

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Miglustat Dipharma 100 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg miglustato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Baltos matinės kapsulės (4 dydžio,  $14,3 \pm 0,3$  mm), ant kurių dangtelio juodai atspausdinta žyma „DPH02“ ir „100“ juodai atspausdinta ant korpuso

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Miglustat Dipharma yra geriamasis vaistas, skirtas 1 tipo lengvos arba vidutinio sunkumo *Gaucher* ligos gydymui suaugusiems pacientams. Vaistu Miglustat Dipharma galima gydyti tik tuos pacientus, kuriems netinka pakaitinė fermentų terapija (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Miglustat Dipharma skirtas suaugusių pacientų ir vaikų progresuojančių neurologinių reiškinių gydymui sergant C tipo Niemann-Pick liga (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turėtų skirti tik specialistai, išmanantys atitinkamai *Gaucher* ligos ar C tipo Niemann-Pick ligos gydymą.

#### Dozavimas

##### Dozavimas sergantiems I tipo Gaucher liga

###### *Suaugusieji*

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiesiems, sergantiems 1 tipo *Gaucher* liga, yra 100 mg triskart per parą.

Kai kuriems pacientams dėl viduriavimo laikinai gali reikėti sumažinti dozę iki 100 mg vieną ar du kartus per parą.

###### *Vaikų populiacija*

Miglustato veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 17 metų amžiaus, sergantiems 1 tipo *Gaucher* liga neištirtas. Duomenų nėra.

##### Dozavimas sergantiems C tipo Niemann-Pick liga

###### *Suaugusieji*

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems, kuriems nustatyta C tipo Niemann-Pick liga, yra 200 mg tris kartus per parą.

### *Vaikų populiacija*

Paauglių (12 metų amžiaus ir vyresnių), sergančių C tipo Niemann-Pick liga, gydymui rekomenduojama dozė yra 200 mg tris kartus per parą.

Dozavimas jaunesniems negu 12 metų pacientams turi būti priderinamas pagal kūno paviršiaus plotą, kaip nurodyta toliau:

Kūno paviršiaus plotas (m <sup>2</sup> )	Rekomenduojama dozė
> 1,25	200 mg tris kartus per parą
> 0,88–1,25	200 mg du kartus per parą
> 0,73–0,88	100 mg tris kartus per parą
> 0,47–0,73	100 mg du kartus per parą
≤ 0,47	100 mg kartą per parą

Dėl viduriavimo kai kuriems pacientams gali tekti laikinai sumažinti dozę.

Gydymo miglustat nauda pacientui turi būti reguliariai įvertinama (žr. 4.4 skyrių).

Jaunesnių negu 4 metų pacientų, sergančių C tipo Niemann-Pick liga, gydymo miglustat patirtis yra ribota.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyviems pacientams*

Miglustato vartojimo vyresniems nei 70 metų pacientams patirties nėra.

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Farmakokinetiniai duomenys rodo, kad, esant inkstų funkcijos sutrikimui, būna didesnė miglustato sisteminė ekspozicija. Pacientams, kurių koreguotas kreatinino klirensas yra 50–70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sergant I tipo *Gaucher* liga, iš pradžių skiriama 100 mg preparato du kartus per parą o sergant C tipo Niemann-Pick liga – 200 mg dozė du kartus per parą (jaunesniems negu 12 metų pacientams dozė nustatoma pagal kūno paviršiaus plotą).

Pacientams, kurių koreguotas kreatinino klirensas yra 30–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sergant I tipo *Gaucher* liga, iš pradžių skiriama 100 mg dozė kartą per parą o sergant C tipo Niemann-Pick liga – 100 mg dozė du kartus per parą (jaunesniems negu 12 metų pacientams dozė nustatoma pagal kūno paviršiaus plotą). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis, nei 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), preparato skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Miglustato poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nenustatytas.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Miglustat Dipharma galima vartoti valgant arba kitu metu.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Drebulys

Maždaug 37 % klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų, sergančių I tipo *Gaucher* liga sergančių

pacientų ir 58 % klinikiniame tyrime dalyvavusių C tipo Niemann-Pick liga, sergančių pacientų pranešė apie drebulį gydymo metu. Esant I tipo Gaucher ligai šis drebulys buvo apibūdinamas kaip padidintas fiziologinis rankų drebinėjimas. Drebulys dažniausiai prasidėdavo pirmąjį gydymo mėnesį ir, dauguma atvejų, išnykdavo tęsiant gydymą po 1–3 mėnesių. Dozės sumažinimas gali susilpninti drebulį per kelias dienas, bet kai kuriais atvejais gali prireikti nutraukti gydymą.

### Skrandžio ir žarnyno sutrikimai

Daugiau kaip 80 % pacientų buvo stebimi skrandžio ir žarnyno sutrikimai, dažniausiai viduriavimas, kuris atsirasdavo pradėjus gydymą arba buvo protarpinis gydymo metu (žr. 4.8 skyrių). Jo mechanizmas greičiausiai yra žarnyno disacharidazių (pvz., sacharozės-izomaltazės) slopinimas virškinimo trakte, dėl kurio sumažėja su maistu suvartotų disacharidų absorbcavimas. Klinikinėje praktikoje pastebėta, kad miglustato sukelti skrandžio ir žarnyno sutrikimai sumažėja individualiai pakeitus mitybą (pvz., sumažinus sacharozės, laktozės ir kitų angliavandenių suvartojimą), vartojant miglustatą tarp valgymų ir (arba) skiriant vaistų nuo viduriavimo, pvz., loperamido. Kai kuriems pacientams gali prireikti laikinai sumažinti dozę. Pacientus, kuriems yra lėtinis viduriavimas ar išlieka kiti skrandžio ir žarnyno sutrikimai, reikia iširti vadovaujantis klinikinės praktikos taisyklėmis. Miglustatas nebuvo įvertintas pacientams, sirgusiems reikšminga virškinimo trakto liga, įskaitant ir uždegiminę žarnų ligą.

### Poveikis spermatogenezei

Vyrams vartojant Miglustat Dipharma, ir 3 mėnesius po gydymo nutraukimo, turi būti naudojamos patikimos kontracepcijos priemonės. Prieš bandymą pastoti reikia nutraukti Miglustat Dipharma vartojimą ir dar 3 mėnesius naudoti patikimus kontracepcijos metodus. Bandymai su žiurkėmis parodė, kad miglustatas neigiamai veikia spermatogenezę, spermą savybes bei mažina vaisingumą (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

### Ypatingos populiacijos

Dėl ribotos patirties, pacientai, kuriems yra sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija, miglustatą turi vartoti atsargiai. Miglustato klirensas glaudžiai susijęs su inkstų veikla. Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, miglustato poveikiui yra daug jautresni (žr. 5.2 skyrių). Dėl klinikinės patirties trūkumo šiems pacientams dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), Miglustat Dipharma vartoti nerekomenduojama.

### 1 tipo *Gaucher* liga

Nors anksčiau negydytų pacientų, kuriems nustatyta 1 tipo *Gaucher* liga, gydymas miglustatu nebuvo tiesiogiai lyginamas su pakaitine fermentų terapija (PFT), nėra įrodymų, kad šis būdas veiksmingesnis arba saugesnis už PFT. PFT yra standartinis 1 tipo *Gaucher* ligos gydymas (žr. 5.1 skyrių). Miglustato veiksmingumas ir saugumas nebuvo atskirai įvertintas pacientams, sergantiems sunkios formos *Gaucher* liga.

Rekomenduojama nuolat stebėti vitamino B<sub>12</sub> koncentraciją, nes sergantiesiems 1 tipo *Gaucher* liga dažnai trūksta vitamino B<sub>12</sub>.

Buvo gauta pranešimų apie periferinės neuropatijos atvejus miglustatu gydytiems pacientams, kuriems buvo arba nebuvo nustatytos tokios gretutinės būklės, kaip vitamino B<sub>12</sub> deficitas ir monokloninė gamopatija. Manoma, kad pacientams, sergantiems 1 tipo *Gaucher* liga, palyginti su bendrąja populiacija, periferinė neuropatija yra dažnesnė. Visiems pacientams turi būti atliktas pradinis ir kartotiniai neurologiniai įvertinimai.

1 tipo *Gaucher* liga sergantiems pacientams rekomenduojama stebėti kraujo plokštelių skaičių. 1 tipo *Gaucher* liga sergantiems pacientams, kurie vietoj PFT ėmė vartoti miglustatą, pastebėtas nežymus kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas, nesusijęs su kraujavimu.

## C tipo Niemann-Pick liga

Neurologinių reiškinių gydymo miglustat nauda pacientams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga, turi būti įvertinama reguliariai, pvz., kas 6 mėnesius; gydymo pratęsimas turėtų būti iš naujo įvertintas praėjus bent 1 metams nuo gydymo miglustat pradžios.

Kai kuriems pacientams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga, po gydymo miglustat buvo pastebėtas nedidelis trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas, nesiejamas su kraujavimu. 40%–50% pacientų, įtrauktų į klinikinį tyrimą, buvo nustatytas mažesnis už apatinę normos ribą trombocitų kiekis kraujyje. Rekomenduojama stebėti šių pacientų trombocitų kiekį kraujyje.

## Vaikų populiacija

Gauta pranešimų, kad kai kuriems C tipo Niemann-Pick liga sergantiems vaikams ankstyvojoje gydymo miglustatu fazėje sumažėjo kūno masės augimas, kurio metu pradinį kūno masės augimo sumažėjimą gali lydėti arba pasireikšti vėliau lėtesnis ūgio didėjimas. Gydymo metu reikia stebėti miglustat vartojančių pediatriinių pacientų ir paauglių augimą; dėl gydymo tęsimo konkrečiam pacientui turi būti iš naujo įvertinta naudos ir rizikos pusiausvyra.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Remiantis ribotais duomenimis, manoma, kad miglustatą skiriant kartu su pakaitinės fermentų terapijos vaistiniu preparatu imigliuceraze pacientams, sergantiems 1 tipo *Gaucher* liga, miglustato ekspozicija gali sumažėti (mažame paralelinių grupių tyrime buvo nustatyta, kad  $C_{max}$  sumažėjo apytikriai 22% ir AUC sumažėjo apytikriai 14%). Šis tyrimas taip pat parodė, kad miglustato imigliucerazės farmakokinetikos neveikia arba veikia silpnai.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie miglustato vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį patelėms bei embrionui/ vaisiui, įskaitant sumažėjusį embriono/vaisiaus išgyvenamumą (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma. Miglustatas prasiskverbia pro placentą ir negali būti vartojamas nėštumo metu.

#### Žindymas

Nežinoma, ar miglustatas išskiriamas su motinos pienu. Miglustat Dipharma turi būti nevartojamas žindymo metu.

#### Vaisingumas

Bandymai su žiurkėmis parodė, kad miglustatas neigiamai veikia spermą savybes (judrumą ir morfologiją), todėl mažina vaisingumą (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti kontraceptines priemones. Vyrams vartojant Miglustat Dipharma ir 3 mėnesius po jo vartojimo nutraukimo turi būti naudojamos patikimos patikimas kontracepcijos priemonės (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Miglustat Dipharma gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Gauta pranešimų apie galvos svaigimą, kaip dažną nenepageidaujamą reakciją, todėl pacientams, kuriems svaigsta galva, negalima vairuoti arba valdyti mechanizmų.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

## Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta miglustato klinikinių tyrimų metu, buvo viduriavimas, vidurių pūtimas, pilvo skausmas, kūno masės mažėjimas ir drebulys (žr. 4.4 skyrių). Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija, apie kurią pranešta miglustato klinikinių tyrimų metu, buvo periferinė neuropatija (žr. 4.4 skyrių).

11 klinikinių tyrimų 50–200 mg miglustato dozes tris kartus per parą dėl skirtingų indikacijų vartojo 247 pacientai; gydymas vidutiniškai truko 2,1 metų. 132 šių pacientų sirgo 1 tipo *Gaucher* liga ir 40 pacientų C tipo Niemann-Pick liga. Nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir pasireiškė panašiu dažniu, nepriklausomai nuo indikacijos ir vaisto dozės.

## Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų atvejai, nustatyti klinikinių tyrimų metu ir iš savanoriškų pranešimų, pasireiškę >1 % pacientų, pateikti toliau esančioje lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį (labai dažni  $\geq 1/10$ , dažni nuo  $\geq 1/100$ , iki  $< 1/10$ , nedažni: nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ , reti: nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ , labai reti:  $< 1/10\ 000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

<u>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</u>	
Dažni	Trombocitopenija
<u>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</u>	
Labai dažni	Svorio mažėjimas, sumažėjęs apetitas
<u>Psichikos sutrikimai</u>	
Dažni	Depresija, nemiga, susilpnėjęs lytinis potraukis
<u>Nervų sistemos sutrikimai</u>	
Labai dažni	Drebulys
Dažni	Periferinė neuropatija, ataksija, amnezija, parestezija, hipoestezija, galvos skausmas, svaigulys
<u>Virškinimo trakto sutrikimai</u>	
Labai dažni	Viduriavimas, dujų kaupimasis, pilvo skausmai
Dažni	Pykinimas, vėmimas, pilvo išpūtimas/nemalonus jausmas pilve, vidurių užkietėjimas, dispepsija
<u>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</u>	
Dažni	Raumenų spazmai (mėšlungis), raumenų silpnumas
<u>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</u>	
Dažni	Nuovargis, astenija, šaltkrėtis ir bloga savijauta
<u>Tyrimai</u>	
Dažni	Sutrikęs nervinis laidumas

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pranešta, kad maždaug 55 % pacientų sumažėjo svoris. Šios nepageidaujamos reakcijos didžiausias paplitimas buvo pastebėtas tarp 6 ir 12 mėnesių.

Miglustatas buvo tiriamas esant indikacijoms, kurių metu apie tam tikrus reiškinius buvo pranešta, kaip apie nepageidaujamas reakcijas (pvz., neurologiniai ir neuropsichologiniai simptomai ir požymiai, pažintinės funkcijos sutrikimas bei trombocitopenija), kurių galėjo būti ir dėl pagrindinės ligos.

## Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

#### Simptomai

Nebuvo nustatyta ūmių perdozavimo simptomų. Klinikinių tyrimų metu ŽIV užsikrėtusiems pacientams miglustatas buvo skiriamas po 3 000 mg per parą iki 6 mėnesių. Pastebėtas nepageidaujamas poveikis – granulocitopenija, svaigulys ir parestezija. Taip pat, tiriant panašią grupę pacientų, vartojančių 800 mg ar daugiau preparato per dieną, buvo, pastebėta leukopenijos ir neutropenijos atvejų.

#### Gydymas

Perdozavimo atveju rekomenduojama nespécializuota medicininė priežiūra.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – Kiti virškinimo trakto ir metabolizmo produktai.

ATC kodas – A16AX06.

#### 1 tipo Gaucher liga

*Gaucher* liga yra paveldimas metabolinis sutrikimas, atsirandantis sutrikus gliukozilceramido skaidymui, todėl ši medžiaga kaupiasi lizosomose ir sukelia įvairiapusišką patologiją. Miglustatas yra fermento gliukozilceramido sintazės, kuri atsakinga už daugumos glikolipidų sintezės pirmąjį etapą, inhibitorius. *In vitro* tyrimai parodė, kad gliukozilceramido sintazę miglustatas slopina ( $IC_{50}$  yra 20–37  $\mu$ M). Be to, tyrimais *in vitro* įrodytas nelizosominės gliukozilceramidazės slopinimasis. Slopinamasis poveikis gliukozilceramido sintazei duoda loginį pagrindą gydyti *Gaucher* ligą taikant substratą mažinantį gydymą.

Pagrindžiamieji miglustato tyrimai buvo atlikti su pacientais, negalinčiais ar nenorinčiais, kad jiems būtų skiriama pakaitinė fermentų terapija (PFT). Priežastys, dėl kurių nebuvo galima skirti PFT, buvo ir intraveninės infuzijos sukeliama pavojai, ir patekimo į veną sunkumai. Į šį nelyginamąjį tyrimą įtraukti buvo 28 lengvo ar vidutinio sunkumo I tipo *Gaucher* liga sergantys pacientai, 22 iš jų tyrime dalyvavo iki galo. Po 12 mėnesių kepenų tūris vidutiniškai sumažėjo 12,1%, o blužnies tūris vidutiniškai sumažėjo 19,0%. Buvo pastebėtas vidutinis hemoglobino koncentracijos padidėjimas 0,26 g/dl ir trombocitų skaičiaus padidėjimas  $8,29 \times 10^9/l$ , 18 pacientų ir toliau vartojo miglustatą pagal neprivalomą gydymo tęsimo protokolą.

Palankūs klinikiniai rezultatai buvo nustatyti 13 pacientų po 24 ir 36 mėnesių gydymo. Po 3 metų nenutrūkstamo gydymo miglustatu, vidutinis kepenų ir blužnies tūrio sumažėjimas buvo atitinkamai 17,5 % ir 29,6 %. Trombocitų skaičius vidutiniškai padidėjo  $22,2 \times 10^9/l$ , o hemoglobino koncentracija padidėjo vidutiniškai 0,95 g/dl.

Antro atviro kontroliuojamo tyrimo metu 36 pacientai, kurie mažiausiai 2 metus buvo gydyti FPT, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į tris grupes: pirmos grupės pacientai tęsė imigliucerazės vartojimą, antros grupės pacientai imigliucerazę vartojo kartu su miglustatu, trečios grupės pacientai vartojo tik miglustatą. Šis lyginamasis 6 mėnesių trukmės atsitiktinių imčių tyrimas pratęstas dar 18 mėnesių, kai

visi pacientai buvo gydomi vien tik miglustatu. Per pirmuosius 6 mėnesius pacientams, kurie pradėjo vartoti tik miglustatą, kepenų ir blužnies tūris bei hemoglobino kiekis nepasikeitė. Kai kuriems pacientams sumažėjo trombocitų skaičius ir padidėjo chitotriozidazės aktyvumas, tai rodo, kad, norint palaikyti tokią pačią visų pacientų ligos aktyvumo kontrolę, vien tik miglustato vartojimo gali neužtekti. Prateštame tyrime dalyvavo 29 pacientai. Palyginus su 6 mėnesių trukmės tyrimų rodmenimis, gydant vien tik miglustatu po 18 ir po 24 mėnesių (atitinkamai 20 ir 6 pacientams) ligos kontrolė nepasikeitė. Perėjus prie gydymo vien tik miglustatu, greito 1 tipo *Gaucher* ligos eigos pablogėjimo nei vienam pacientui nenustatyta.

Minėtuose dviejuose tyrimuose buvo skiriama po 300 mg miglustato tris kartus per dieną. 18 pacientų buvo atliktas papildomas monoterapijos tyrimas, kai per dieną buvo skiriama 150 mg; rezultatai, lyginant su 300 mg dienos doze, rodo sumažėjusį veiksmingumą.

Atvirame, nelyginamajame 2 metų trukmės tyrime dalyvavo 42 pacientai, sergantys 1 tipo *Gaucher* liga, kurie ne mažiau nei 3 metus gydyti PFT ir kurie atitiko ne mažiau nei 2 metų stabilios ligos eigos kriterijų. Ankstesnis pacientų gydymas buvo pakeistas miglustato monoterapija 100 mg tris kartus per parą. Kepenų tūris (pagrindinis veiksmingumo kintamasis) iki gydymo pabaigos, palyginti su pradine būkle, išliko nepakitęs. Šešiams pacientams dėl galimo ligos eigos pablogėjimo gydymas miglustatu buvo nutrauktas anksčiau laiko (studijos reikalavimas). Trylikai pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamo poveikio. Tyrimo pabaigoje buvo pastebėtas nedidelis hemoglobino koncentracijos (-0,95 g/dl (95 % PI: -1,38; -0,53) ir kraujo plokštelių skaičiaus ( $-44,1 \times 10^9/l$ ) (95 % PI: -57,6; -30,7) sumažėjimas, palyginti su pradine būkle. Dvidešimt vienas pacientas baigė 24 mėnesių trukmės gydymo miglustatu kursą. Iš jų 18 pacientų pradinės būklės rezultatai atitiko nustatytus kepenų ir blužnies tūrio, hemoglobino koncentracijos ir kraujo plokštelių skaičiaus terapinius tikslus, o 24-ąjį mėnesį visus šiuos tikslus atitiko 16 pacientų.

1 tipo *Gaucher* ligos apraiška kauluose buvo vertinama 3 atvirųjų klinikinių tyrimų metu pacientams, kurie ne mažiau kaip 2 metus buvo gydomi miglustatu, vartotu po 100 mg tris kartus per parą (n = 72). Atlikus jungtinę nekontroliuojamų tyrimų duomenų analizę, 27 (57%) ir 28 (65%) pacientų, kuriems buvo atlikti išilginiai kaulų mineralų tankio matavimai, juosmeninės stuburo dalies ir šlaunikaulio kaklelio kaulų mineralinio tankio Z-rodmuo padidėjo daugiau nei 0,1 vieneto, lyginant su pradiniu. Gydymo metu kaulų skausmo priepuolio („kaulų krizės“), bekraujagyslinės nekrozės ar lūžių nepasitaikė.

### C tipo Niemann-Pick liga

C tipo Niemann-Pick liga yra labai retas, nuolat progresuojantis ir galiausiai mirtimi pasibaigiantis nervų degeneracinis sutrikimas, apibūdinamas sutrikusia lipidų cirkuliacija ląstelių viduje. Neurologiniai reiškiniai yra laikomi antrine nenormalaus glikosfingolipidų susikaupimo neuronuose ir glijos ląstelėse pasekme.

Duomenys, patvirtinaty miglustat preparato saugumą ir efektyvumą gydant C tipo Niemann-Pick ligą, buvo gauti iš perspektyvinio atviro klinikinio tyrimo ir iš retrospektyvinės apžvalgos. Klinikiniame tyrime dalyvavo 29 suaugusieji ir paaugliai pacientai; iš pradžių buvo 12 mėnesių kontroliuojamas laikotarpis, po to sekė gydymo pratęsimas, kuris vidutiniškai truko nuo 3,9 iki 5,6 metų. Papildomai 12 pediatrijų pacientų buvo įtraukti į nekontroliuojamą papildomą tyrimą, kuris bendrai vidutiniškai truko nuo 3,1 iki 4,4 metų. Iš 41 paciento, įtraukto į tyrimą, 14 pacientų buvo gydomi miglustat daugiau kaip 3 metus. Į apžvalgos rezultatus buvo įtraukti 66 pacientų, kurie vidutiniškai 1,5 metų buvo gydomi miglustat ne pagal klinikinių tyrimų programą, ligos atvejai. Abiejuose duomenų rinkiniuose buvo įtraukti vaikų pacientų, paauglių pacientų ir suaugusių pacientų (visų įtrauktų pacientų amžius nuo 1 iki 43 metų), rezultatai. Įprasta miglustat dozė suaugusiems asmenims buvo 200 mg tris kartus per parą, o vaikams dozė buvo priderinta pagal kūno paviršiaus plotą.

Bendri duomenys rodo, kad gydymas miglustat gali sumažinti pacientų, sergančių C tipo Niemann Pick liga, kliniškai svarbių neurologinių simptomų progresavimą.

Neurologinių reiškinių gydymo pacientams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga, miglustat nauda



turi būti įvertinama reguliariai, pvz., kas 6 mėnesius; gydymo pratęsimas turėtų būti iš naujo įvertintas praėjus bent 1 metams nuo gydymo miglustat pradžios (žr. 4.4 skyrių).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės miglustato savybės buvo tiriamos sveikiems žmonėms, nedaugeliui grupė pacientų, sergančių 1 tipo *Gaucher* liga, sergantiems Fabry liga, ŽIV infekuotiems asmenims, suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga arba III tipo *Gaucher* liga.

Manoma, kad miglustato kinetika yra tiesinė dozės atžvilgiu ir nuo laiko nepriklauso. Sveikiems asmenims miglustatas absorbuojamas greitai. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama po preparato vartojimo praėjus maždaug 2 val. Absolūtus biologinis prieinamumas nenustatytas. Jei tuo pačiu skiriama ir maisto, absorbcijos greitis sumažėja ( $C_{max}$  buvo sumažėję 36 %, o  $t_{max}$  vėlavo 2 val.), bet statistiškai reikšmingo poveikio miglustato absorbcijos laipsniui tai neturi (AUC sumažėjo 14 %).

Tiriamasis miglustato paskirstymo tūris yra 83 L. Miglustatas su plazmos baltymais nesijungia. Miglustatas daugiausia šalinamas per inkstus, nepakitusia forma su šlapimu išskiriama 70–80 % suvartotos dozės. Tiriamasis klirensas suvartojus per burną (CL/F) yra  $230 \pm 39$  ml/min. Vidutinis pusinis gyvavimo laikas yra 6-7 val.

Sveikiems savanoriams skyrus vieną 100 mg  $^{14}C$ -miglustato dozę, 83 % radioaktyvumo pašalinama su šlapimu ir 12 % su išmatomis. Šlapime ir išmatose nustatyti keli metabolitai. Gausiausias metabolitas šlapime buvo miglustato gliukuronidas, atitinkantis 5 % dozės. Galutinis pusinis radioaktyvumo gyvavimo plazmoje laikas truko 150 val., tai leidžia daryti prielaidą, kad vieno arba daugiau metabolitų pusinis gyvavimo laikas yra labai ilgas. Šis metabolitas nenustatytas, tačiau gali susikaupti ir pasiekti koncentracijas, viršijančias pusiausvyrinę miglustato koncentraciją kraujo plazmoje.

Suaugusių asmenų, sergančių I tipo *Gaucher* ir C tipo Niemann-Pick ligomis, ir sveikų žmonių miglustato farmakokinetika yra panaši.

### Vaikų populiacija

Buvo surinkti farmakokinetikos duomenys apie pacientus vaikus nuo 3 iki 15 metų, sergančius III tipo *Gaucher* liga, ir pacientus vaikus nuo 5 iki 16 metų, sergančius C tipo Niemann-Pick liga. Vaikams vartojant 200 mg tris kartus per parą 200 mg dozę, priderintą pagal kūno paviršiaus plotą, nustatytos  $C_{max}$  ir  $AUC_{\tau}$  vertės buvo apytiksliai du kartus didesnės negu I tipo *Gaucher* liga sergančių pacientų analogiškos vertės, nustatytos vartojant 100 mg tris kartus per parą dozę, kas, atitinka miglustato farmakokinetikos tiesinį pobūdį dozės atžvilgiu. Esant pusiausvyrinei koncentracijai kraujo plazmoje šešių III tipo *Gaucher* liga sergančių pacientų miglustato koncentracija cerebrospinaliniame skystyje buvo 31,4–67,2% koncentracijos, esančios kraujo plazmoje.

Riboti duomenys, gauti tiriant *Fabry* liga sergančius pacientus, kurių sutrikusi inkstų funkcija, rodo, kad CL/F sumažėja susilpnėjus inkstų veiklai. Nors asmenų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, skaičius buvo labai mažas, duomenys rodo CL/F sumažėjimą apytikriai 40 % ir 60 %, atitinkamai esant lengvam ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui (žr. 4.2 skyrių).

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, duomenys buvo gauti ištyrus tik du pacientus, kurių kreatinino klirensas buvo nuo 18 iki 29 ml/min., taigi negalima gauti duomenų taikyti kitiems atvejams. Šie duomenys rodo mažiausiai 70 % CL/F sumažėjimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Pagal šių tyrimų duomenis, miglustato farmakokinetinių savybių demografiniai kintamieji (amžius, kūno masės indeksas, lytis ar rasė) reikšmingai neveikia.

Duomenų apie farmakokinetiką pacientams, kurių sutrikusi kepenų funkcija, ar senyviems žmonėms (> 70 metų) nėra.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Svarbiausias poveikis, bendras visoms rūšims, buvo svorio mažėjimas ir viduriavimas, bei, vartojant didesnes dozes, virškinamojo trakto gleivinės pažeidimas (erozija ir išopėjimas). Gyvūnams skyrus dozes, sukeliančias panašią arba šiek tiek didesnę nei klinikinė dozė ekspoziciją, pastebėtas toks poveikis: visose tirtose rūšyse pastebėti pokyčiai limfoidiniuose organuose, transaminazės pokyčiai, skydliaukės ir kasos vakuolizacija, katarakta, nefropatija ir žiurkių miokardo pakitimai. Manoma, kad šie pokyčiai yra antriniai, atsiradę dėl nusilpimo.

Dvejus metus skiriant po 30, 60 ir 180 mg/kg/per parą miglustato per zondą *Sprague-Dawley* žiurkių patinėliams ir patelėms, visų stiprumų dozės patinėliams sukėlė sėklidžių intersticinių ląstelių (Leydigo ląstelių) hiperplazijos ir adenomų padažnėjimą. Sisteminė ekspozicija vartojant mažiausią dozę buvo mažesnė arba palyginama su ekspozicija žmogui, nustatyta vartojant rekomenduojamą dozę (remiantis  $AUC_{0-\infty}$ ). Kiekis, kai nestebima poveikio (ang. *No Observed Effect Level*, NOEL) nebuvo nustatytas, ir poveikis nepriklausė nuo dozės. Žiurkių patinėliams ir patelėms nebuvo stebėta su preparatu susijusių kitų navikų jokiuose kituose organuose dažnio padidėjimo. Šių pokyčių žiurkėms mechanizmas šiuo metu nėra žinomas. Mechanistiniai tyrimai atskleidė žiurkėms specifinį mechanizmą, kuris, manoma, žmonėms yra mažai reikšmingas.

Du metus skiriant po 210, 420 ir 840/500 mg/kg/per parą miglustato per zondą CD1 pelių patinėliams ir patelėms (dozė sumažinta po pusės metų), padažnėjo abiejų lyčių gyvūnų storjo žarnyno uždegiminių ir hiperplastinių pokyčių. Lyginant pagal mg/kg/per parą ir patikslinus pagal išsiskyrimą su išmatomis, naudotos dozės atitiko 8, 16 ir 33/19 kartus didesnes dozes, nei didžiausios rekomenduojamos žmonėms (200 mg tris kartus per parą). Storjo žarnyno karcinomų pasitaikė skiriant įvairias dozes, tačiau jų ypač daug stebėta dideles dozes gavusiųjų grupėje. Negalima atmesti šių duomenų aktualumo žmonėms. Nebuvo stebėta su preparatu susijusio kitų organų navikų padažnėjimo.

Atliekant standartinį genotoksiškumo testų rinkinį, miglustatas nepasižymėjo jokių mutageniniu ar klastogeniniu poveikiu.

Pakartotiniai dozės toksiškumo tyrimai su žiurkėmis parodė sėklinių kanalėlių degeneraciją ir atrofiją. Kiti tyrimai parodė spermos savybių pakitimus (spermos koncentracijos, judrumo ir morfologijos) atitinkančius pastebėtą vaisingumo sumažėjimą. Šis poveikis atsirado skiriant pagal kūno paviršiaus plotą koreguotas dozes, panašias į skiriamas pacientams, bet pasirodė, kad jis yra grįžtamas. Miglustatas poveikis sumažino žiurkių ir triušių embriono / vaisiaus išgyvenamumą. Buvo pranešimų apie užsitęsusių gimdymą poimplantacinių praradimų padaugėjimą, triušiams padidėjusį kraujagyslinių anomalijų dažnį. Šis poveikis gali būti iš dalies susijęs su toksiniu poveikiu vaikingoms patelėms.

Vienus metus trukusio tyrimo metu pastebėta žiurkių patelių laktacijos pokyčių. Šio reiškinio atsiradimo mechanizmas nežinomas.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Kapsulės turinys

Magnio stearatas

#### Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

## Spausdinimo rašalas

Juodasis geležies oksidas (E172)  
Kalio hidroksidas  
Šelakas  
Propilenglikolis (E1520)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PCTFE / PVC ir aliuminio lizdinės plokštelės, turinčios 12 (perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse) arba 21 (neperforuotose) kapsulę.  
Pakuotėje yra 84 kapsulės neperforuotose lizdinėse plokštelėse, kartono dėžutėje.  
Pakuotėje yra 84x1 kapsulės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse, kartono dėžutėje.  
Pakuotėje yra 84 kapsulės neperforuotose lizdinėse plokštelėse, sudėtos į antrinę sandarią piniginės formos pakuotę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2019 m. Vasario 18 d

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Doppel Farmaceutici S.r.l  
Via Volturno 48  
Quinto de' Stampi  
Rozzano (MI)  
20089  
Italija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Miglustat Dipharma 100 mg kietosios kapsulės

miglustatas

**2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg miglustato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė.

84 kapsulės

84x1 kapsulės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Miglustat Dipharma

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Miglustat Dipharma 100 mg kietosios kapsulės

miglustatas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Dipharma Arzneimittel GmbH

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (lizdinė piniginės formos plokštelė)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Miglustat Dipharma 100 mg kietosios kapsulės

miglustatas

**2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg miglustato

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

84 kapsulės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/18/1346/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Miglustat Dipharma

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PINIGINĖS FORMOS PAKUOTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Miglustat Dipharma 100 mg kietosios kapsulės

miglustatas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Dipharma Arzneimittel GmbH

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ, SANDARI, PINIGINĖS FORMOS PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Miglustat Dipharma 100 mg kietosios kapsulės

miglustat

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Miglustat Dipharma 100 mg kietosios kapsulės miglustatas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys, kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Miglustat Dipharma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Miglustat Dipharma
3. Kaip vartoti Miglustat Dipharma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Miglustat Dipharma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Miglustat Dipharma ir kam jis vartojamas

Miglustat Dipharma sudėtyje yra veikliosios medžiagos miglustato, kuris priklauso metabolizmą (medžiagų apytaką) veikiančių vaistų grupei. Jis vartojamas dviem ligoms gydyti:

- **Miglustat Dipharma yra vartojamas lengvos arba vidutinio sunkumo I tipo *Gaucher* ligos gydymui. Suaugusiesiems.**

Esant I tipo Gošė (*Gaucher*) ligai medžiaga vadinama gliukozilceramidu, nepašalinama iš Jūsų organizmo. Ji pradeda kauptis tam tikrose organizmo imuninės sistemos ląstelėse. Dėl to gali padidėti kepenys ir blužnis, atsirasti pakitimų kraujyje bei kaulų pažeidimų.

Įprastas būdas gydyti I tipo Gošė ligą yra pakaitinė fermentų terapija. Miglustat Dipharma vartojama tik tada, kai nustatoma, kad pacientui pakaitinė fermentų terapija netinka.

- **Miglustat Dipharma taip pat vartojamas progresuojančių neurologinių simptomų gydymui suaugusiesiems ir vaikams, sergantiems C tipo Niemann-Pick liga.**

Jei sergate C tipo Niemann-Pick liga, riebalai, tokie kaip glikosfingolipidai, kaupiasi jūsų smegenų ląstelėse. Tai gali sutrikdyti neurologines funkcijas, pvz., gali sulėtėti akių judesiai, sutrikti lygsvara, rijimas, atmintis ir atsirasti priepuolių.

Miglustat Dipharma veikia slopindama fermentą, vadinamą gliukozilceramido sintaze, atsakingą už pirmąjį daugelio glikosfingolipidų sintezės etapą.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Miglustat Dipharma

##### Miglustat Dipharma vartoti negalima:

- jeigu yra alergija miglustatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš vartodami Miglustat Dipharma,

- jeigu sergate inkstų liga;
- jeigu sergate kepenų liga.

Prieš gydymą ir gydant vaistu Miglustat Dipharma metu gydytojas atliks šiuos tyrimus:

- patikrins rankų ir kojų nervines funkcijas;
- nustatys vitamino B<sub>12</sub> kiekį kraujyje;
- stebės Jūsų augimą, jei esate vaikas arba paauglys, sergantis C tipo Niemann-Pick liga;
- stebės kraujo plokštelių kiekį.

Šie tyrimai atliekami todėl, kad Miglustat Dipharma vartojimo metu kai kuriems pacientams pasireiškė rankų ir pėdų tirpulis ar dilgčiojimas arba sumažėjo jų kūno svoris. Tyrimai gydytojui padės nustatyti, ar tokį poveikį sukelia Jūsų liga bei kitos sveikatos problemos, ar tai yra šalutinis Miglustat Dipharma poveikis (norėdami sužinoti daugiau, žr. 4 skyrių).

Jei viduriuojate, gydytojas gali paprašyti pakeisti mitybą ir sumažinti laktozės ir kitų angliavandenių, pvz., sacharozės (cukranendrių cukraus) suvartojimą, nevartoti Miglustat Dipharma kartu su maistu arba laikinai sumažinti vaisto dozę. Kai kuriais atvejais gydytojas gali paskirti vaistų nuo viduriavimo, pvz., loperamido. Jei viduriavimas nuo šių priemonių nepraeina ar skundžiatės bet kuriais kitais skrandžio ir žarnyno negalavimais, pasikonsultuokite su savo gydytoju. Tokiu atveju gydytojas gali skirti papildomus tyrimus.

Vartojantys Miglustat Dipharma vyrai gydymo metu ir tris mėnesius po gydymo turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones.

### **Vaikams ir paaugliams**

Neduoakite šio vaisto vaikams ir paaugliams (jaunesniems nei 18 metų amžiaus), sergantiems 1-ojo tipo *Gaucher* liga, nes nėra žinoma, kaip jis veikia šios ligos atveju.

### **Kiti vaistai ir Miglustat Dipharma**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra imigliucerazės ir kurie kartais vartojami tuo pačiu metu, kaip ir Miglustat Dipharma. Jie gali sumažinti Miglustat Dipharma kiekį Jūsų organizme.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Nevartokite Miglustat Dipharma, jei esate nėščia ar planuojate pastoti. Daugiau informacijos Jums gali suteikti gydytojas. Vartodamos Miglustat Dipharma naudokite patikimas kontracepcijos priemones. Nemaitinkite krūtimi, kol vartojate Miglustat Dipharma.

Vartojantys Miglustat Dipharma vyrai gydymo metu ir tris mėnesius po gydymo turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vartodami Miglustat Dipharma galite jaustis apsvaigę. Nevairuokite ir nedirbkite jokiais įrankiais ar mechanizmais, jeigu jaučiatės apsvaigę.

### 3. Kaip vartoti Miglustat Dipharma

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- **Sergant I tipo Gaucher liga.** Suaugusiesiems įprasta dozė yra viena kapsulė (100 mg) tris kartus per parą (ryte, po pietų, vakare). Tai reiškia, kad didžiausia paros dozė yra trys kapsulės (300 mg).
- **Sergant C tipo Niemann-Pick liga.** Suaugusiesiems ir paaugliams (vyresniems nei 12 metų amžiaus) įprasta dozė yra dvi kapsulės (200 mg) tris kartus per parą (ryte, per pietus, vakare). Tai reiškia, kad didžiausia paros dozė yra šešios kapsulės (600 mg).

**Jaunesniems nei 12 metų amžiaus** vaikams gydytojas priderins dozę C tipo Niemann-Pick ligai.

Jei turite problemų dėl inkstų, jums gali būti skirta mažesnė dozė. Jei Miglustat Dipharma vartojimas sukelia viduriavimą (žr. 4 skyrių), gydytojas gali sumažinti dozę iki vienos kapsulės (100 mg) vieną arba du kartus per parą. Gydytojas nuspręs, kiek truks Jūsų gydymas.

Miglustat Dipharma galima vartoti valgant arba kitu laiku. Prarykite visą kapsulę, užsigerdami stikline vandens.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Miglustat Dipharma dozę?**

Jei išgėrėte daugiau kapsulių, negu jums buvo paskirta, nedelsdami pasitarkite su gydytoju. Klinikinių tyrimų metu Miglustato buvo skiriama iki 3000 mg dozėmis.

Vartojant tokias dideles dozes buvo pastebėtas baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas ir kitos šalutinės reakcijos, panašios į aprašytas 4 skyriuje.

#### **Pamiršus pavartoti Miglustat Dipharma**

Vartokite kitą kapsulę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### **Nustojus vartoti Miglustat Dipharma**

Nenutraukite Miglustat Dipharma vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### Sunkiausias šalutinis poveikis:

**Kai kurie pacientai jautė delnų ir pėdų tirpulį ir dilgčiojimą (pastebėta dažnai).** Šios reakcijos gali būti vaisto Miglustat Dipharma šalutinio poveikio sukeltos neuropatijos požymiai arba jos gali atsirasti dėl esamos sveikatos būklės. Gydytojas, norėdamas tai nustatyti (žr. 2 skyrių), prieš gydymą ir gydymo metu atliks kai kuriuos tyrimus.

**Jei pasireiškė bet kuri šių reakcijų, nedelsdami praneškite gydytojui.**

**Jeigu atsirado lengvas drebulys, dažniausiai dreba rankos, nedelsdami praneškite** apie tai gydytojui. Drebulys dažnai išnyksta nenutraukus Miglustat Dipharma vartojimo. Kai kuriais atvejais tam, kad liautųsi drebulys, gydytojas turės sumažinti dozę arba net nutraukti Miglustat Dipharma vartojimą.

**Labai dažnos:** gali pasireikšti daugiau kaip 1 pacientui iš 10

Dažniausiai pasitaikantis šalutinis poveikis yra viduriavimas, dujų kaupimasis, pilvo (skrandžio)

skausmas, kūno masės mažėjimas ir apetito praradimas.

**Jeigu** pradėjus gydytis Miglustat Dipharma **sumažėjo Jūsų kūno masė**, nepergyvenkite. Tęsiant gydymą paprastai kūno masė mažėti nustoja.

**Dažnos:** gali pasireikšti ne daugiau nei 1 pacientui iš 10)

Dažnos gydymo šalutinės reakcijos yra galvos skausmas, svaigulys, parestezija (dilgčiojimas arba nutirpimas), koordinacijos sutrikimai, hipestezija (sumažėjęs lytėjimo pojūtis), dispepsija (rėmuo), pykinimas, vidurių užkietėjimas ir vėmimas, išsipūtimas arba nemalonus jausmas pilve (skrandyje) ir trombocitopenija (trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas). Neurologinius simptomus ir trombocitopeniją gali sukelti ir pagrindinė liga, kuria sergate.

**Kitas galimas šalutinis poveikis**, kuris gali pasireikšti, yra raumenų mėšlungis arba silpnumas, nuovargis, šiuurpulys ir bloga savijauta, depresija, pasunkėjęs užmigimas, užmaršumas ir lytinio potraukio sumažėjimas.

Paprastai daugumai būna pasireiškia vienas ar keli paminėti šalutinio poveikio atvejai gydymo pradžioje ar atskirais laikotarpiais gydymo metu. Dauguma atvejų nėra sunkūs ir simptomai išnyksta gana greitai. Jeigu kuris šalutinis poveikis kelia nerimą, pasitarkite su gydytoju. Jis galbūt sumažins Miglustat Dipharma dozę ar skirs kitų vaistų šalutiniam poveikiui sumažinti.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Miglustat Dipharma**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Miglustat Dipharma sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra miglustatas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg miglustato.
- Pagalbinės medžiagos yra magnio stearatas, želatina, titano dioksidas (E171), spausdinimo rašalas (sudėtyje yra juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520), kalio hidroksidas, šelakas).

### **Miglustat Dipharma išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Miglustat Dipharma yra baltos matinės kapsulės, ant kurių dangtelio juodai atspausdinta žyma „DPH02“, ir "100" juodai atspausdinta ant korpuso. Kapsulės yra PCTFE/PVC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse, pakuotėje yra 84 kapsulės neperforuotose lizdinėse plokštelėse, kartono dėžutėje arba piniginės formos pakuotėje, ir 84x1 kapsulės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse, kartono dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

**Gamintojas**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.