

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Miglustat Dipharma 100mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 100mg ta' miglustat

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsuli bojod, opaki (daqqs 4, 14.3 ± 0.3 mm) b' "DPH02" stampati bl-iswed fuq il-kappa u "100" stampati bl-iswed fuq il- korp tal-kapsula

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Miglustat Dipharma huwa indikat għall-kura mill-halq ta' pazjenti adulti li għandhom il-marda ta' Gaucher ta' tip 1 b' severità minn hafifa sa moderata.

Miglustat Dipharma jista' jintuża biss għall-kura ta' daww il-pazjenti fejn it-terapija ta' sostituzzjoni tal-enzimi mhijiex adattata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Miglustat Dipharma huwa indikat għall-kura ta' manifestazzjonijiet newroloġiċi progressivi f' pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi li għandhom il-marda Niemann-Pick ta' tip Ċ (ara sezzjonijiet 4.4, u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tkun immexxija minn tobbja li għandhom esperjenza fl-immaniġġjar tal-marda ta' Gaucher jew il-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ.

Pożoloġija

Doża għal fil-marda ta' Gaucher ta' tip 1

Adulti

Id-doża tal-bidu rrakkomandata għall-pazjenti adulti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 hi ta' 100 mg, tliet darbiet kuljum.

F'każ ta' dijarea, jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis temporanju tad-doża għal 100 mg darba jew darbtejn kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' miglustat fi tfal u adoloxxenti b'età minn 0-17-il sena bil-marda ta' Gaucher tat-tip 1 għada ma gietx determinata s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Doża għal fil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ

Adulti

Id-doża rrakkomandata għall-kura ta' pazjenti adulti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ hija 200 mg

tliet darbiet kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doża rrakkomandata għall-kura ta' pazjenti adoloxxenti (età minn 12-il sena 'l fuq) li għandhom il-marda Niemann Pick tip Ċ hija ta' 200 mg tliet darbiet kuljum.

Dożaġġ f'pazjenti taħt l-età ta' 12-il sena għandu jiġi aġġustat skond l-erja tas-superfiċje tal-ġisem kif indikat isfel:

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Doża rrakkomandata
> 1.25	200 mg tliet darbiet kuljum
> 0.88 - 1.25	200 mg darbtejn kuljum
> 0.73 - 0.88	100 mg tliet darbiet kuljum
> 0.47 - 0.73	100 mg darbtejn kuljum
≤ 0.47	100 mg darba kuljum

Tnaqqis temporanju tad-doża jista' jkun neċessarju f'xi pazjenti minhabba dijarea.

Il-benefiċċju tal-kura b'miglustat għall-pazjent għandu jiġi vvalutat fuq bażi regolari (ara sezzjoni 4.4).

Hemm esperjenza limitata bl-użu ta' miglustat f'pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ taħt l-età ta' 4 snin.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx esperjenza bl-użu ta' miglustat f'pazjenti b'età 'l fuq minn 70 sena.

Indeboliment tal-kliwi

It-tagħrif farmakokinetiku jindika li jkun hemm zieda fl-espożizzjoni sistemika għal miglustat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. F'pazjenti li l-kreatinina tagħhom titneħħa b'rata aġġustata ta' 50–70 mL/min/1.73 m², l-għoti għandu jinbada b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1, u b'doża ta' 200 mg darbtejn kuljum (aġġustata għal erja tas-superfiċje tal-ġisem f'pazjenti taħt l-età ta' 12-il sena) f'pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ.

F'pazjenti li l-kreatinina tagħhom titneħħa b'rata aġġustata ta' 30–50 mL/min/1.73 m², l-għoti għandu jinbada b'doża ta' kapsula ta' 100 mg darba kuljum f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 u b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum (aġġustata għal erja tas-superfiċje tal-ġisem f'pazjenti taħt l-età ta' 12-il sena) f'pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ. L-użu f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' <30 mL/min/1.73 m²) mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Miglustat ma kienx evalwat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Miglustat Dipharma jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojt.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Rogħda

Madwar 37% tal-pazjenti fil-provi kliniċi bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1, u 58% tal-pazjenti fi prova klinika bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip C irrappurtaw li qabdithom rogħda meta ħadu l-kura. Fil-marda ta' Gaucher ta' tip 1, din ir-roġħda kienet deskritta bħala rogħda fiżjoloġika esagerata fl-idejn. Ir-roġħda s-soltu tibda fi żmien l-ewwel xahar tat-trattament, u f'ħafna każijiet din għaddiet wara xahar sa 3 xhur ta' trattament kontinwu. It-tnaqqis fid-doża jista' jnaqqas ir-roġħda, normalment fi ftit jiem, iżda xi kultant jista' jkun hemm il-bżonn li l-kura titwaqqaf.

Disturbi gastro-intestinali

Avvenimenti gastro-intestinali, prinċipalment dijarea, kienu osservati f'aktar minn 80% tal-pazjenti, jew fil-bidu tal-kura jew b'mod intermittenti waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8). X'aktarx il-mekkanizmu huwa l-inibizzjoni ta' disaccharidases tal-musrana bħal sucrase-isomaltase fl-apparat gastro-intestinali li twassal għal assorbiment imnaqqas ta' disaccharides mid-dieta. Fil-prattika klinika, avvenimenti gastro-intestinali indotti minn miglustat kienu osservati li jirrispondu għall-modifikazzjoni fid-dieta skont l-individwu (per eżempju tnaqqis f'sucrose, lactose u fit-teħid ta' karboidrati oħra), għat-teħid ta' miglustat bejn l-ikket, u/jew għal prodotti mediċinali kontra d-dijarea bħal loperamide. F'xi pazjenti, jista' jkun neċessarju tnaqqis temporanju fid-doża. Pazjenti b'dijarea kronika jew b'episodji gastro-intestinali persistenti li ma jirrispondux għal dawn l-interventi għandhom jiġu investigati skont il-prattika klinika. Miglustat ma ġiex studjat f'pazjenti b'passat ta' mard gastro-intestinali sinifikanti, inkluż il-marda ta' infjammazzjoni tal-musrana.

Effetti fuq spermatogenezi

Metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni għandhom ikomplu jintużaw waqt li l-pazjenti rġiel ikunu qed jieħdu Miglustat Dipharm u għal 3 xhur jitwaqqaf. Miglustat Dipharm għandu jitwaqqaf u għandha tintuża kontraċezzjoni affidabbli għat-3 xhur ta' wara qabel ma mara tipprova toħroġ tqila (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Studji fil-firien urew li miglustat jaffettwa b'mod negattiv il-produzzjoni tal-isperma, u l-parametri tal-isperma u jnaqqas il-fertilità (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

Popolazzjonijiet speċjali

Minhabba esperjenza limitata, miglustat għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied. Hemm relazzjoni mill-qrib bejn il-funzjoni tal-kliewi u t-tneħħija ta' miglustat, u l-espożizzjoni għal miglustat tiżdied ħafna f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). Fil-preżent, m'hemmx biżżejjed esperjenza klinika f'dawn il-pazjenti biex jingħataw rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ. L-użu ta' Miglustat Dipharm f'pazjenti b'indeboliment kbir tal-kliewi (b'rata ta' tneħħija tal-kreatinina ta' $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) mhux irrakkomandat.

Marda ta' Gaucher ta' Tip 1

Għalkemm ma saru l-ebda paraguni diretti ma' Terapija tas-Sostituzzjoni tal-Enzimi (*Enzyme Replacement Therapy* - ERT) f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 li qatt ma ġew ikkurati qabel, m'hemmx evidenza li miglustat għandu vantaġġ ta' effikaċja jew ta' sigurtà fuq ERT. ERT hi l-kura standard għall-pazjenti li jeħtieġu kura għall-marda ta' Gaucher ta' tip 1 (ara sezzjoni 5.1). L-effikaċja u s-sigurtà ta' miglustat ma ġewx evalwati speċifikament f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher li tkun severa.

Huwa rrakkomandat monitoraġġ regolari tal-livell ta' vitamina B₁₂ minhabba l-prevalenza għolja ta' nuqqas ta' vitamina B₁₂ f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1.

Każijiet ta' newropatija periferali kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'miglustat bi jew mingħajr kundizzjonijiet oħra fl-istess waqt bħal nuqqas ta' vitamina B₁₂ u gammopatija monoklonali. Newropatija periferali tidher li hija aktar komuni f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 meta

mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali. Il-pazjenti kollha għandhom jgħaddu minn valutazzjoni newroloġika fil-linja bażi u ripetuta.

F'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1, huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-għadd tal-plejtlits. Tnaqqis ħafif fl-għadd tal-plejtlits mingħajr assoċjazzjoni ma' fsada kienu osservati f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 li qalbu minn ERT għal miglustat.

Marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ

Il-benefiċċju ta' kura b'miglustat għall-manifestazzjonijiet newroloġiċi f'pazjenti li għandhom il-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ għandu jiġi iġvalutat fuq bażi regolari, eż. kull 6 xhur; jekk għandhiex titkompla it-terapija għandu jiġi iġvalutat mill-ġdid wara mill-inqas sena ta' kura b'miglustat.

F'xi pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ kkurati b'miglustat kien osservat tnaqqis fl-għadd fl-għadd ta' plejtlits mingħajr assoċjazzjoni ma' fsada. Fil-pazjenti inklużi fil-prova klinika, 40%-50% kellhom għadd ta' plejtlits taħt l-inqas limitu tan-normal fil-linja bażi. F'dawn il-pazjenti hija rrakkomandata sorveljanza tal-għadd tal-plejtlits.

Popolazzjoni pedjatrika

Tkabbir imnaqqas kien irrappurtat f'xi pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Niemann Pick ta' tip Ċ fil-fażi bikrija ta' kura b'miglustat fejn it-tnaqqis bikri fiż-żieda fil-piż jista' jkun akkumpanjat jew segwit minn tnaqqis fiż-żieda fit-tul. It-tkabbir għandu jiġi ssorveljat f'pazjenti pedjatriċi u adoloxxenti waqt kura b'miglustat; biex titkompla t-terapija il-bilanċ tal-benefiċċju u r-riskju għandu jerga' jiġi eżaminat fuq bażi individwali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Tagħrif limitat jissuggerixxi li l-użu ta' miglustat flimkien ma' sostituzzjoni ta' enzimi b'imiglucerase f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-espożizzjoni għal miglustat (tnaqqis ta' madwar 22% fis- C_{max} u tnaqqis ta' madwar 14% fl-AUC kien osservat fi studju żgħir ta' gruppi paralleli). Dan l-istudju indika wkoll li miglustat m'għandux effett jew għandu effett limitat fuq il-farmakokinetiċi ta' imiglucerase.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' miglustat f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali wrew tossiċità fl-omm u fl-embriju u l-fetu, inkluż tnaqqis fis- sopravivenza tal-embriju u tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali għall-bniedem. Miglustat jgħaddi mill-plaċenta u m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk miglustat jiġix imnixxi fil-ħalib tas-sider. Miglustat Dipharma m'għandux jittiehed waqt it-treddigh.

Fertilità

Studji fuq il-far urew li miglustat jaffettwa b'mod negattiv il-parametri tal-isperma (motilità u morfoloġija) u b'hekk inaqqas il-fertilità (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni. Metodi affidabbli ta'

kontraċezzjoni għandhom jitkomplew waqt li pazjenti rġiel ikunu qed jiehdu Miglustat Dipharma u għat-3 xhur ta' wara li jitwaqqaf (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Miglustat Dipharma f'it li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Sturdament kien irrapporstat b'hala reazzjoni avversa komuni, u pazjenti li jbatu minn sturdament m'għandhomx isuqu jew jużaw magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrapportati fi studji kliniċi b'miglustat kienu dijarea, gass fl-istonku, uġiġ addominali, telf ta' piż u roġħda (ara sezzjoni 4.4). L-aktar reazzjoni avversa komuni u serja rrapportata b'kura ta' miglustat fi studji kliniċi kienet newropatija periferali (ara sezzjoni 4.4).

Fi 11-il prova klinika dwar indikazzjonijiet differenti, 247 pazjent kienu kkurati b'miglustat b'dożaġġ ta' 50-200 mg t.i.d. għal tul medju ta' 2.1 sena. Minn dawn il-pazjenti, 132 kellhom il-marda ta' Gaucher ta' tip 1, u 40 kellhom il-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ. Ir-reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu ħfief sa moderati fis-severità tagħhom u sehhew bi frekwenza simili fl-indikazzjonijiet u d-dożaġġi eżaminati kollha.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi u rapporatar spontanju li sehhew f' $>1\%$ tal-pazjenti, huma mnizzlin fit-tabella taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skond il-frekwenza (komuni ħafna: $\geq 1/10$, komuni: $\geq 1/100$, sa $< 1/10$, mhux komuni: $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$, rari: $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$, rari ħafna: $< 1/10,000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

<u>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</u>	
Komuni	Tromboċitopenja
<u>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</u>	
Komuni ħafna	Tnaqqis fil-piż, tnaqqis fl-aptit
<u>Disturbi psikjatriċi</u>	
Komuni	Depressjoni, nuqqas ta' rqad, tnaqqis fil-libido
<u>Disturbi fis-sistema nervuża</u>	
Komuni ħafna	Tregħid
Komuni	Newropatija periferali, atassja, amneżija, parasteżija, ipoestesija, uġiġ ta' ras, sturdament
<u>Disturbi gastro-intestinali</u>	
Komuni ħafna	Dijarea, gass, uġiġ addominali
Komuni	Tqalligh, rimettar, nefha/skumdità addominali, stitikezza, dispepsja
<u>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue</u>	
Komuni	Spazmi fil-muskoli, debbulizza fil-muskoli
<u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</u>	
Komuni:	Gheja, astenja, tertir u thossok ma tiflaħx

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tnaqqis fil-piż kien irrappurtat f'55% tal-pazjenti. L-ikbar prevalenza kienet osservata bejn 6 xhur u 12-il xahar.

Miglustat kien studjat f'indikazzjonijiet fejn ċertu avvenimenti rapportati b'hala reazzjonijiet avversi, b'hal sintomi/sinjali newroloġiċi u newropsikoloġiċi, disfunzjoni konoxxittiva u tromboċitopenja jista' jkun kkawżati wkoll mill-marda li ġa hemm.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-ebda sintomi akuti ta' doża eċċessiva ma kienu identifikati. Matul l-istudji kliniċi, Miglustat ngħata f'doži sa 3000 mg/kuljum sa sitt xhur f'pazjenti li huma pożittivi għall-HIV. Avvenimenti avversi osservati kienu jinkludu granulocitopenja, sturdament u parasteżija. Lewkopenja u newtropenja kienu osservati wkoll fi grupp simili ta' pazjenti li ngħataw doża ta' 800 mg/kuljum jew iktar.

Immaniġġar

F'każ ta' doża eċċessiva kura medika ġenerali hija rakkomandata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħra għall-passaġġ tal--ikel u għall-metaboliżmu.
Kodiċi ATC: A16AX06

Marda ta' Gaucher ta' Tip 1

Il-marda ta' Gaucher hi marda metabolika li tintiret li hi kkawżata min-nuqqas fil-kapaċità tal-ġisem biex ikisser il-glucosylceramide, li jirriżulta fil-ħżin ta' lysosomal ta' dan il-materjal u f'patoloġija mifruxa. Miglustat hu impeditur ta' glycosylceramide synthase, l-enzima responsabbli għall-ewwel pass tas-sintesi ta' ħafna mill-glycolipis. *In vitro*, glucosylceramide synthase huwa inibit minn miglustat b' IC_{50} ta' 20-37 μ M. Barra dan, kienet intweriet azzjoni inibitorja fuq glycosylceramidase mhux lisożomali b'mod sperimentali *in vitro*. L-azzjoni ta' inibizzjoni fuq glucosylceramide synthase hi r-raġuni għat-terapija tat-tnaqqis tas-sottostrat (*substrate reduction therapy*) fil-marda ta' Gaucher.

Il-prova importanti ħafna dwar miglustat saret f'pazjenti li ma setgħux jew li ma ridux jiehdu l-ERT. Ir-raġunijiet li ma ntuzatx l-ERT kienu jinkludu l-iskumdità tal-infużjoni minn ġol-vini u d-diffikultajiet tal-aċċess għall-vini. Tmienja u għoxrin pazjent li kellhom il-marda ta' Gaucher ta' tip 1 li kienet minn ħafifa sa moderata, kienu rreġistrati f'dan l-istudju mhux komparattiv li dam 12-il xahar, u 22 pazjent temmew l-istudju. Wara 12-il xahar, kien hemm tnaqqis medju fil-volum tal-organu tal-fwied ta' 12.1% u tnaqqis medju fil-volum tal-milsa ta' 19.0%. Żieda medja fil-

koncentrazzjoni tal-emoglobina ta' 0.26 g/dL u żieda medja fl-ghadd tal-plejtlets ta' $8.29 \times 10^9/L$ kienu osservati. Tmintax-il pazjent imbagħad komplew jirċievu miglustat taħt protokoll ta' kura estiż mhux tabilfors. Il-benefiċċju kliniku kien eżaminat wara 24 u 36 xahar fi 13-il pazjent. Wara 3 snin ta' kura kontinwa b'miglustat, kien hemm tnaqqis medju fil-volum tal-organu tal-fwied u tal-milsa ta' 17.5% u 29.6%, rispettivament. Kien hemm żieda medja ta' $22.2 \times 10^9/L$ fl-ghadd tal-plejtlets u żjieda medja ta' 0.95 g/dL fil-koncentrazzjoni tal-emoglobina.

Sar studju ieħor fejn kemm l-individwi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema medicina qed tintuża, ikkontrollat, li fih 36 pazjent li kienu rċievu kura bl-ERT għal mill-inqas sentejn, intgħażlu b'mod arbitrarju għal fi tliet gruppi ta' kura: grupp li kompli l-kura bl-użu ta' imiglucerase, grupp ieħor li ngħata imiglucerase flimkien ma' miglustat, u l-aħħar grupp li fih il-pazjenti qalbu l- kura għal miglustat. Dan l-istudju twettaq fuq perjodu ta' paragon randomised ta' 6 xhur segwit minn estensjoni ta' 18-il xahar fejn il-pazjenti kollha rċievu monoterapija ta' miglustat. Flewwel 6 xhur f'pazjenti li qalbu għal miglustat, il-volumi ta' l-organi tal-fwied u tal-milsa u l-livelli ta' emoglobina ma nbidlux. F'xi pazjenti, kien hemm tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlets u żieda fl-attività tal- chitotriosidase li jindika li t-terapija b'miglustat tista' ma żżommx l-istess kontroll tal-attività tal- marda fil-pazjenti kollha. 29 pazjent komplew fil-perjodu ta' estensjoni. Meta mqabbel mar-riżultati wara 6 xhur, il-kontroll tal-marda baqa' ma nbidilx wara 18 u 24 xahar ta' monoterapija ta' miglustat (20 u 6 pazjenti, rispettivament). L-ebda pazjent ma wera deterjorazzjoni rapida tal-marda ta' Gaucher tat-tip 1 wara bidla għall-monoterapija ta' miglustat.

F'dawn iż-żewġ studji ta' hawn fuq intużat doża totali ta' 300 mg ta' miglustat kuljum, maqsuma fi tliet dozi. Fi studju ieħor b'terapija waħda, imwettaq fuq 18-il pazjent, ingħatat doża totali ta' 150 mg kuljum, u r- riżultati jindikaw tnaqqis fl-effikaċja meta mqabbla mad-doża ta' 300 mg.

Studju open-label, mhux komparattiv ta' sentejn kien jinvolvi 42 pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1, li kienu rċievu mill-inqas 3 snin ta' ERT u li ssodisfaw b'mod shiħ il-kriterji ta' marda stabbli għal mill-inqas sentejn. Il-pazjenti inqalbu għal monoterapija b'miglustat 100 mg t.i.d. Il-volum tal-fwied (varjabbli primarju tal-effikaċja) ma nbidilx mil-linja bażi sat-tmiem tal-kura. Sitt pazjenti waqqfu il-kura b'miglustat qabel iż-żmien minhabba l-possibbiltà li l-marda marret għall-agħar, kif definit fl-istudju.

Tlettax-il pazjent waqqfu l-kura minhabba avveniment avvers. Tnaqqis żgħir fil-medja tal-emoglobina [-0.95 g/dL (95% CI: $-1.38, -0.53$)] u l-ghadd tal-plejtlits [$-44.1 \times 10^9/L$ (95% CI: $-57.6, -30.7$)] kienu osservati bejn il-linja bażi u t-tmiem tal-istudju. Wieħed u għoxrin pazjent temmew 24 xahar ta' kura b'miglustat. Minn dawn, 18-il pazjent fil-linja bażi kienu fil-miri terapewtiċi stabbiliti għall-volum tal-fwied u tal-milsa, livelli ta' emoglobina, u għadd tal-plejtlits, u 16-il pazjent baqgħu f'dawn il-miri terapewtiċi kollha f'Xahar 24.

Manifestazzjonijiet fl-ghadam tal-marda ta' Gaucher tat-tip 1 kienu evalwati fi 3 studji kliniċi open-label f'pazjenti kkurati b'miglustat 100 mg t.i.d. għal perjodu sa sentejn ($n = 72$). F'analizi miġbura ta' tagħrif mhux ikkontrollat, punteġġi Z tad-densità tal-minerali fl-ghadam fl-ispina lombari u fl-ghonq femorali żdiedu b'aktar minn 0.1 unità mil-linja bażi f'27 (57%) u 28 (65%) tal-pazjenti b'qisien longitudinali tad-densità tal-ghadam. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta' kriżi tal- għadam, nekrozi avaskulari jew ksur waqt il-perjodu ta' kura.

Marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ

Il-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ hija disturb newrodeġenerattiv rari ħafna, progressiv b'mod kostanti u eventwalment fatali, ikkaratterizzat minn traffikar indebolit tal-lipidi fiċ-ċelluli. Il-manifestazzjonijiet newroloġiċi huma kkunsidrati sekondarji għall-akkumulazzjoni mhux normali ta' glycosphingolipids fiċ-ċelluli newronali u glijali.

Tagħrif li jsostni s-sigurtà u l-effikaċja ta' miglustat fil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ ġej minn prova klinika open-label prospettiva u minn sħarriġ retrospektiv. Il-prova klinika inkludiet 29 pazjent adult u minorenni f'perjodu kkontrollat ta' 12-il xahar, segwit minn estensjoni tat-terapija għal medja ta' tul totali ta' 3.9 snin u sa 5.6 snin. Barra dan, 12-il pazjent pedjatriku oħra ħadu sehem f'sottostudju mhux ikkontrollat għal medja ta' tul totali ta' 3.1 snin u sa 4.4 snin. Fost il-41 pazjent li ħadu sehem

fil-prova 14-il pazjent kienu kkurati b'miglustat għal aktar minn 3 snin. Is-sħarriġ kien jinkludi serje ta' każijiet ta' 66 pazjent ikkurati b'miglustat barra mill-prova klinika għal medja ta' tul ta' żmien ta' 1.5 snin. Iż-żewġ settijiet ta' tagħrif kienu jinkludu pazjenti pedjatriċi, adoloxxenti u adulti ta' età li varjat minn sena sa 43 sena. Id-doża tas-soltu ta' miglustat f'pazjenti adulti kienet 200 mg t.i.d., u kienet aġġustata kif meħtieġ skond l-erja tas-superfiċje tal-ġisem f'pazjenti pedjatriċi.

Globalment it-tagħrif wera li kura b'miglustat tista' tnaqqas il-progressjoni tas-sintomi newroloġiċi klinikament rilevanti f'pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ.

Il-benefiċċju ta' kura b'miglustat għall-manifestazzjonijiet newroloġiċi f'pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ għandu jiġi evalwat fuq bażi regolari, eż. kull 6 xhur; jekk għandhiex titkompla it-terapija għandu jiġi iwwalutat mill-ġdid wara mill-inqas sena ta' kura b'miglustat, (ara sezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi ta' miglustat kienu evalwati f'individwi b'saħħithom, fi grupp żgħir ta' pazjenti li kellhom il-marda ta' Gaucher ta' tip 1, il-marda ta' Fabry, pazjenti infetti bl-HIV, u f'adulti adoloxxenti u tfal bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ jew il-marda ta' Gaucher ta' tip 3.

Il-kinetika ta' miglustat tidher li hija lineari mad-doża u ma tiddependix miż-żmien. F'individwi b'saħħithom miglustat jiġi assorbit malajr. Il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu madwar sagħtejn wara li tittiehed id-doża. Il-bijodisponibilità assoluta ta' miglustat mhijiex magħrufa. Meta miglustat jittiehed mal-ikel, ir-rata tal-assorbiment tonqos (C_{max} naqset b'36% u t_{max} intlaħaq sagħtejn iktar tard min-normal), imma dan m'għandu l-ebda effett statistikament sinifikanti fuq l-ammont ta' assorbiment ta' miglustat (AUC naqset b'14%).

Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni ta' miglustat hu ta' 83 L. Miglustat ma jehilx mal-proteini tal-plażma. Fil-biċċa l-kbira miglustat huwa eliminat permezz ta' eskrezzjoni renali, b'irkupru mill-awrina tal-medicina mhux mibdula li jammonta għal 70-80% tad-doża. Ir-rata ta' tnehhija apparenti mill-halq (apparent oral clearance) (CL/F) hi ta' 230 ± 39 mL/min. Il-medja tal-half-life hi ta' 6–7 sigħat.

Wara għoti ta' doża waħda ta' 100 mg ^{14}C -miglustat lill-voluntiera b'saħħithom, 83% tar-radjuattività kienet irkuprata fl-awrina u 12% fl-ippurgar. Bosta metaboliti kienu identifikati fl-awrina u fl-ippurgar. L-aktar metabolit abbondanti fl-awrina kien miglustat glucuronide li jammonta għal 5% tad-doża. Il-half-life terminali tar-radjuattività fil-plażma kienet 150 siegħa li tissuggerixxi l-preżenza ta' metabolit wiehed jew aktar b'half-life twila hafna. Il-metabolit responsabbli għal dan għadu ma ġiex identifikat, iżda jista' jakkumula u jilhaq konċentrazzjonijiet li jaqbz u dawk ta' miglustat fi stat fiss.

Meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom, il-farmakokinetika ta' miglustat hija simili f'pazjenti adulti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1 u pazjenti adulti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ.

Popolazzjoni pedjatrika

Tagħrif farmakokinetiku kien miksub minn pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Gaucher ta' tip 3 b'età minn 3 snin sa 15-il sena u minn pazjenti bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ b'età minn 5 snin sa 16-il sena. Dożaġġ fit-tfal b'200 mg t.i.d. aġġustat għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem wassal għall-valuri ta' C_{max} u AUC_{τ} li kienu madwar darbtejn dawk miksuba wara 100 mg t.i.d. f'pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 1, konsistenti mal-farmakokinetika lineari mad-doża ta' miglustat. Fi stat stabli, il-konċentrazzjoni ta' miglustat fil-fluwidu ċerebrospinali ta' sitt pazjenti bil-marda ta' Gaucher ta' tip 3 kienet 31.4–67.2% ta' dik fil-plażma.

Tagħrif limitat dwar pazjenti li jbatu bil-marda ta' Fabry u b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi wera li s-CL/F tonqos iktar ma tonqos il-funzjoni tal-kliwi. Waqt li n-numru ta' individwi b'indeboliment tal-kliwi minn hafif sa moderat kien żgħir hafna, it-tagħrif jindika tnaqqis fis-CL/F ta' madwar 40% u 60%, rispettivament, f'indeboliment tal-kliwi minn hafif sa moderat (ara sezzjoni 4.2). Tagħrif dwar

indeboliment sever tal-kliewi hu limitat għal żewġ pazjenti bir-rata ta' tnehhija tal-kreatinina ta' 18 – 29 mL/min, u dan ma jistax ikun estrapolat taht din il-medda. Dan it-tagħrif jissuġġerixxi tnaqqis fis-CL/F ta' mill-inqas 70% f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

Mill-medda ta' tagħrif disponibbli, ma kienu osservati l-ebda relazzjonijiet jew tendenzi sinifikanti bejn il-parametri farmakokinetiċi ta' Miglustat u l-varjanti demografiċi (età, BMI, sess jew razza).

M'hemm l-ebda tagħrif farmakokinetiku disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew fl-anzjani (>70 sena).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-effetti prinċipali li dehru fl-ispeċi kollha kienu tnaqqis fil-piż tal-ġisem u dijarea u, bl-użu ta' doži oghla, ħsara tal-mukosa gastro-intestinali (tghawwir u ulċeri). Effetti oħrajn li dehru fl-annimali b'doži li jirriżultaw f'livelli ta' espożizzjoni simili għal jew moderatament oghla mil-livelli ta' espożizzjoni kliniċi kienu: bidliet fl-organi tal-limfojde fl-ispeċi kollha ttestjati, bidliet fit-transaminase, formazzjoni ta' spazji żgħar mimlijin bl-arja fit-tirojde u fil-frixa, katarretti, nefropatija u bidliet mijokardijaci fil-firien. Dawn ir-riżultati kienu kkunsidrati li sehhew bħala konsegwenza tal-indeboliment.

L-ġhoti ta' miglustat lill-firien Sprague-Dawley maskili u femminili permezz ta' gavage orali għal sentejn f'livelli ta' doża ta' 30, 60 u 180 mg/kg/kuljum wassal għal żieda fl-inċidenza ta' iperplasja taċ-ċellola interstizjali testikolari (ċellola Leydig) u adenomi fil-firien maskili fil-livelli ta' dożaġġ kollha. L-espożizzjoni sistemika fid-doża l-aktar baxxa kienet inqas jew komparabbli għal dik osservata fil-bnedmin (ibbażat fuq l-AUC-∞) fid-doża rrakkomandata għall-bnedmin. Ma ntlahaqx Livell ta' l-Ebda Effett Osservat (NOEL) u l-effett ma kienx dipendenti mid-doża. Ma kienx hemm żieda relatata mal-medicina fl-inċidenza ta' tumur f'firien maskili u femminili fl-ebda organu iehor. Studji mekkanistiċi wrew mekkanizmu speċifiku għall-firien li huwa kkunsidrat bħala ta' rilevanza baxxa għal bnedmin.

L-ġhoti ta' miglustat lill-ġrieden CD1 maskili u femminili permezz ta' gavage orali f'livelli ta' doża ta' 210, 420 u 840/500 mg/kg/kuljum (tnaqqis fid-doża wara nofs sena) għal sentejn wasslet għal żieda fl-inċidenza ta' leżjonijiet infjammati u iperplastiki fil-musrana l-kbira fiż-żewġ sessi. Ibbażat fuq mg/kg/kuljum u kkoreġut għad-differenzi fit-tnehhija fl-ippurgar, id-doži kkorrispondew għal 8, 16 u 33/19 darba l-oghla doża rrakkomandata għall-bniedem (200 mg t.i.d.). Kultant dehret karċinoma fil-musrana l-kbira bid-doži kollha b'żieda statistikament sinifikanti fil-grupp bid-doża l-gholja. Rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin ma tistax tiġi eskluża. Ma kienx hemm żieda relatata mal-medicina fl-inċidenza ta' tumuri fi kwalunkwe organu iehor.

Miglustat ma wera l-ebda potenzjal għal effetti mutageniċi jew klastogeniċi fit-testijiet standard ta' ġenotossicità.

Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien juru degradazzjoni u atrofija tat-tubu seminiferu. Studji oħrajn urew bidliet fil-parametri tal-isperma (konċentrazzjoni, moviment u morfologija tal-isperma) li kienu konsistenti mat-tnaqqis fil-fertilità osservata. Dawn l-effetti sehhew b'livelli ta' doża agġustati għall-erja tas-superfici tal-ġisem simili għal dawg tal-pazjenti, imma wrew li kienu reversibbli. Miglustat naqqas is-sopravivenza ta' l-embriju u tal-fetu fil-firien u fil-fniek. Ġew irrappurtati twelid li jiehu fit-tul, it-telf wara l-impjantazzjoni żdied, u żdiedet ukoll l-inċidenza ta' anomaliji vaskulari fil-fniek. Dawn l-effetti jistgħu jkunu parzjalment marbuta ma' tossicità tal-omm.

Fi studju li dam sejjer sena, kienu osservati bidliet fit-treddiġ tal-firien nisa. Il-mekkanizmu ta' dan l-effett mhux magħruf.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Ġelatina

Dijossidu tat-titanju (E171)

Linka għall-istampar

Ossidu tal-ħadid iswed (E172)

Idrossidu tal-potassju

Shellac

Propylene glycol (E1520)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja tal-PCTFE/PVC u tal-Aluminju li fih 12-il (doża unità perforata) jew 21 kapsula (mhux imtaqqbin).

Daqs tal-pakkett daqs ta' 84 kapsula f'folji mhux imtaqqbin f'kartuna.

Daqs tal-pakkett ta' 84x1 f'folji perforati ta' doża ta' unità waħda f'kartuna.

Daqs tal-pakkett ta' 84 kapsula f'folji mhux imtaqqbin f'ippakkjar ta' kard ta' kartiera sekondarja ssiġillata.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn

il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta 'Frar 2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Miglustat Dipharma 100 mg kapsuli ibsin

miglustat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 100 mg ta' miglustat

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

84 kapsula

84x1 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Dipharma Arzneimittel GmbH
Offheimer Weg 33
65549 Limburg a. d. Lahn
il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Miglustat Dipharma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Miglustat Dipharma 100 mg kapsuli ibsin
miglustat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (folja f'kard ta' kartiera)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Miglustat Dipharma 100 mg kapsuli ibsin

miglustat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 100 mg ta' miglustat

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

84 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-

SUQ

Dipharma Arzneimittel GmbH
Offheimer Weg 33
65549 Limburg a. d. Lahn
il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/18/1346/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Miglustat Dipharma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ KARD TA' KARTIERA
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Miglustat Dipharma 100 mg kapsuli ibsin

miglustat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' KARD TA' KARTIERA SSIĠILLATA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Miglustat Dipharma 100 mg kapsuli ibsin

miglustat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Miglustat Dipharma 100 mg kapsuli ibsin miglustat

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Miglustat Dipharma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Miglustat Dipharma
3. Kif tiehu Miglustat Dipharma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Miglustat Dipharma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Miglustat Dipharma u għalxiex jintuża

Miglustat Dipharma fih is-sustanza attiva miglustat li tappartjeni għal grupp ta' mediċini li jaffettwaw il-metaboliżmu. Huwa wżat għall-kura ta' żewġ kundizzjonijiet:

- **Miglustat Dipharma huwa wżat għall-kura tal-marda ta' Gaucher ta' tip 1 hafifa sa moderata fl-adulti.**

Fil-marda ta' Gaucher ta' tip 1, sustanza msejha glucosylceramide ma titneħhiex minn ġismek. Hija tibda takkumula f'ċerti ċelluli tas-sistema immuni tal-ġisem. Dan jista' jirriżulta fit-tkabbir tal-fwied u tal-milsa, tibdil fid-demem u mard fl-għadam.

Il-kura normali għal marda ta' Gaucher ta' tip 1 hi t-terapija tat-tibdil tal-enzimi. Miglustat Dipharma jintuża biss meta pazjent ikun ikkunsidrat li mhuwiex adattat għal kura bit-terapija tat-tibdil tal-enzimi.

- **Miglustat Dipharma huwa wżat ukoll għall-kura ta' sintomi newroloġiċi progressivi fil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ fl-adulti u t-tfal.**

Jekk għandek il-marda Niemann-Pick ta' tip Ċ, xaħmijiet bħal glycosphingolipids jingabru fiċ-ċelluli ta' moħħok. Dan jista' jwassal għal disturbji fil-funzjoni newroloġika bħal moviment bil-mod talgħajnejn, disturbji fil-bilanċ, biex tibla', u fil-memorja, u aċċessjonijiet.

Miglustat Dipharma jaħdem billi jinibixxi l-enzima msejha 'glucosylceramide synthase' li hija responsabbli għall-ewwel pass fis-sintesi tal-biċċa l-kbira tal-glycosphingolipids.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Miglustat Dipharma

Tihux Miglustat Dipharma

- jekk inti allergiku għal miglustat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Miglustat Dipharma

- jekk int tbat minn mard tal-kliewi
- jekk int tbat minn mard tal-fwied

It-tabib tiegħek ser jagħmillek it-testijiet li ġejjin qabel u waqt il-kura b'Miglustat Dipharma:

- eżami biex jiċċekkja n-nervituri ta' dirgħajk u ta' riglejk
- kejl tal-livelli tal-vitamina B₁₂.
- sorveljanza tat-tkabbir jekk inti tifel/tifla bil-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ
- sorveljanza tal-ghadd ta' plejtlits fid-demm

Ir- raġunijiet għal dawn it-testijiet hu li xi pazjenti kellhom tnemnim jew tmewwit f'idejhom u f'saqajhom, jew tnaqqis fil-piż tal-ġisem, meta li kienu qed jieħdu Miglustat Dipharma. Dawn it-testijiet se jgħinu lit-tabib jiddeċiedi jekk dawn l-effetti humiex ġejjin mill-marda tiegħek jew minn kundizzjonijiet eżistenti oħra, jew minhabba effetti sekondarji ta' Miglustat Dipharma (ara sezzjoni 4 għal iktar dettalji).

Jekk għandek dijarea, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tbiddel id-dieta tiegħek biex tnaqqas it-tehid ta' lactose u karboidrati bħal sucrose (zokkor tal-kannamieli), jew biex ma tiehux Miglustat Dipharma flimkien mal-ikel, jew biex tnaqqas temporanjament id-doża tiegħek. F'ċertu każijiet it-tabib jista' jippreskrivilek mediċini kontra d-dijarea bħal loperamide. Jekk id-dijarea tiegħek ma tirrispondix għal dawn il-miżuri, jew jekk għandek xi problemi addominali oħra, kellem lit-tabib tiegħek. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi biex jagħmel xi investigazzjonijiet oħra.

Il-pazjenti rġiel għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni affidabbli waqt il-kura b'Miglustat Dipharma, u għal 3 xhur wara li titwaqqaf il-kura.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti (b'età inqas minn 18-il sena) bil-marda ta' Gaucher tat-tip 1 minhabba li mhux magħruf jekk dan jaħdimx f'din il-marda.

Mediċini oħra u Miglustat Dipharma

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu mediċini li fihom imiglucerase, li kultant jintużaw fl-istess hin ta' Miglustat Dipharma. Dawn jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' Miglustat Dipharma fil-ġisem tiegħek.

Tqala, treddigh u fertilità

M'għandekx tiegħu Miglustat Dipharma jekk inti tqila jew jekk qed taħseb biex toħroġ tqila. It-tabib tiegħek jista' jagħtik aktar informazzjoni. Għandek tuża metodu ta' kontraċezzjoni effettiv waqt li tiegħu Miglustat Dipharma. Treddax waqt li qed tiegħu Miglustat Dipharma.

Il-pazjenti rġiel għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni affidabbli waqt il-kura b'Miglustat Dipharma, u għal 3 xhur wara li titwaqqaf il-kura.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Miglustat Dipharma jista' jikkawża sturdament. M'għandekx issuq, tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni jekk thossok sturdut.

3. X'għandek tiegħu Miglustat Dipharma

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- **Għall-marda ta' Gaucher ta' tip 1:** Għall-adulti, id-doża tas-soltu hija kapsula (100 mg) tliet darbiet kuljum (filgħodu, wara nofsinhar u filgħaxija). Dan ifisser massimu ta' tliet kapsuli kuljum (300 mg).
- **Għall-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ:** Għall-adulti u adoloxxenti ('l fuq minn 12-il sena), id-doża tas-soltu hija żewġ kapsuli (200 mg) tliet darbiet kuljum (filgħodu, wara nofsinhar u filgħaxija). Dan ifisser massimu ta' sitt kapsuli kuljum (600 mg).

Għal tfal b'età **inqas minn 12-il sena**, it-tabib tiegħek ser jaġġusta d-doża tiegħek għall-marda ta' Niemann-Pick ta' tip Ċ.

Jekk inti għandek problema bil-kliewi tiegħek tista' tirċievi doża tal-bidu aktar baxxa. It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek, eż., għal kapsula waħda (100 mg) darba jew darbtejn kuljum, jekk inti ssufri minn dijarea meta tiehu Miglustat Dipharma (ara sezzjoni 4). It-tabib tiegħek ser jgħidlek kemm ser iddum il-kura tiegħek.

Miglustat Dipharma jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel. Għandek tibla' l-kapsula shiha ma' tazza ilma.

Jekk tiehu Miglustat Dipharma aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar kapsuli milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament. Miglustat ntuża fi provi kliniċi b'doži sa 3000 mg; dan wassal għal tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demm u effetti sekondarji oħra li kienu bħal dawk deskritti f'seazzjoni 4.

Jekk tinsa tiehu Miglustat Dipharma

Ħu l-kapsula li jmiss fil-ħin li suppost. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Miglustat Dipharma

Tieqafx tiehu Miglustat Dipharma mingħajr ma tgħid lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-aktar effetti sekondarji serji:

Xi pazjenti kellhom tingiz jew tnemnim fl-idejn u s-saqajn (osservati b'mod komuni). Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' newropatija periferali, minhabba effetti sekondarji ta' Miglustat Dipharma jew jistgħu jkunu dovuti għall-kondizzjonijiet eżistenti. It-tabib tiegħek se jaġmel xi testijiet qabel u waqt kura b'Miglustat Dipharma sabiex jivvaluta dan (ara sezzjoni 2).

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti, jekk jogħġbok irrikorri għal parir mediku mit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr.

Jekk ikollok ftit tar-roġha, generalment tregħid tal-idejn, irrikorri għal parir mediku mit-tabib tiegħek mill-iktar fis possibbli. Ħafna drabi r-roġha tgħaddi mingħajr il-bżonn li titwaqqaf il-kura. Xi drabi jista' jkun hemm il-bżonn li t-tabib tiegħek inaqqaslek id-doża jew iwaqqaflek il-kura b'Miglustat Dipharma biex tieqaf ir-roġha.

Komuni hafna - jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

L-aktar effetti sekondarji komuni huma dijarea, gass, ugiġh addominali (fl-istonku), tnaqqis fil-piż u tnaqqis fl-aptit.

Jekk tiflew xi piż meta tibda l-kura b' Miglustat Dipharm, tinkwetax. Hawn drabi il-persuni jieqfu jiftirfu l-piż hekk kif il-kura tibqa għaddejja.

Komuni – jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

Effetti sekondarji komuni tal-kura jinkludu uġiġħ ta' ras, sturdament, parasteżija (tnemmin jew tirżiġħ), koordinazzjoni mhux normali, ipoestesija (sensazzjoni tal-mess imnaqqsa), dispepsja (ħruq ta' stonku), tqalliġħ (thossok imdardar), stitikezza u rimettar, nefħa jew skomdu fl-addome (stonku) u tromboċitopenja (livelli mnaqqsa ta' plejtlits tad-demem). Sintomi newroloġiċi u tromboċitopenja jistgħu jkunu kkawżati mill-marda li għa hemm.

Effetti sekondarji possibbli oħrajn huma spażmi jew dgħjufija fil-muskoli, għeja, sirdat u thossok ma tiflaħx, depressjoni, diffikultà biex torqod, tinsa u tnaqqis fil-libido.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti jkollhom wiehed jew aktar minn dawn l-effetti sekondarji ġeneralment fil-bidu tal-kura jew xi kultant matul il-kors tal-kura. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet huma ħfief u jgħaddu pjuttost malajr. Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jgħolqu problemi, ikkonsulta lit-tabib tiegħek. Hu jew hi tista' tnaqqas id-doża ta' Miglustat Dipharm jew jirrakkomandawlek mediċini oħra biex jgħinu fil-kontroll tal-effetti sekondarji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellew lit-tabib jew, lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Miglustat Dipharm

Żomm din il-mediċina fejn ma' tidherx u ma' tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u pakkett wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqs lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Miglustat Dipharm

- Is-sustanza attiva hi miglustat. Kull kapsula iebsa fiha 100 mg miglustat.
- Is-sustanzi l-oħra huma magnesium stearate, ġelatina, dijossidu tat-titanju (E171), linka għall-istampar (li tikkonsisti f'ossidu tal-ħadid iswed (E172), propilengliċ (E1520) idrossidu tal-potassju, shellac).

Kif jidher Miglustat Dipharm u l-kontenut tal-pakkett

Miglustat Dipharm huwa abjad opak ta' 100 mg kapsula b' "DPH02" stampat bl-iswed fuq il-quċċata u "100" stampat bl-iswed fuq il-korp tal-kapsula. Il-kapsuli huma ppreżentati f'pakketti tal-folji tal-PCTFE/PVC u Aluminum, f'pakketti ta' 84 kapsula f'folji mhux perforati f'ippakkjar ta' kartuna jew kard ta' kartiera u 84x1 kapsula f'folji perforati ta' doża ta' unità waħda f'kartuna.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn

il-Ġermanja

Manifattur

Doppel Farmaceutici S.r.l

Via Volturmo 48

20089 Quinto dè Stampi - Rozzano (MI)

L-Italja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta 'informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.