

I. PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Miglustat Dipharma 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 100 mg miglustata (*miglustat*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Baltas, necaurspīdīgas kapsulas (4. izmērs, $14,3 \pm 0,3$ mm) ar uzrakstu "DPH02" melnā krāsā uz kapsulas vāciņa un uzrakstu "100" melnā krāsā uz kapsulas korpusa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Miglustat Dipharma ir indicēts iekšķīgai lietošanai pieaugušiem pacientiem vieglas līdz vidēji smagas 1. tipa Gošē slimības gadījumā. Miglustat Dipharma lieto tikai tādu pacientu ārstēšanai, kuriem nav piemērojama enzīma aizstājterapija (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Miglustat Dipharma ir indicēts progresējošas neiroloģiskas simptomātikas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem un bērniem ar C tipa Nīmana – Pika slimību (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāvada ārstiem, kuriem ir pieredze attiecīgi Gošē slimības vai C tipa Nīmana – Pika slimības ārstēšanā.

Devas

Devas 1. tipa Gošē slimības gadījumā

Pieaugušie

Ieteicamā sākuma deva pieaugušiem pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību ir 100 mg trīs reizes dienā.

Dažiem pacientiem caurejas dēļ var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana līdz 100 mg vienu vai divas reizes dienā.

Pediatriskā populācija

Miglustat efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 17 gadiem ar 1. tipa Gošē slimību, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Devas C tipa Nīmana – Pika slimības gadījumā

Pieaugušie

Ieteicamā deva pieaugušiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību ir 200 mg trīs reizes dienā.

Pediatriskā populācija

Ieteicamā deva pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem) ar C tipa Nīmana – Pika slimību ir 200 mg trīs

reizes dienā.

Devas pacientiem, kuri jaunāki par 12 gadiem, jāpiemēro, ņemot vērā ķermeņa virsmas laukumu, kā tas parādīts turpmāk:

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Ieteicamā deva
> 1,25	200 mg trīs reizes dienā
> 0,88 – 1,25	200 mg divas reizes dienā
> 0,73 – 0,88	100 mg trīs reizes dienā
> 0,47 – 0,73	100 mg divas reizes dienā
≤ 0,47	100 mg vienu reizi dienā

Dažiem pacientiem caurejas dēļ var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana.

Terapijas ieguvums no ārstēšanas ar miglustat pacientiem ir jānovērtē regulāri (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pieredze miglustat lietošanai pacientiem ar C tipa Nīmana-Pika slimību, kuri jaunāki par 4 gadiem, ir ierobežota.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Nav pieredzes par miglustat lietošanu pacientiem vecumā no 70 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Farmakokinētiskie dati liecina par paaugstinātu sistēmisku miglustata iedarbību pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 50–70 ml/min/1,73 m², zāļu lietošana jāsāk ar devu 100 mg divas reizes dienā, bet pacientiem ar C tipa Nīmana-Pika slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 50–70 ml/min/1,73 m², ar devu 200 mg divas reizes dienā (pacientiem, kuri jaunāki par 12 gadiem devu pielāgo atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam).

Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 30–50 ml/min/1,73 m², lietošana jāsāk ar devu 100 mg vienu reizi dienā, bet pacientiem ar C tipa Nīmana-Pika slimību, kuriem koriģētais kreatinīna klīrenss ir 30–50 ml/min/1,73 m², ar devu 100 mg divas reizes dienā (pacientiem, kuri jaunāki par 12 gadiem, devu pielāgo atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min/1,73 m²) zāļu lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Miglustat lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav izvērtēta.

Lietošanas veids

Miglustat Dipharma var lietot gan kopā ar ēdienu, gan bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Trīce

Āptuveni 37% pacientu, kuri piedalījās klīniskos pētījumos par 1. tipa Gošē slimību un 58% pacientu,

kuri piedalījās klīniskā pētījumā par C tipa Nīmana – Pika slimību, ziņoja par trīci ārstēšanas laikā. 1. tipa Gošē slimības gadījumā trīce tika raksturota kā izteikta fizioloģiska roku trīce. Trīce parasti sākas pirmajā ārstēšanas mēnesī un daudzos gadījumos izzuda pēc 1 līdz 3 nepārtrauktas ārstēšanas mēnešiem. Devas samazināšana var mazināt trīci, un parasti to iespējams panākt dažu dienu laikā, taču dažkārt var būt nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi, galvenokārt caureja, tika novēroti vairāk nekā 80 % pacientu vai nu ārstēšanas sākumā, vai arī periodiski ārstēšanas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Mehānisms visticamāk ir zarnu disaharidāžu, piemēram, saharāzes-izomaltāzes inhibīcija kuņģa-zarnu traktā, un tas izraisa ar uzturu uzņemto disaharīdu samazinātu uzsūkšanos. Klīniskajā praksē novērots, ka miglustata ierosinātos notikumus kuņģa-zarnu traktā mazina izmaiņas individuālajā diētā (piemēram, samazināta saharozes, laktozes un citu ogļhidrātu uzņemšana), miglustat lietošana starp ēdienreizēm un/vai pretcaurejas zāļu, piemēram, loperamīda lietošana. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana. Pacienti ar hronisku caureju vai citiem pastāvīgiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, kurus nemazina šie pasākumi, jāizmeklē atbilstoši klīniskas praksei. Miglustats nav pētīts pacientiem ar nopietnām kuņģa-zarnu trakta slimībām anamnēzē, tai skaitā iekaisīgām zarnu slimībām.

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par Krona slimības gadījumiem pacientiem ar C tipa Nīmana-Pika slimību, kuri tika ārstēti ar miglustatu. Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi ir bieža miglustata izraisīta blakusparādība, tādēļ jāņem vērā, ka pacientiem ar hronisku caureju un/vai sāpēm vēderā, kurus nemazina ārstēšana, vai klīniskas stāvokļa pasliktināšanās gadījumā, jāapsver Krona slimības iespējamība.

Ietekme uz spermatogēnēzi

Vīriešu dzimuma pacientiem Miglustat Dipharma lietošanas laikā un vēl 3 mēnešus pēc terapijas beigām jālieto drošas kontracepcijas metodes. Pirms mēģināt ieņemt bērnu, Miglustat Dipharma lietošana ir jāpārtrauc un nākamajos 3 mēnešus jālieto drošs kontracepcijas līdzeklis (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Pētījumi ar žurkām liecina, ka miglustats nelabvēlīgi ietekmē spermatogēnēzi un spermas rādītājus, un vājina auglību (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Ierobežotās pieredzes dēļ pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem miglustat jālieto piesardzīgi. Nieru funkcija un miglustata klīrenss ir cieši saistīti, un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem miglustata iedarbība ir ievērojami pastiprināta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pašlaik nav pietiekamas klīniskas pieredzes, lai šiem pacientiem norādītu ieteicamās devas. Miglustat Dipharma lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nav ieteicama.

1. tipa Gošē slimība

Lai gan iepriekš neārstētu pacientu grupā ar 1. tipa Gošē slimību nav veikti tieši salīdzinājumi ar enzīma aizstājterapiju (EAT), nav pierādījumu par miglustata efektivitātes vai drošības priekšrocībām salīdzinājumā ar EAT. EAT ir standarta ārstēšanas veids pacientiem, kuriem nepieciešama ārstēšana 1. tipa Gošē slimības gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Miglustata efektivitāte un drošība nav specifiski izvērtēta pacientiem ar smagu Gošē slimības formu.

Ieteicams regulāri uzraudzīt B_{12} vitamīna koncentrāciju, jo pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību bieži sastopams B_{12} vitamīna deficīts.

Miglustata terapijas laikā tika novēroti perifēras neiropātijas gadījumi gan pacientiem ar blakus slimībām, piemēram, B_{12} vitamīna deficītu vai monoklonālu gammopātiju, gan pacientiem bez tām. Šķiet, ka perifēra neiropātija ir biežāk sastopama pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību salīdzinājumā ar

vispārējo populāciju. Visiem pacientiem ir jāveic sākotnēja un atkārtota neiroloģiskā pārbaude.

Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību ieteicama trombocītu skaita kontrole. Pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, kuri pārgāja no enzīma aizstājterapijas (EAT) uz miglustatu, tika novērota neliela, ar asiņošanu nesaistīta, trombocītu skaita samazināšanās.

C tipa Nīmana-Pika slimība

Ieguvumi neiroloģiskas simptomātikas ārstēšanai ar miglustat pacientiem, kuriem ir C tipa Nīmana – Pika slimība, jānovērtē regulāri, piemēram, ik pēc 6 mēnešiem. Turklāt, vismaz pēc 1 gada ārstēšanas ar miglustat būtu jāizvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība.

Dažiem pacientiem ar C tipa Nīmana-Pika slimību, kuri tika ārstēti ar miglustat, tika novērota neliela, ar asiņošanu nesaistīta, trombocītu skaita samazināšanās. No pacientiem, kuri tika iekļauti klīniskajā pētījumā, 40-50% pacientu trombocītu skaits bija mazāks par sākumstāvokļa zemāko normas robežu. Šiem pacientiem ieteicama trombocītu skaita kontrole.

Augšanas samazināšanās pediatrikajā populācijā

Dažiem pediatrikās populācijas pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību ir ziņots par samazinātu augšanu agrīnajā ārstēšanas ar miglustatu fāzē, kad sākotnējam samazinātam svara pieaugumam var pievienoties vai sekot samazināts auguma garuma pieaugums. Bērnu un pusaudžu ārstēšanas laikā ar miglustat jākontrolē to augšana; lai lemtu par terapijas turpināšanu, individuāli jāizvērtē ieguvuma/riska attiecība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ierobežoti dati liecina, ka miglustata un enzīmu aizstājterapijas ar imiglicerāzi vienlaicīgas lietošanas rezultātā pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību var mazināties miglustata iedarbība (nelielā paralēlu grupu pētījumā novērots C_{max} samazinājums aptuveni par 22% un AUC samazinājums par 14%). Šis pētījums norādīja arī, ka miglustats neietekmē vai minimāli ietekmē imiglicerāzes farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par miglustata lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pietiekami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda toksisku iedarbību uz māti un embriju/augli, tostarp samazinātu embrija/augļa izdzīvošanu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Miglustats šķērso placentāro barjeru, un to nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai miglustats izdalās mātes pienā. Miglustat Dipharma nedrīkst lietot zīdīšanas laikā.

Fertilitāte

Pētījumi ar žurkām liecina, ka miglustats nelabvēlīgi ietekmē spermas rādītājus (kustīgumu un morfoloģiju), un tādējādi vājina auglību (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto kontraceptīvie līdzekļi. Vīriešu dzimuma pacientiem jālieto drošas kontracepcijas metodes Miglustat Dipharma lietošanas laikā un vēl 3 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Miglustat Dipharma nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Kā blakusparādība ļoti bieži tiek novērots reibonis, un pacienti, kuri cieš no reiboņa, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila pārskats

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots miglustata klīniskajos pētījumos, bija caureja, flatulence, sāpes vēderā, svara zudums un trīce (skatīt 4.4 apakšpunktu). Visbiežāk ziņotā nopietnā nelabvēlīgā blakusparādība, kuru novēroja, lietojot miglustatu klīniskajos pētījumos, bija perifērā neiropātija (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Vienpadsmit klīniskajos pētījumos, izmantojot miglustata devas 50-200 mg trīs reizes dienā, tika ārstēti 247 pacienti ar dažādām indikācijām, vidēji 2,1 gadus ilgi. 132 no šiem pacientiem slimoja ar 1. tipa Gošē slimību un 40 ar C tipa Nīmana – Pika slimību. Kopumā blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas un to biežums bija līdzīgs neatkarīgi no indikācijas un pārbaudītās devas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā uzskatījums tabulā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām paziņots no klīniskajiem pētījumiem un paziņots spontāni, kuras tika novērotas > 1% pacientu, ir apkopotas tabulā atbilstoši orgānu sistēmai un sastopamības biežumam (ļoti bieži: $\geq 1/10$, bieži: $\geq 1/100$, līdz: $< 1/10$, retāk: $\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$, reti: $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$, ļoti reti: $< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās reakcijas sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<u>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</u>	
Bieži	Trombocitopēnija
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>	
Ļoti bieži	Ķermeņa svara samazināšanās, samazināta apetīte
<u>Psihiskie traucējumi</u>	
Bieži	Depresija, bezmiegs, libido samazinājums
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	
Ļoti bieži	Trīce
Bieži	Perifēriska neiropātija, ataksija, amnēzija, parestēzija, hipostēzija, galvassāpes, reibonis
<u>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</u>	
Ļoti bieži	Caureja, meteorisms, sāpes vēderā
Bieži	Slikta dūša, vemšana, vēdera uzpūšanās/diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, dispepsija
<u>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>	
Bieži	Muskuļu spazmas, muskuļu vājums
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>	
Bieži:	Sagurums, astēnija, drebuļi un nespēks
<u>Izmeklējumi</u>	
Bieži	Nervu vadītspējas traucējumi

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ķermeņa svara samazināšanās novērota aptuveni 55 % pacientu. Visizteiktāko svara samazinājumu

novēroja no 6. līdz 12. zāļu lietošanas mēnesim.

Miglustats tika pētīts indikācijās, kur par noteiktām parādībām, piemēram, neiroloģiskiem un neiropsiholoģiskiem simptomiem/pazīmēm, kognitīvo disfunkciju un trombocitēmiju, tika ziņots kā par zāļu lietošanas blakusparādībām, bet tās varēja būt arī pamatslimības izraisītas parādības.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Akūti pārdozēšanas simptomi nav noteikti. HIV pozitīviem pacientiem klīnisko pētījumu laikā miglustatu tika ordinēts devā līdz 3 000 mg/dienā laika periodā līdz sešiem mēnešiem. Novērotās nevēlamās blakusparādības bija šādas: granulocitopēnija, reibonis un parestēzijas. Līdzīgā pacientu grupā, kas saņēma devu 800 mg/dienā vai lielāku, tika novērota arī leikopēnija un neitropēnija.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicama vispārējā medicīniskā aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas trakta un vielmaiņas produkti, ATĶ kods: A16AX06.

1. tipa Gošē slimība

Gošē slimība ir iedzimts vielmaiņas traucējums, ko izraisa nespēja noārdīt glikozilkeramīdu, kā rezultātā lizosomās veidojas šīs vielas uzkrāšanās un vispārīga organisma patoloģija. Miglustats ir glikozilkeramīda sintāzes, kas atbild par pirmo soli lielākās daļas glikolipīdu sintēzē, inhibitors. *In vitro* glikozilkeramīda sintāzi inhibē miglustats ar 20-37 μ M IC₅₀. Turklāt, eksperimentāli *in vitro* ir konstatēta inhibējoša darbība uz lizosomālu glikozilceramidāzi. Inhibējošā darbība uz glikozilceramīda sintāzi ir pamatojums substrāta samazināšanas terapijai Gošē slimības gadījumā.

Pivotāls pētījums ar miglustatu tika veikts pacientiem, kuri nespēja vai nevēlējās saņemt EAT. EAT nesaņemšanas iemesli ietvēra apgrūtinātu intravenozo infūziju un piekļūšanu vēnām. 12 mēnešu nesalīdzinošā pētījumā tika iekļauti divdesmit astoņi pacienti ar vieglu līdz vidēji smagu 1. tipa Gošē slimību, un šo pētījumu pabeidza 22 pacienti. 12 mēnešu perioda beigās bija vērojama aknu lieluma samazināšanās vidēji par 12,1% un liesas lieluma samazināšanās vidēji par 19,0%. Tika novērots arī hemoglobīna koncentrācijas pieaugums vidēji par 0,26 g/dl un trombocītu skaita pieaugums vidēji par $8,29 \times 10^9/l$. Astoņpadsmit pacienti pēc tam turpināja saņemt miglustatu saskaņā ar brīvprātīgas pagarinātas ārstēšanas protokolu. Klīniskais ieguvums pēc 24 un 36 mēnešiem tika izvērtēts 13 pacientiem. Pēc 3 gadus ilgas nepārtrauktas ārstēšanās ar miglustatu aknu un liesas izmēru vidējais samazinājums bija attiecīgi 17,5% un 29,6%. Trombocītu skaits pieauga vidēji par $22,2 \times 10^9/l$ un hemoglobīna koncentrācija vidēji par 0,95 g/dl.

Otrā atklātā, kontrolētā pētījumā trīs ārstēšanas grupās randomizēja 36 pacientus, kas vismaz 2 gadus bija saņēmuši ārstēšanu ar EAT; grupas: ārstēšanas turpināšana ar imiglicerāzi, imiglicerāzi kombinācijā ar miglustatu vai pāriešana uz ārstēšanu ar miglustatu. Šis pētījums tika veikts sešu

mēnešu ilgā randomizētā salīdzinājuma periodā, kam sekoja 18 mēnešus ilgs pagarinājums, kura laikā visi pacienti saņēma miglustata monoterapiju. Pirmajos 6 mēnešos pacientiem, kuru ārstēšanas metode tika mainīta uz miglustatu, netika novērotas nenovēroja aknu un liesas lieluma, kā arī hemoglobīna līmeņa izmaiņas.

Dažiem pacientiem samazinājās trombocītu skaits un hitotriozidāzes citotriozidāzes aktivitāte, un tas liecina, ka monoterapija ar miglustatu var nebūt pietiekama, lai uzturētu vienādu slimības aktivitātes kontroli visiem pacientiem tika izmantots pagarinājuma periods. 29 pacientiem. Veicot izmeklējumus pēc 6 mēnešiem, slimības kontrole nemainījās pēc 18 un 24 mēnešus ilgas miglustata monoterapijas (attiecīgi 20 un 6 pacientiem). Nevienam pacientam netika konstatēts spējš 1. tipa Gošē slimības strauju pasliktinājums pēc pāriešanas uz miglustata monoterapiju.

Iepriekš aprakstītajos divos pētījumos kopējā miglustata dienas deva bija 300 mg, ko ordinēja trīs dalītās devās. 18 pacientiem tika veikts papildu monoterapijas pētījums, izmantojot kopējo dienas devu 150 mg, un rezultāti liecināja par mazāku efektivitāti salīdzinājumā ar kopējo dienas devu 300 mg.

Atklātā, nesalīdzinošā, 2 gadus ilgā pētījumā tika iesaistīti 42 pacienti ar 1. tipa Gošē slimību, kas vismaz 3 gadus bija saņēmuši ārstēšanu ar EAT un atbilda vismaz 2 gadus ilgas, stabilas slimības kritērijiem. Pacienti pārgāja uz miglustata monoterapiju, lietojot 100 mg trīs reizes dienā. Netika novērotas izmaiņas aknu izmērā (primārais efektivitātes kritērijs) periodā no sākotnējās novērtēšanas līdz terapijas beigām. Sešiem pacientiem miglustata terapija tika priekšlaicīgi pārtraukta slimības iespējamās pasliktināšanās dēļ atbilstoši pētījuma protokolam. Trīspadsmit pacienti terapiju pārtrauca nelabvēlīgas blakusparādības dēļ. Periodā no sākotnējā stāvokļa novērtēšanas līdz pētījuma beigām novēroja nelielu vidējā hemoglobīna līmeņa $[-0,95 \text{ g/dl (95\% TI: } -1,38, -0,53)]$ un trombocītu skaita $[-44,1 \times 10^9/l (95\% \text{ TI: } -57,6, -30,7)]$ samazināšanos. 24 mēnešus ilgo miglustata terapiju pabeidza divdesmit viens pacients. Astonpadsmit no šiem pacientiem sākotnējā novērtējumā iekļāvās terapijas mērķa vērtībās attiecībā uz aknu un liesas lielumu, hemoglobīna līmeni un trombocītu skaitu, un 24. mēnesī, 16 pacienti vēl arvien atbilda visām šīm terapijas mērķa vērtībām.

3 atklātos klīniskos pētījumos tika pētītas 1. tipa Gošē slimības kaulu manifestācijas pacientiem, ārstētiem ar miglustata devu 100 mg trīs reizes dienā 2 gadu laikā ($n=72$). Veicot apkopoto nekontrolēto datu grupu analīzi, kaulu minerālvielu blīvuma Z-rādītāji mugurkaula jostas daļā un augšstilba kaula kakliņā palielinājās par vairāk nekā 0,1 vienību, salīdzinot ar sākumstāvokli, 27 (57%) un 28 (65%) pacientiem, kuriem tika veikti garenvirziena kaulu blīvuma mērījumi. Ārstēšanas periodā nebija kaulu krīzes, avaskulāras nekrozes vai lūzumu gadījumu.

C tipa Nīmana-Pika slimība

C tipa Nīmana-Pika slimība ir ļoti reta, nemainīgi progresējoša un ar laiku letāla neurodeģeneratīva saslimšana, kam raksturīgi intracelulāro lipīdu transportēšanas traucējumi. Neuroloģiskie simptomi tiek uzskatīti par sekundāriem patoloģiskās glikosfingolipīdu uzkrāšanās dēļ neironos un glijas šūnās.

Miglustat drošumu un efektivitāti apstiprinoši dati C tipa Nīmana – Pika slimības gadījumā iegūti prospektīvā atklātā klīniskā pētījumā un retrospektīvā pārskatā. Klīniskajā pētījumā piedalījās 29 pieaugušie un pusaudži 12 mēnešu kontrolētā periodā, kam sekoja pagarinājuma terapija, kura ilga līdz 5,6 gadiem ar vidējo ilgumu 3,9 gadi. Papildus tika reģistrēti 12 pediatriiskie pacienti nekontrolētā apakšpētījumā, kura kopējais vidējais ilgums bija 3,1 līdz 4,4 gadi. No 41 pētījumā iekļautā pacienta 14 tika ārstēti ar miglustat ilgāk nekā 3 gadus. Pārskatā tika iekļautas pacientu gadījumu sērijas par 66 pacientiem, kuru ārstēšana ar miglustat ilga vidēji 1,5 gadus un nenotika klīniskā pētījuma ietvaros. Abos datu apkopojumos tika ietverti gan pediatriiskie pacienti, gan pusaudži un pieaugušie vecumā no 1 līdz 43 gadiem. Parastā miglustat deva pieaugušajiem bija 200 mg trīs reizes dienā, bet pediatriiskajiem pacientiem tika pielāgota atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam.

Kopumā dati norāda, ka ārstēšana ar miglustat var samazināt klīniski nozīmīgu neuroloģisko simptomu progresēšanu pacientiem ar C tipa Nīmana-Pika slimību.

Ieguvums no ārstēšanas ar miglustat attiecībā uz neuroloģisko simptomātiku pacientiem ar C tipa Nīmana-Pika slimību jānovērtē regulāri, piemēram, ik pēc 6 mēnešiem. Turklāt, vismaz pēc 1 gada

ārstēšanas ar miglustat būtu jāizvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība (skatīt 4.4 apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētiskie miglustata rādītāji tikai izvērtēti veseliem cilvēkiem, nelielam 1. tipa Gošē slimības, Fabrī slimības, ar HIV inficētu pacientu skaitam un pieaugušajiem, jauniešiem un bērniem ar C tipa Nīmana-Pika slimību vai 3. tipa Gošē slimību.

Miglustata kinētika ir lineāra devai un nesaistīta ar laiku. Miglustats veseliem cilvēkiem tiek ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 2 stundas pēc devas lietošanas. Absolūtā biopieejamība nav noteikta. Lietošana vienlaikus ar pārtiku samazina absorbcijas ātrumu ($C_{\max}$ samazinājās par 36%, un $t_{\max}$ pagarinājās par 2 stundām), taču tam nav statistiski būtiskas ietekmes uz miglustata absorbcijas apjomu (AUC samazinājās par 14%).

Šķietamais miglustata sadalījuma tilpums ir 83 L. Miglustats nesaistās ar plazmas olbaltumvielām. Miglustats galvenokārt tiek izvadīts ekskrēcijas ceļā caur nierēm. Ar urīnu neizmainītā veidā izdalās 70-80% zāļu devas. Šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) ir 230 ± 39 ml/min. Vidējais eliminācijas pusperiods ir 6–7 stundas.

Pēc vienreizējas 100 mg ^{14}C -miglustata devas ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem 83% radioaktivitātes tika izdalīta ar urīnu un 12% ar fecēm. Urīnā un fecēs tika atklāti arī vairāki metabolīti. Visvairāk ar urīnu izdalītais metabolīts bija miglustata glikuronīds, kas sastādīja 5% devas. Galīgais radioaktivitātes pussabrukšanas periods plazmā bija 150 h, kas liecina par vienu vai vairāku metabolītu klātbūtni ar ļoti garu pussabrukšanas periodu. Šis metabolīts nav identificēts, bet var uzkrāties un sasniegt koncentrācijas, kas pārsniedz miglustata daudzumu līdzsvara koncentrācijā.

Miglustata farmakokinētiskās īpašības pieaugušajiem pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību un C tipa Nīmana-Pika slimību, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, ir līdzīgas.

Pediatriskā populācija

Informācija par farmakokinētiku tika iegūta par pediatriskiem pacientiem ar 3. tipa Gošē slimību, kuru vecums bija no 3 līdz 15 gadiem, un par pacientiem ar C tipa Nīmana – Pika slimību, kuru vecums bija no 5 līdz 16 gadiem. Ordinējot 200 mg devu bērniem trīs reizes dienā, atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, tika iegūtas $C_{\max}$ un AUC_{τ} vērtības, kas aptuveni divas reizes pārsniedza vērtības, kas tika iegūtas pēc 100 mg devu trīs reizes dienā lietošanas pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, - tas atbilst miglustata farmakokinētikai, kas ir lineāra devai. Līdzsvara koncentrācijā miglustata koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā sešiem 3. tipa Gošē slimības pacientiem bija 31,4–67,2 % no koncentrācijas plazmā.

Ierobežoti dati par pacientiem ar Fabrī slimību un nieru darbības traucējumiem liecina, ka CL/F samazinās, samazinoties nieru funkcijai. Lai gan cilvēku skaits ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija neliels, dati liecina par CL/F samazināšanos par aptuveni 40 % un 60 % attiecīgi vieglu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem aprobežojas ar diviem pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss bija 18 – 29 ml/min robežās, un nav ekstrapolējami ārpus šīm robežām. Šie dati liecina, ka CL/F samazinās vismaz par 70 % pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi.

Starp pieejamiem datiem netika novērota būtiska saistība vai tendences starp miglustata farmakokinētiskajiem rādītājiem un demogrāfiskajiem rādītājiem (vecumu, ķermeņa masas indeksu, dzimumu vai rasi).

Nav pieejami farmakokinētikas dati par pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem un gados vecākiem cilvēkiem (> 70 gadiem).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Galvenās izpausmes, kas bija kopīgas visām sugām, bija ķermeņa svara samazināšanās un caureja, un lielāku devu gadījumā — kuņģa un zarnu gļotādas bojājumi (erozijas un čūlas). Dzīvniekiem novērotie efekti, lietojot devas, kas līdzīgas vai nedaudz augstākas par klīniskās iedarbības devu, bija izmaiņas limfātiskās sistēmas orgānos visās testētajās sugās, transamināžu līmeņa izmaiņas, vakuolu veidošanās vairogdziedzerī un aizkuņģa dziedzerī, katarakta, nefropātija un miokarda izmaiņas žurkām. Tika uzskatīts, ka šīs atrades ir sekundāras un radušās organisma novājināšanās rezultātā.

Iekšķīga 2 gadus ilga miglustata lietošana *Sprague-Dawley* žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot devas 30, 60 un 180 mg/kg/dienā, palielināja sēklinieku intersticiālo šūnu (Lēdīga šūnu) hiperplāzijas un adenomu sastopamību tēviņiem visu devu grupās. Sistēmiskā iedarbība, lietojot mazāko devu, bija līdzīga kā sistēmiskā iedarbība cilvēkiem (pamatojoties uz $AUC_{0-\infty}$), lietojot cilvēkiem ieteikto devu, vai mazāka. Koncentrācija, kurā nav vērojama iedarbība (*No Observed Effect Level (NOEL)*), netika noteikta, un ietekme nebija atkarīga no devas. Ne žurku tēviņiem, ne mātītēm nenovēroja ar zālēm saistītu audzēju sastopamības biežuma palielināšanos citos orgānos. Mehānistiskos pētījumos tika atklāts žurkām specifisks mehānisms, kas cilvēkiem sastopams reti.

Divus gadus ilga iekšķīga miglustata lietošana CD1 peļu tēviņiem un mātītēm, lietojot devas 210, 420 un 840/500 mg/kg/dienā (devu samazinot pēc pusgada), palielināja iekaisīgu un hiperplastisku bojājumu sastopamību resnajā zarnā abu dzimumu dzīvniekiem. Pamatojoties uz mg/kg/dienā un korekcijai ņemot vērā fekālās ekskrecijas atšķirības, tas atbilstu 8, 16 un 33/19 reizi lielākām devām par lielāko cilvēkam ieteicamo devu (200 mg trīs reizes dienā). Visu devu grupās dažkārt tika novēroti resnās zarnas karcinomas gadījumi, bet to sastopamība statistiski ticami palielinājās tikai lielāko devu grupā. Nevar izslēgt šo datu nozīmi cilvēkiem. Nenovēroja ar zālēm saistītu audzēju sastopamības biežuma palielināšanos citos orgānos.

Standarta genotoksitātes testos miglustats neuzrādīja nekādu potenciālu mutagēnai vai klastogēnai iedarbībai.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi žurkām parādīja sēklas kanāliņu deģenerāciju un atrofiju. Citi pētījumi atklāja izmaiņas spermas rādītājos (spermas koncentrācijā, kustīgumā un morfoloģijā), kas atbilda novērotajam vaislības samazinājumam. Šī iedarbība bija vērojama devās, kas bija līdzīgas pacientu devām, kas pielāgotas ķermeņa virsmas laukumam, taču iedarbība bija atgriezeniska. Miglustats samazināja embrija/augļa izdzīvošanu žurkām un trušiem. Bija ziņojumi par ieilgušām dzemdībām, palielinājās pēcimplantācijas embrija/augļa zaudējumu skaits, kā arī palielinājās asinsvadu anomāliju skaits trušiem. Šī iedarbība daļēji var būt saistīta ar toksicitāti mātei.

Gadu ilgā pētījumā žurku mātītēm tika novērotas izmaiņas laktācijā. Šīs iedarbības mehānisms nav zināms.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Uzdrukas tinte

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Kālija hidroksīds

Šellaka
Propilēnglikols (E1520)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PHTFE/PVH un alumīnija blisteri, satur 12 (perforēta vienības deva) vai 21 (nav perforēta) kapsulu.

Iepakojumā ir 84 cietās kapsulas neperforētos blisteros kartona iepakojumā.

Iepakojumā ir 84x1 cietās kapsulas perforētos dozējamu vienību blisteros kartona iepakojumā.

Iepakojumā ir 84 cietās kapsulas neperforētos blisteros sekundārā aizkausētā maciņa kartes iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 18. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Miglustat Dipharma 100 mg cietās kapsulas

miglustat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 100 mg miglustata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

84 cietās kapsulas

84x1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/18/1346/001

EU/1/18/1346/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Miglustat Dipharma

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Miglustat Dipharma 100 mg cietās kapsulas

miglustat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS (blisters maka kartē)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Miglustat Dipharma 100 mg cietās kapsulas

miglustat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 100 mg miglustata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

84 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1346/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Miglustat Dipharma

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAKĀ KARTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Miglustat Dipharma 100 mg cietās kapsulas

miglustat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS NOSLĒGTĀ MAKA KARTĒ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Miglustat Dipharma 100 mg cietās kapsulas

miglustat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Miglustat Dipharma 100 mg cietās kapsulas *miglustat*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Miglustat Dipharma un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Miglustat Dipharma lietošanas
3. Kā lietot Miglustat Dipharma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Miglustat Dipharma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Miglustat Dipharma un kādam nolūkam to lieto

Miglustat Dipharma satur aktīvo vielu miglustatu, kas pieder zāļu grupai, kas ietekmē vielmaiņu. To lieto divu slimību ārstēšanā:

- **Miglustat Dipharma lieto vieglas līdz vidēji smagas 1. tipa Gošē slimības ārstēšanai pieaugušajiem.**

1. tipa Gošē slimības gadījumā, no Jūsu organisma netiek izdalīta viela, kuras nosaukums ir glikozilkeramīds. Tā tiek uzkrāta noteiktās organisma imūnsistēmas šūnās. Tā rezultātā var palielināties aknas un liesa, rasties izmaiņas asinīs, kā arī veidoties kaulu slimība.

Parasti 1. tipa Gošē slimības ārstēšanai izmanto enzīma aizstājterapiju. Miglustat Dipharma lieto tikai tad, ja tiek uzskatīts, ka pacientam nav piemērojama enzīma aizstājterapija.

- **Miglustat Dipharma lieto arī progresējošu neiroloģisko simptomu ārstēšanai C tipa Nīmana-Pika slimības gadījumā pieaugušajiem un bērniem.**

Ja Jums ir C tipa Nīmana-Pika slimība, tad Jūsu smadzeņu šūnās pastiprināti uzkrājas taukvielas, piemēram, glikosfingolipīdi. Rezultātā iespējami neiroloģisko funkciju traucējumi, piemēram, lēnas acu kustības, līdzsvara un atmiņas traucējumi, norīšanas grūtības un krampju lēkmes.

Miglustat Dipharma darbības pamatā ir enzīma glikozilkeramīda sintāzes inhibīcija, kas atbild par pirmo etapu gandrīz visu glikosfingolipīdu sintēzē.

2. Kas Jums jāzina pirms Miglustat Dipharma lietošanas

Nelietojiet Miglustat Dipharma šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret miglustatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Miglustat Dipharma lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- ja Jums ir nieru slimība
- ja Jums ir aknu slimība

Pirms ārstēšanas ar Miglustat Dipharma uzsākšanas un tās laikā ārsts veiks šādas pārbaudes:

- Jūsu roku un kāju nervu pārbaudi,
- B₁₂ vitamīna koncentrācijas noteikšanu,
- augšanas kontroli, ja esat bērns vai pusaudzis ar C tipa Nīmana-Pika slimību,
- trombocītu kontroli asinīs.

Šīs pārbaudes nepieciešamas, jo dažiem pacientiem, lietojot Miglustat Dipharma, attīstījās nejutīguma vai kņudēšanas sajūtas rokās un pēdās vai ķermeņa svara samazināšanās. Šīs pārbaudes ļaus ārstam izlemt, vai šīs izpausmes ir Jūsu veselības stāvokļa vai Miglustat Dipharma blakusiedarbību rezultāts (sīkāku informāciju skatīt 4. punktā).

Ja Jums ir caureja, ārsts var nozīmēt Jums uztura maiņu, lai samazinātu laktozes un ogļhidrātu uzņemšanu, piemēram, saharozi (cukurniedru cukurs) vai lūgt Jums nelietot Miglustat Dipharma ēdienreižu laikā, vai uz laiku samazināt devu. Dažos gadījumos ārsts var izrakstīt pretcaurejas zāles, piemēram, loperamīdu. Ir ziņots par Krona slimības (iekaisīga zarnu slimība) gadījumiem pacientiem ar C tipa Nīmana-Pika slimību, kuri ārstēti ar Miglustat. Ja šī ārstēšana nemazina caureju vai Jums ir cita veida kuņģa-zarnu trakta sūdzības, sazinieties ar savu ārstu. Tādā gadījumā Jūsu ārsts var izlemt veikt papildu izmeklēšanu, lai noteiktu, vai Jūsu simptomiem ir cits cēlonis.

Vīriešiem, lietojot Miglustat Dipharma un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto drošas kontracepcijas metodes.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem (vecumā līdz 18 gadiem) ar 1. tipa Gošē slimību, jo nav zināma to iedarbība šīs slimības gadījumā.

Citas zāles un Miglustat Dipharma

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas satur imiglicerāzi, kuras dažreiz izmantotas lietotas kopā ar Miglustat Dipharma. Tās var mazināt Miglustat Dipharma daudzumu Jūsu organismā.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Miglustat Dipharma nedrīkst lietot, ja Jums iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Jūsu ārsts var sniegt Jums sīkāku informāciju. Miglustat Dipharma lietošanas laikā Jums ir jāizmanto drošas kontracepcijas metodes. Nebarojiet bērnu ar krūti Miglustat Dipharma lietošanas laikā.

Vīriešiem, lietojot Miglustat Dipharma un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto drošas kontracepcijas metodes.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Miglustat Dipharma var izraisīt reiboni. Ja jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

3. Kā lietot Miglustat Dipharma

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

- **tipa Gošē slimības gadījumā:** pieaugušajiem parastā deva ir viena kapsula (100 mg) trīs reizes dienā (no rīta, pēcpusdienā, vakarā). Tas nozīmē, ka maksimālā dienas deva ir trīs kapsulas (300 mg).
- **C tipa Nīmana-Pika slimības gadījumā:** pieaugušajiem un pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem) parastā deva ir divas kapsulas (200 mg) trīs reizes dienā (no rīta, pēcpusdienā un vakarā). Tas nozīmē, ka maksimālā dienas deva ir sešas kapsulas (600 mg).

Bērniem jaunākiem **par 12 gadiem** ārsts piemēros devu C tipa Nīmana - Pika slimības ārstēšanai.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var nozīmēt mazāku sākuma devu. Ja, lietojot Miglustat Dipharma ciešat no caurejas, Jūsu ārsts var samazināt devu, piemēram, līdz vienai kapsulai (100 mg) vienu vai divas reizes dienā (skatīt 4. punktu). Ārsts pateiks, kāds būs Jūsu ārstēšanas ilgums.

Miglustat Dipharma var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Jums ir jānorij kapsula vesela, uzdzerot glāzi ūdens.

Ja esat lietojis Miglustat Dipharma vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulu nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. Klīniskos pētījumos Miglustat ir lietots devās līdz 3 000 mg: tas izraisīja balto asins šūnu skaita samazināšanos un citas blakusparādības, kas līdzīgas aprakstītajām 4. punktā.

Ja esat aizmirsis lietot Miglustat Dipharma

Nākamo kapsulu lietojiet parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Miglustat Dipharma

Miglustat Dipharma lietošanu nedrīkst pārtraukt, iepriekš nekonsultējoties ar savu ārstu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības

Daži pacienti ir jutīgi ķņudešanas vai nejutīguma sajūtu rokās un pēdās (novērots bieži). Tās var būt

perifērās neiropātijas pazīmes, Miglustat Dipharma blakusparādības vai veselības stāvokļa rezultāts. Lai to izvērtētu, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā ar Miglustat Dipharma Jums veiks dažas pārbaudes (skatīt 2. punktu).

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, pēc iespējas ātrāk informējiet par to ārstu.

Ja novērojat **nelielu trīci, galvenokārt roku trīci, konsultējieties** ar ārstu pēc iespējas ātrāk. Trīce bieži izzūd bez nepieciešamības pārtraukt ārstēšanu. Dažreiz ārstam, lai pārtrauktu trīci, var būt nepieciešams samazināt Miglustat Dipharma devu vai pārtraukt ārstēšanu ar Miglustat Dipharma.

Ļoti bieži— var rasties vairāk kā 1 cilvēkam no 10

Visbiežāk sastopamās blakusparādības ir caureja, meteorisms (zarnu gāzes), abdominālas (vēdera) sāpes, ķermeņa masas samazināšanās un samazināta apetīte.

Neuztraucieties, ja sākot ārstēšanu ar Miglustat Dipharma, **Jums ir neliela ķermeņa svara samazināšanās**. Šī parādība izzūd, turpinot ārstēšanu.

Bieži— var rasties retāk kā 1 cilvēkam no 10

Bieži sastopamas ārstēšanas blakusparādības ir galvassāpes, reibonis, parestēzija (nejūtīgums vai

kņudēšanas sajūta), koordinācijas traucējumi, hipoestēzija (samazināta taustes sajūta), dispepsija (grēmas), slikta dūša (nelabuma sajūta), aizcietējums un vemšana, vēdera uzpūšanās vai diskomforta sajūta vēderā un trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits). Neiroloģiskie simptomi un trombocitopēnija var būt pamatslimības izraisīti.

Citas iespējamās blakusparādības ir muskuļu spazmas vai vājums, sagurums, drebuļi, depresija, miega traucējumi, aizmāršība un dzimumtieksmes samazināšanās.

Vairumam pacientu viena vai vairākas no šīm blakusparādībām parasti ir novērojamas ārstēšanas sākumā vai periodiski ārstēšanas gaitā. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas un ātri izzūd. Ja blakusparādības rada Jums problēmas, konsultējieties ar savu ārstu. Viņš vai viņa var noteikt mazāku devu vai ieteikt citus medikamentus, lai palīdzētu kontrolēt blakusparādības.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Miglustat Dipharma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “EXP/Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Miglustat Dipharma satur:

- Aktīvā viela ir miglustats. Katra cietā kapsula satur 100 mg miglustata.
- Citas sastāvdaļas ir magnija stearāts, želatīns, titāna dioksīds (E171), uzdrukas tinte (kas sastāv no melnā dzelzs oksīda (E172), propilēnglikola (E1520) kālija hidroksīda, šellaka).

Miglustat Dipharma ārējais izskats un iepakojums:

Miglustat Dipharma ir baltas, necaurspīdīgas cietās kapsulas ar uzrakstu "DPH02" melnā krāsā uz kapsulas vāciņa un uzrakstu "100" melnā krāsā uz kapsulas korpusa. Kapsulas ir uzrādītas PHTFE/PVH un alumīnija blisteri, iepakojumā ir 84 cietās kapsulas neperforētos blisteros kartona iepakojumā vai maka kartes iepakojumā un 84x1 cietās kapsulas perforētos dozējamu vienību blisteros kartona iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

Doppel Farmaceutici S.r.l.

Via Volturno 48
20089 Quinto dè Stampi - Rozzano (MI)
Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.