

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Miglustat Dipharma 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 100 mg miglustat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Hvit, ugjennomsiktig (størrelse 4, 14.3 ± 0.3 mm) kapsel merket med "DPH02" i svart på toppen og merket med "100" i svart på hoveddelen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Miglustat Dipharma er indisert til oral behandling av voksne pasienter med lett til moderat Gauchers sykdom type 1. Miglustat Dipharma skal kun brukes til behandling av pasienter som anses som uegnet for enzymerstatningsbehandling (se pkt. 4.4 og 5.1).

Miglustat Dipharma er indisert til behandling av progressive neurologiske manifestasjoner hos voksne pasienter og barn med Niemann-Picks sykdom type C (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør foreskrives av lege med erfaring innen behandling av Gauchers sykdom eller Niemann-Picks sykdom type C, etter hva som er aktuelt.

Dosering

Dosering ved Gauchers sykdom type 1

Voksne

Anbefalt startdose ved behandling av voksne pasienter med Gauchers sykdom type 1 er 100 mg tre ganger om dagen.

Midlertidig dosereduksjon til 100 mg en eller to ganger om dagen kan være nødvendig hos enkelte pasienter på grunn av diaré.

Pediatrik populasjon

Effekt av miglustat hos barn og ungdom i alderen 0–17 år med Gauchers sykdom type 1, har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Dosering ved Niemann-Picks sykdom type C

Voksne

Anbefalt dose ved behandling av voksne med Niemann-Picks sykdom type C er 200 mg tre ganger daglig.

Pediatrik populasjon

Anbefalt dose ved behandling av ungdom (12 år og eldre) med Niemann-Picks sykdom type C er 200 mg tre ganger daglig.

Dosering hos pasienter under 12 år bør tilpasses etter kroppsoverflateareal som vist nedenfor:

Kroppsoverflateareal (m ²)	Anbefalt dose
> 1,25	200 mg tre ganger daglig
> 0,88 - 1,25	200 mg to ganger daglig
> 0,73 - 0,88	100 mg tre ganger daglig
> 0,47 - 0,73	100 mg to ganger daglig
≤ 0,47	100 mg én gang daglig

Midlertidig dosereduksjon kan være nødvendig hos enkelte pasienter på grunn av diaré.

Pasientens nytte av behandling med miglustat bør vurderes regelmessig (se pkt. 4.4).

Det er begrenset erfaring med bruk av miglustat hos pasienter under 4 år med Niemann-Picks sykdom type C.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ingen erfaring med bruk av miglustat hos pasienter over 70 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske data antyder økt systemisk eksponering for miglustat hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med justert kreatininclearance på 50–70 ml/min/1,73 m², bør administrering starte ved en dose på 100 mg to ganger daglig hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 og ved en dose på 200 mg to ganger daglig (justert for kroppsoverflateareal hos pasienter under 12 år) hos pasienter med Niemann-Picks sykdom type C..

Hos pasienter med justert kreatininclearance på 30–50 ml/min/1,73 m² bør administrering starte ved en dose på 100 mg én gang daglig hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 og ved en dose på 100 mg to ganger daglig (justert for kroppsoverflateareal hos pasienter under 12 år) hos pasienter med Niemann-Picks sykdom type C. Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min/1,73 m²) anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Miglustat Dipharma er ikke vurdert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Miglustat Dipharma kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (listet opp i pkt. 6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tremor

Omtrent 37 % av pasientene i kliniske studier med Gauchers sykdom type 1 og 58% av pasientene i en klinisk studie med Niemann-Picks sykdom type C rapporterte om tremor ved behandlingen. Ved Gauchers sykdom type 1 ble tremoren beskrevet som overdrevet fysiologisk tremor i hendene.

Tremoren begynte vanligvis den første behandlingsmåned og opphørte i mange tilfeller etter 1 til 3 måneders fortsatt behandling. En dosereduksjon kan lette tremoren, vanligvis innen få dager, men seponering av behandling kan av og til være nødvendig.

Gastrointestinale forstyrrelser

Gastrointestinale reaksjoner, i hovedsak diaré, er observert hos mer enn 80 % av pasientene. Dette gir seg utslag enten i starten av behandlingen, eller periodisk under behandling (se pkt. 4.8.). Dette skyldes mest sannsynlig hemming av intestinale disakkarider slik som sukrase-isomaltase i mage- og tarmkanalen som fører til nedsatt absorpsjon av disakkarider fra dietten. I klinisk praksis er det vist at miglustatinduserte gastrointestinale bivirkninger påvirkes ved individualisert endring av kosthold (f.eks. ved reduksjon av inntak av sukrose, laktose og inntak av andre typer karbohydrater), ved å ta miglustat mellom måltidene og/eller sammen med diaréhemmende legemidler, som loperamid. Hos enkelte pasienter kan det bli nødvendig med midlertidig reduksjon av dosen. Pasienter med kronisk diaré eller andre vedvarende gastrointestinale tilfeller som ikke responderer godt på ovenstående tiltak, bør undersøkes klinisk. Bruk av Miglustat hos pasienter med en vedvarende og betydelig gastrointestinal sykdom, herunder inflammatorisk tarmsykdom, er ikke undersøkt.

Effekter på prevensjonsmetoderspermatogenese

Sikker prevensjon skal benyttes under behandling av mannlige pasienter med Miglustat Dipharma, og i 3 måneder etter seponering. Før forsøk på unnfangelse skal Miglustat Dipharma seponeres og sikker prevensjon skal benyttes i 3 måneder etter seponering. (se pkt. 4.6 og 5.3). Studier hos rotter har vist at miglustat virker inn på spermatogenesen og spermparametrene, og reduserer fertiliteten (se pkt. 4.6 og 5.3).

Spesielle pasientgrupper

Fordi det foreligger begrensede erfaringer, bør miglustat brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det er nær sammenheng mellom nyrefunksjon og miglustatclearance, og eksponering for miglustat økes markert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske erfaringer fra disse pasientene nå til at en kan fastsette doseanbefalinger. Bruk av Miglustat Dipharma hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min/1,73 m²) anbefales ikke.

Gauchers sykdom Type 1

Selv om det ikke er utført direkte sammenligninger med enzymerstatningsbehandling (ERT) hos behandlingsnaive pasienter med Gauchers sykdom type 1, foreligger det ingen tegn på at miglustat har noen fordel innen sikkerhet eller effekt fremfor ERT. ERT er standardbehandlingen for pasienter som behandles for Gauchers sykdom type 1 (se pkt. 5.1.). Effekten og sikkerheten til miglustat er ikke spesifikt vurdert hos pasienter med uttalt Gauchers sykdom.

Regelmessig overvåkning av nivået av B₁₂-vitamin anbefales, da B₁₂-mangel ofte oppstår hos pasienter med Gauchers sykdom type 1.

Det er rapportert om tilfeller av perifer nevropati hos pasienter som er behandlet med miglustat, enten alene eller samtidig med andre tilstander som mangel på B₁₂-vitamin og monoklonal gammopati. Perifer nevropati synes å være mer vanlig hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 sammenlignet med befolkningen generelt. Alle pasientene bør gjennomgå baselinevurdering og regelmessig nevrologisk vurdering.

Hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 anbefales kontroll av trombocytall. Lett redusert trombocytall uten blødninger ble observert hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 som byttet fra ERT til miglustat.

Niemann-Picks sykdom type C

Nytten av behandling med miglustat ved nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med Niemann-Picks sykdom type C bør vurderes regelmessig, f.eks. hver 6. måned, og videre behandling bør revurderes etter minst 1 års behandling med miglustat.

Lett redusert blodplateantall uten sammenheng med blødning ble observert hos enkelte pasienter med Niemann-Picks sykdom type C behandlet med miglustat. Av pasientene inkludert i den kliniske studien hadde 40 %-50 % blodplateantall under normalgrensen ved baseline. Kontroll av trombocytall anbefales hos disse pasientene.

Pediatrik populasjon

Redusert vekst er rapportert hos enkelte barn med Niemann-Picks sykdom type C i tidlig fase av behandling med miglustat, hvor den innledende lavere vektøkningen kan ledsages eller etterfølges av redusert høydevekst. Vekst bør følges hos barn og ungdom under behandling med miglustat, og nytte/risikobalansen bør vurderes på individuelt grunnlag med hensyn til fortsatt behandling.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Begrensede data antyder at samtidig administrering av miglustat og enzymerstatning med imiglucerase hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 kan føre til redusert eksponering for miglustat (reduksjoner på omtrent 22 % i C_{max} og 14 % i AUC ble observert i en liten parallellgruppestudie). Denne studien antydte også at miglustat har ingen, eller begrenset, effekt på farmakokinetikken til imiglucerase.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data fra bruk av miglustat på gravide kvinner. Dyrestudier har vist toksisitet hos mor og embryo/foster, inkludert redusert overlevelseshyppighet for embryo/foster (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Miglustat går over i placenta og må ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om miglustat overføres til morsmelk. Miglustat Dipharma må ikke tas under amming.

Fertilitet

Studier på rotter har vist at miglustat har negativ innvirkning på spermieparametre (motilitet og morfologi) og reduserer derved fertiliteten (se pkt. 4.4 og 5.3).

Prevensjon hos menn og kvinner:

Kvinner som kan bli gravide må bruke egnet prevensjon. Sikker prevensjon skal benyttes under behandling av mannlige pasienter med Miglustat Dipharma og i 3 måneder etter seponering. (se pkt. 4.4 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Miglustat Dipharma har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er rapportert som en vanlig bivirkning, og pasienter som lider av svimmelhet, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som er rapportert i kliniske studier med miglustat var diaré, flatulens, abdominalsmerter, vektnedgang og tremor (se pkt. 4.4). Den vanligste alvorlige bivirkningen rapportert for miglustat i kliniske studier var perifer nevropati (se pkt. 4.4).

I 11 kliniske studier med forskjellige indikasjoner ble 247 pasienter behandlet med miglustat i doser på 50-200 mg t.i.d. i gjennomsnittlig 2,1 år. Av disse pasientene hadde 132 Gauchers sykdom type 1 og 40 hadde Niemann-Picks sykdom type C. Bivirkningene var vanligvis lette til moderate og forekom med tilsvarende frekvens ved alle undersøkte indikasjoner og doser.

Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor viser bivirkninger fra kliniske forsøk og spontanrapporter, som forekommer hos >1 % av pasientene. Bivirkningene er oppført etter organclassesystem og hyppighet (svært vanlige: $\geq 1/10$, vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$, svært sjeldne: $< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>	
Vanlige	Trombocytopeni
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>	
Svært vanlige	Vekttap, redusert appetitt
<u>Psykiatriske lidelser</u>	
Vanlige	Depresjon, søvnløshet, nedsatt libido
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	
Svært vanlige	Tremor
Vanlige	Perifer nevropati, ataksi, amnesi, parestesi, hypestesi (hypoestesi), hodepine, svimmelhet
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	
Svært vanlige	Diaré, flatulens, abdominalsmerter
Vanlige	Kvalme, oppkast, abdominal distensjon/ubehag, forstoppelse, dyspepsi
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>	
Vanlige	Muskelspasmer, muskelsvakhet
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	
Vanlige	Tretthet, asteni, frysninger og malaise
<u>Undersøkelser</u>	
Vanlige	Unormale nerveledningsstudier

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Vekttap er rapportert hos 55 % av pasientene. Den største forekomsten ble sett mellom 6 og 12 måneder.

Miglustat er undersøkt ved indikasjoner hvor visse hendelser rapportert som bivirkninger, som nevrologiske og nevropsykologiske symptomer/tegn, kognitiv dysfunksjon og trombocytopeni, også kunne skyldes den underliggende tilstanden.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er ikke påvist akutte symptomer på overdosering. Miglustat er administrert i doser på opptil 3000 mg/dag i opptil seks måneder hos HIV-positive pasienter under kliniske forsøk. Observerte bivirkninger omfattet granulocytopeni, svimmelhet og parestesi. Leukopeni og neutropeni er også observert hos en lignende gruppe pasienter som fikk 800 mg/dag eller mer.

Behandling

Ved overdose er generell medisinsk behandling anbefalt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX06

Gauchers sykdom type 1

Gauchers sykdom er en nedarvet stoffskiftesykdom forårsaket av manglende evne til å bryte ned glukosylceramid, noe som fører til lysosomlagring av dette stoffet og omfattende patologi. Miglustat hemmer glukosylceramidsyntase, enzymet som står for første trinn i syntesen av de fleste glykolipider. *In vitro* hemmes glukosylceramidsyntase av miglustat med en IC_{50} på 20-37 μ M. I tillegg er det vist hemmende virkning på en ikke-lysosomal glykosylceramidase eksperimentelt *in vitro*. Den hemmende virkningen på glukosylceramidsyntase er årsaken til at det benyttes substratreduksjonsbehandling ved Gauchers sykdom.

Pivotalforsøket med miglustat ble utført på pasienter som ikke kunne eller ikke ønsket å få ERT. Årsakene til ikke å få ERT omfattet belastningen ved intravenøse infusjoner og problematisk venetilgang. 28 pasienter med mild til moderat Gauchers sykdom type 1 deltok i denne 12 måneder lange ikke-komparative studien, og 22 pasienter fullførte studien. Ved 12 måneder var det en gjennomsnittlig reduksjon i organvolumet for lever på 12,1 %, og en gjennomsnittlig reduksjon i miltvolumet på 19,0 %. En gjennomsnittlig økning i hemoglobinkonsentrasjonen på 0,26 g/dl, og en gjennomsnittlig økning i blodplateantall på $8,29 \times 10^9/l$ ble observert. 18 pasienter fortsatte så å ta miglustat under en valgfri, forlenget behandlingsprotokoll. De kliniske fordelene ble vurdert ved 24 og 36 måneder hos 13 pasienter. Etter 3 års kontinuerlig behandling med miglustat var gjennomsnittlig reduksjon i organvolumet for lever og milt henholdsvis 17,5 og 29,6 %. Det var en gjennomsnittlig økning på $22,2 \times 10^9/l$ i blodplateantallet og en gjennomsnittlig økning på 0,95 g/dl i hemoglobinkonsentrasjonen.

En annen åpen, kontrollert studie randomiserte 36 pasienter som hadde fått minst 2 års behandling med ERT, i tre behandlingsgrupper: fortsatt behandling med imiglucerase, imiglucerase sammen med miglustat eller overgang til miglustat. Denne studien ble utført over en 6 måneders randomisert sammenligningsperiode etterfulgt av en 18 måneders forlengelse hvor alle pasienter fikk monoterapi med miglustat. Hos pasienter som gikk over til miglustat, var organvolumet til lever og milt samt hemoglobinnivået uendret de første 6 månedene. Hos enkelte pasienter var det reduksjoner i blodplateantallet og økninger i chitotriosidaseaktiviteten som antyder at monoterapi med miglustat kanskje ikke opprettholder samme sykdomskontroll hos alle pasienter. 29 pasienter fortsatte i forlengelsesperioden. Sammenlignet med målinger etter 6 måneder, var sykdomskontroll uendret etter 18 og 24 måneder med monoterapi med miglustat (henholdsvis 20 og 6 pasienter). Ingen pasienter fikk

rask forverring av Gauchers sykdom type 1 etter overgang til monoterapi med miglustat.

En samlet daglig dose på 300 mg miglustat administrert i tre daglige doser ble benyttet i de to studiene ovenfor. Ytterligere en monoterapi studie ble utført hos 18 pasienter, med en total daglig dose på 150 mg. Resultatene antydnet redusert effektivitet sammenlignet med en samlet daglig dose på 300 mg.

En åpen, ikke-komparativ, 2-års studie inkluderte 42 pasienter med Gauchers sykdom type 1, som hadde fått minimum 3 års ERT og som tilfredstilte kriteriene på stabil sykdom i minst 2 år. Pasientene ble byttet til monoterapi med miglustat 100 mg tre ganger daglig. Levervolum (primær effektparameter) var uforandret fra baseline til slutten av behandlingen. 6 pasienter avsluttet miglustatbehandlingen for tidlig på grunn av potensiell forverring av sykdommen, som definert i studien. 13 pasienter avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger. Små gjennomsnittlige reduksjoner i hemoglobin [-0.95 g/dl (95% KI: -1,38, -0,53)] og platetall [$-44,1 \times 10^9/l$ (95% KI: -57.6, -30.7)] ble sett mellom baseline og slutten av studien. 21 pasienter fullførte 24 måneder med miglustatbehandling. Av disse var 18 pasienter på baseline innen etablerte terapeutiske mål for lever- og miltvolum, hemoglobinnivå og platetall, og 16 pasienter forble innen alle disse terapeutiske mål ved 24 måneder.

Benmanifestasjoner av Gauchers sykdom type 1 ble vurdert i 3 åpne kliniske studier med pasienter behandlet med miglustat 100 mg t.i.d. i inntil 2 år (n = 72). I en samleanalyse av ukontrollerte data, økte benmineralitet Z-verdi i korsrygg og lårhals med mer enn 0,1 enheter fra baseline hos 27 (57%) og 28 (65%) av pasientene ved longitudinal benmineralitetmåling. Det var ingen tilfeller av benkrise, avaskulær nekrose eller fraktur i behandlingsperioden.

Niemann-Picks sykdom type C

Niemann-Picks sykdom type C er en svært sjelden, utelukkende progressiv og til slutt fatal neurodegenerativ lidelse kjennetegnet ved nedsatt intracellulær lipidtransport. De neurologiske manifestasjonene anses som sekundære til den unormale akkumuleringen av glykosfingolipider i nevronale- og gliaceller.

Data som støtter sikkerhet og effekt av miglustat ved Niemann-Picks sykdom type C kommer fra en prospektiv åpen klinisk studie og en retrospektiv gjennomgang. Den kliniske studien inkluderte 29 voksne og ungdommer i en 12 måneders kontrollert periode, fulgt av forlenget behandling, med en gjennomsnittlig total varighet på 3,9 år og inntil 5,6 år. I tillegg ble 12 barn inkludert i en ukontrollert substudie med en gjennomsnittlig total varighet på 3,1 år og inntil 4,4 år. Blant de 41 pasientene inkludert i studien ble 14 pasienter behandlet med miglustat i mer enn 3 år. Gjennomgangen omfattet 66 pasienter behandlet med miglustat utenom kliniske studier med en gjennomsnittlig varighet på 1,5 år. Begge datasett inkluderte barn, ungdom og voksne pasienter i alderen 1 år til 43 år. Den vanlige dosen av miglustat hos voksne pasienter var 200 mg t.i.d., som ble justert etter kroppssflateareal hos barn.

Samlede data viser at behandling med miglustat kan redusere progresjon av klinisk relevante neurologiske symptomer hos pasienter med Niemann-Picks sykdom type C.

Nytten av behandling med miglustat ved neurologiske manifestasjoner hos pasienter med Niemann-Picks sykdom type C bør vurderes regelmessig, f.eks. hver 6. måned, og videre behandling bør revurderes etter minst 1 års behandling med miglustat (se pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske parameterne til miglustat ble vurdert hos friske forsøkspersoner hos et lite antall pasienter med Gauchers sykdom type 1, Fabrys sykdom, HIV-infiserte pasienter og hos voksne, ungdom og barn med Niemann-Picks sykdom type C eller Gauchers sykdom type 3.

Kinetikken til miglustat ser ut til å være doselineær og tidsuavhengig. Miglustat absorberes raskt hos friske forsøkspersoner. Maksimale plasmakonsentrasjoner nås omtrent 2 timer etter doseinntak.

Absolutt biotilgjengelighet er ikke fastslått. Samtidig administrasjon med mat reduserer absorpsjonshastigheten (C_{\max} ble redusert med 36% og t_{\max} forsinket 2 timer), men dette har ingen statistisk signifikant virkning på absorpsjonsomfanget til miglustat (AUC redusert med 14%).

Miglustats tilsynelatende distribusjonsvolum er 83 l. Miglustat bindes ikke til plasmaproteiner. Miglustat elimineres hovedsakelig ved nyreutskillelse, med gjenfinning av uendret legemiddel i urin tilsvarende 70–80% av dosen. Tilsynelatende oral clearance (CL/F) er 230 ± 39 ml/min. Gjennomsnittlig halveringstid er 6–7 timer.

Etter administrasjon av en enkeltdose på 100 mg ^{14}C -miglustat til friske forsøkspersoner, ble 83% av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 12% i fæces. Flere metabolitter ble identifisert i urin og fæces. Den vanligste metabolitten i urin var miglustatglukuronid som tilsvarte 5% av dosen. Terminal halveringstid for radioaktivitet i plasma var 150 timer, noe som indikerer én eller flere metabolitter med svært lang halveringstid. Den aktuelle metabolitten er ikke identifisert, men kan akkumuleres og nå konsentrasjoner som overskrider miglustats ved "steady state".

Miglustats farmakokinetikk er liknende hos voksne pasienter med Gauchers sykdom type 1 og pasienter med Niemann-Picks sykdom type C sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikkdata ble innhentet for barn med Gauchers sykdom type 3 i alderen 3 til 15 år, og pasienter med Niemann-Picks sykdom type C i alderen 5–16 år. Dosering hos barn med 200 mg t.i.d. justert for kroppsoverflateareal ga C_{\max} - og AUC_{τ} -verdier på omtrent det doble av de oppnådd etter 100 mg t.i.d. hos pasienter med Gauchers sykdom type 1, i samsvar med miglustats doselineære farmakokinetikk. Ved "steady state" var konsentrasjonen av miglustat i cerebrospinalvæske 31,4 – 67,2% av den i plasma hos seks pasienter med Gauchers sykdom type 3.

Begrensede data fra pasienter med Fabrys sykdom og nedsatt nyrefunksjon viste at CL/F reduseres ved redusert nyrefunksjon. Antallet forsøkspersoner med mild og moderat nedsatt nyrefunksjon var svært lavt, men dataene antyder en omtrentlig reduksjon i CL/F på henholdsvis 40% og 60% for mild og moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Dataene for alvorlig nedsatt nyrefunksjon er begrenset til to pasienter, med kreatininclearance i området 18–29 ml/min, og kan ikke ekstrapoleres under dette området. Disse dataene antyder en reduksjon i CL/F på minst 70% hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Fra de tilgjengelige dataene er ingen signifikante forhold eller trender påvist mellom de farmakokinetiske parameterne til miglustat og demografiske variabler (alder, BMI, kjønn eller rase).

Det foreligger ingen farmakokinetiske data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon eller eldre (> 70 år).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hovedeffektene som var felles for alle arter var vekttap og diaré og, ved høyere doser, skade på gastrointestinale slimhinner (erosjon og sår dannelse). Ytterligere effekter som ble sett hos dyr ved doser som førte til eksponeringsnivåer som var tilsvarende eller moderat høyere enn kliniske eksponeringsnivåer var: endringer i lymfoide organer hos alle testede arter, transaminaseendringer, vakuolering av tyroidea og pankreas, katarakt, nefropati og myokardendringer hos rotter. Disse funnene ble ansett å være sekundære til svekkelser.

Oral administrering av miglustat til hunn- og hannrotter av arten Sprague-Dawley over en periode på 2 år med doser på 30, 60 og 180 mg/kg/per dag, førte til en økning i antallet av interstitielle Leydig cellehyperplasier i testiklene og adenoma hos mannlige rotter ved alle dosenivåer. Systemisk påvirkning ved lavest dose var mindre eller sammenlignbar med observasjoner gjort på mennesker (basert på $\text{AUC}_{0-\infty}$) ved anbefalt dosering for mennesker. Et NOEL-nivå (*No Observed Effect Level*) kunne ikke etableres. Effekten var ikke doseavhengig. Det var ingen medikamentrelatert økning i

tumortilfeller hos verken hann- eller hunnrotter i noen andre organer. Mekanistiske studier viste en rottespesifikk mekanisme som anses å ha liten eller ingen betydning for mennesker.

Oral administrering av miglustat til CD1 hunn- og hannmus over 2 år, med dosenivåer på 210, 420 og 840/500 mg/kg/per dag (dosereduksjon etter et halvt år), førte til en økning i antall tilfeller av inflammatoriske og hyperplastiske lesjoner i tykktarmen hos begge kjønn. Basert på mg/kg/per dag og korrigert for forskjeller i fekal utskillelse, tilsvarte dosene 8, 16 og 33/19 ganger høyeste anbefalt dose for mennesker (200 mg t.i.d.). Carcinom i tykktarmen forekom leilighetsvis ved alle doser med en statistisk signifikant økning i den høyeste dosegruppen. Relevans av disse funnene for mennesker kan ikke utelukkes. Det var ingen medikamentavhengig økning i tumortilfeller i andre organer.

Miglustat viste ikke potensiale for mutagene eller klastogene virkninger ved standard gentoksisitetsprøver.

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering hos rotter viste degenerering av seminiferøse tubuli og atrofi. Andre studier har vist endringer i spermparameterne (spermkonsentrasjon, motilitet og morfologi) forenlig med en observert reduksjon i fertiliteten. Disse virkningene oppstod ved lignende dosenivåer justert for kroppsoverflate som var lignende eksponeringsnivåer som for pasientene, men var reversible. Miglustat reduserte overlevelshyppigheten for embryo/foster hos rotter og kaniner. Det er rapportert om forlenget fødsel, postimplantasjonstap økte, og det var økning i antall tilfeller av vaskulære misdannelser hos kaniner. Disse virkningene kan delvis skyldes toksisitet hos moren.

Laktasjonsendringer ble observert hos hunnrotter ved en ettårig studie. Denne virkningsmekanismen er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Magnesiumstearat

Kapselskjell

Gelatin

Titandioksid (E171)

Trykkfarge

Svart jernoksid (E172)

Kaliumhydroksyd

Skjellakk

Propylenglykol (E1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PCTFE/PVC- og aluminiumblisterpakninger som inneholder 12 (perforert enhetsdose) eller 21 (ikke-perforerte) kapsler.

Pakningsstørrelse på 84 kapsler i ikke-perforerte blisterpakninger i en kartong.

Pakningsstørrelse på 84x1 kapsler i perforerte endoseblisterpakninger i en kartong.

Pakningsstørrelse på 84 kapsler i ikke-perforerte blisterpakninger i sekundær forseglet emballasje for lommebok.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1346/001

EU/1/18/1346/002

EU/1/18/1346/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. februar 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Doppel Farmaceutici Srl
Via Volturmo 48
Quinto dè Stampi
Rozzano (MI)
20089
Italia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Miglustat Dipharma 100 mg harde kapsler
miglustat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 100 mg miglustat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard
84 kapsler
84x1 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33
65549 Limburg a. d. Lahn
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1346/001

EU/1/18/1346/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Miglustat Dipharma

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Miglustat Dipharma 100 mg harde kapsler
miglustat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ TRE EMBALLASJE

YTTERESKE (blisterpakning i emballasje for lommebok)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Miglustat Dipharma 100 mg harde kapsler
miglustat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 100 mg miglustat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard
84 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dipharma Arzneimittel GmbH
Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1346/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Miglustat Dipharma

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKK
LOMMEBOK**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Miglustat Dipharma 100 mg harde kapsler
miglustat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

FORSEGLET BLISTERPAKNINGER FOR LOMMEBOK

1. LEGEMIDLETS NAVN

Miglustat Dipharma 100 mg harde kapsler
miglustat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Miglustat Dipharma 100 mg harde kapsler miglustat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Miglustat Dipharma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Miglustat Dipharma
3. Hvordan du bruker Miglustat Dipharma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Miglustat Dipharma
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Miglustat Dipharma er og hva det brukes mot

Miglustat Dipharma inneholder virkestoffet miglustat, som tilhører en gruppe legemidler som påvirker stoffskiftet. Det brukes til å behandle to tilstander:

- **Miglustat Dipharma brukes til å behandle lett til moderat Gauchers sykdom type 1 hos voksne.**

Ved Gauchers sykdom type 1, fjernes ikke en substans kalt glukosylceramid fra kroppen din. Den begynner å samles opp i visse celler i kroppens immunsystem. Dette kan føre til at lever og milt forstørres, til endringer i blodet og til benlidelser.

Vanlig behandling for Gauchers sykdom type 1 er enzymerstatningsbehandling (ERT). Miglustat Dipharma brukes kun hvis en pasient anses som uegnet for enzymerstatningsbehandling.

- **Miglustat Dipharma brukes også til å behandle progressive neurologiske symptomer ved Niemann-Picks sykdom type C hos voksne og barn.**

Hvis du har Niemann-Picks sykdom type C bygges fettstoffer som glykosfingolipider opp i cellene i hjernen din. Det kan medføre forstyrrelser i neurologiske funksjoner som langsomme øyebevegelser, balanse, svelging og hukommelse, samt kramper.

Miglustat Dipharma virker ved å hemme enzymet kalt 'glukosylceramidsyntase' som er ansvarlig for første trinn ved dannelse av de fleste glykosfingolipider.

2. Hva du må vite før du bruker Miglustat Dipharma

Bruk ikke Miglustat Dipharma

- dersom du er allergisk overfor miglustat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Miglustat Dipharma

- dersom du har nyrelidelser
- dersom du har leverlidelser

Legen din utfører følgende prøver før behandling og under behandlingen med Miglustat Dipharma:

- undersøkelse for å kontrollere nervene i armer og ben
- måling av nivået av B₁₂-vitamin
- vekstkontroll hvis du er et barn eller en ungdom med Niemann-Picks sykdom type C
- telling av blodplater

Årsaken til disse prøvene er at noen pasienter opplever prikking eller nummenhet i hender og føtter eller et fall i kroppsvekt mens de bruker Miglustat Dipharma. Prøvene hjelper legen til å avgjøre om disse virkningene skyldes sykdommen din eller andre eksisterende tilstander eller er bivirkninger av Miglustat Dipharma (se punkt 4 for ytterligere informasjon).

Hvis du har diaré, kan din lege be deg om å endre kostholdet ditt for å redusere inntaket av laktose og karbohydrater slik som sukrose (rørsukker), eller at du ikke tar Miglustat Dipharma ved måltider eller at du midlertidig reduserer dosen din. I noen tilfeller kan legen foreskrive diaréhemmende legemidler som loperamid. Bedrer ikke tilstanden seg, eller har du andre mageproblemer, ta kontakt med legen din. Ved slike tilfeller vil eventuelt legen din sørge for at du utredes videre.

Mannlige pasienter anbefales å bruke pålitelige prevensjonsmetoder under behandlingen med Miglustat Dipharma og i 3 måneder etter avsluttet behandling.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom (under 18 år) med Gauchers sykdom type 1. Det er ikke kjent om det vil være effektivt mot sykdommen.

Andre legemidler og Miglustat Dipharma

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér legen dersom du bruker legemidler som inneholder imiglucerase, som av og til brukes samtidig med Miglustat Dipharma. De kan senke mengden av Miglustat Dipharma i kroppen din.

Graviditet, amming og fertilitet

Ikke ta Miglustat Dipharma hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din kan gi deg mer informasjon. Du må bruke effektiv prevensjon mens du tar Miglustat Dipharma. Du må ikke amme mens du tar Miglustat Dipharma.

Mannlige pasienter anbefales å bruke pålitelige prevensjonsmetoder under behandlingen med Miglustat Dipharma og i 3 måneder etter avsluttet behandling.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Miglustat Dipharma kan gjøre at du føler deg svimmel. Du må ikke kjøre bil eller bruke verktøy/maskiner om du føler deg svimmel.

3. Hvordan du bruker Miglustat Dipharma

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- **Ved Gauchers sykdom type 1:** For voksne er den vanlige dosen én kapsel (100 mg) tre ganger daglig (morgen, ettermiddag og kveld). Dette vil si en daglig maksimumsdose på tre kapsler (300 mg).
- **Ved Niemann-Picks sykdom type C:** For voksne og ungdom (over 12 år) er den vanlige dosen to kapsler (200 mg) tre ganger daglig (morgen, ettermiddag og kveld). Dette vil si en daglig maksimumsdose på seks kapsler (600 mg).

For barn **under 12 år**, vil legen tilpasse dosen ved Niemann-Picks sykdom type C.

Hvis du har problemer med nyrene, kan du få forskrevet en lavere startdose. Legen din kan redusere dosen, f.eks. til én kapsel (100 mg) en eller to ganger om dagen, hvis du har diaré mens du bruker Miglustat Dipharma (se punkt 4). Legen din forteller deg hvor lenge behandlingen vil vare.

Miglustat Dipharma kan tas med eller uten mat. Svelg kapselen hel med et glass vann.

Dersom du tar for mye av Miglustat Dipharma

Hvis du tar flere kapsler enn du har blitt bedt om, må du kontakte lege umiddelbart. Miglustat har vært brukt i kliniske forsøk ved doser opptil 3000 mg. Dette medførte reduksjoner i hvite blodlegemer og andre bivirkninger tilsvarende de beskrevet i punkt 4.

Dersom du har glemt å ta Miglustat Dipharma

Ta neste kapsel til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Miglustat Dipharma

Ikke avbryt behandling med Miglustat Dipharma uten å snakke med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De alvorligste bivirkningene:

Noen pasienter har hatt prikking eller nummenhet i hender og føtter (vanlige). Dette kan være tegn på perifer nevropati på grunn av bivirkninger av Miglustat Dipharma, eller skyldes allerede eksisterende forhold. Legen din utfører noen prøver før og under behandlingen med Miglustat Dipharma for å vurdere dette (se punkt 2).

Dersom du får noen av disse bivirkningene, skal du snakke med legen din så raskt som mulig.

Dersom du opplever en lettere skjelving, vanligvis skjelvende hender, skal du snakke med legen din så snart som mulig. Skjelvingen forsvinner ofte uten at det er nødvendig å stanse behandlingen. Noen ganger må legen redusere dosen eller stanse behandlingen for å stanse skjelvingen.

Svært vanlige - kan ramme flere enn 1 av 10 personer.

De vanligste bivirkningene er diaré, luft i magen (flatulens), magesmerter, vekttap og redusert appetitt.

Dersom du går ned i vekt når du starter behandlingen med Miglustat Dipharma, skal du ikke bekymre deg. Man slutter vanligvis å gå ned i vekt når behandlingen fortsetter.

Vanlige - kan ramme opptil 1 av 10 personer

Vanlige bivirkninger av behandlingen omfatter hodepine, svimmelhet, parestesi (prikking eller nummenhet), unormal koordinasjon, hypestesi (redusert berøringssans), fordøyelsesbesvær (halsbrann), kvalme, forstoppelse og oppkast, hovenhet eller ubehag i magen og trombocytopeni

(reduisert blodplatenivå). De nevrologiske symptomene og trombocytopeni kan skyldes den underliggende sykdommen.

Andre mulige bivirkninger er muskelspasmer eller -svakhet, tretthet, frysninger og sykdomsfølelse, depresjon, søvnvansker, glemsomhet og mindre kjønnsdrift.

De fleste pasienter får en eller flere av disse bivirkningene, vanligvis ved behandlingsstart eller periodisk i løpet av behandlingen. De fleste tilfellene er milde, og går forholdsvis raskt over. Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene forårsaker problemer. Han eller hun kan redusere dosen av Miglustat Dipharma eller anbefale andre medisiner som kan begrense bivirkningen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Miglustat Dipharma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blister og esken etter 'EXP'. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Miglustat Dipharma

- Virkestoffet er miglustat. Hver harde kapsel inneholder 100 mg miglustat.
- Andre hjelpestoffer er magnesiumstearat, gelatin, titandioksid (E171), trykkfarge (bestående av svart jernoksid (E172), propylenglykol (E1520) kaliumhydroksyd, skjellakk).

Hvordan Miglustat Dipharma ser ut og innholdet i pakningen

Miglustat Dipharma er en hvit, ugjennomsiktig 100 mg kapsel med "DPH02" trykt i svart på toppen og "100" trykt i svart på hoveddelen. Kapslene leveres i PCTFE/PVC- og aluminiumblisterpakninger i pakningsstørrelse på 84 kapsler i ikke-perforerte blisterpakninger i en kartong eller i emballasje for lommebok og 84x1 kapsler i perforerte endoseblisterpakninger i en kartong.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker:

Doppel Farmaceutici S.r.l
Via Volturno 48

20089 Quinto dè Stampi - Rozzano (MI)
Italia

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.