat fog végezni (lásd 2. pont).

Ha ezen mellékhatások közül bármelyiket észleli, mielőbb kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Ha enyhe remegés jelentkezik, általában a kézen, mielőbb **kérjen tanácsot kezelőorvosától.** A remegés gyakran megszűnik anélkül, hogy a kezelést abba kellene hagyni. Bizonyos esetekben azonban szükséges, hogy az orvos a remegés megszüntetése érdekében csökkentse a Miglustat Dipharma adagját, vagy megszakítsa a kezelést.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint egy beteget érinthet)

A leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, a bélgázképződés (szélgörcs), a hasi (gyomortáji) fájdalom, a fogyás és az étvágycsökkenés.

Ne aggódjon amiatt, ha a Miglustat Dipharma-kezelés kezdetén **némi fogyást tapasztal.** A fogyás általában megszűnik a kezelés folytatása során.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb egy beteget érinthet)

A kezelés gyakori mellékhatásai: fejfájás, szédülés, fonákérzések (bizsergés vagy zsibbadás), koordinációzavar, hipesztézia (a tapintásérzés zavara), emésztési panaszok (gyomorégés), hányinger, székrekedés és hányás, haspuffadás és hasi panaszok, valamint trombocitopénia (csökkent vérlemezkeszám). A neurológiai tüneteket és a trombocitopéniát az alapbetegség idézhette elő.

További lehetséges mellékhatások: izomgörcsök vagy izomgyengeség, kimerültség, hidegrázás és rossz közérzet, depresszió, alvászavar, feledékenység és csökkent nemi vágy.

A legtöbb esetben a fenti mellékhatások közül egy vagy több – általában a kezelés kezdetén vagy bizonyos időközönként a kezelés során – fellép. Ezek rendszerint enyhe lefolyásúak, és viszonylag gyorsan megszűnnek. Ha ezen mellékhatások bármelyike gondot okoz, forduljon kezelőorvosához, aki csökkentheti a Miglustat Dipharma adagját, vagy más gyógyszereket javasolhat a mellékhatások kezelésére.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Miglustat Dipharma-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Miglustat Dipharma?

- A készítmény hatóanyaga a miglusztát. Minden kemény kapszula 100 mg miglusztátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: magnézium-sztearát, zselatin, titán-dioxid (E171), jelölőfesték (fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol (E1520) kálium-hidroxid, sellak).

Milyen a Miglustat Dipharma külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Miglustat Dipharma fehér, átlátszatlan 100 mg-os kemény kapszula, a kupakon fekete „DPH02” felirattal, a kapszulatesten fekete „100” felirattal jelölve.

A kapszulák PCTFE/PVC//alumínium buboréksomagolásban találhatók.

84 db kemény kapszula perforálatlan buboréksomagolásban, dobozban vagy tárcacsomagolásban, illetve 84×1 db kemény kapszula perforált buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn

Németország

Gyártó

Doppel Farmaceutici S.r.l.

Via Volturno 48

20089 Quinto dè Stampi - Rozzano (MI)

Olaszország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) találhatók.