

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Miglustat Dipharma 100 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka zawiera 100 mg miglustatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda.

Białe nieprzejrzyste kapsułki (rozmiar 4,  $14.3 \pm 0.3$  mm) z nadrukiem "DPH02" na wieczku i czarnym nadrukiem "100" na korpusie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Miglustat Dipharma jest wskazany do stosowania doustnego w leczeniu łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych.

Produkt Miglustat Dipharma może być stosowany wyłącznie w leczeniu pacjentów, u których nie może być prowadzona enzymatyczna terapia zastępcza (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt Miglustat Dipharma jest wskazany do stosowania w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera lub chorobą Niemann-Picka typu C.

#### Dawkowanie

#### Dawkowanie w chorobie Gauchera typu I

##### *Dorośli*

Zalecana dawka początkowa w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Gauchera typu I wynosi 100 mg trzy razy na dobę.

U niektórych pacjentów, z powodu biegunki, konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki do 100 mg raz lub dwa razy na dobę.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono skuteczności produktu miglustat u dzieci i młodzieży z chorobą Gauchera typu I w wieku od 0 do 17 lat. Brak dostępnych danych.

#### Dawkowanie w chorobie Niemann-Picka typu C

##### *Dorośli*

Zalecana dawka w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Niemann-Picka typu C wynosi 200 mg

trzy razy na dobę.

#### *Dzieci i młodzież*

Zalecana dawka w leczeniu młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) z chorobą Niemann-Picka typu C wynosi 200 mg trzy razy na dobę.

Dawkowanie u pacjentów w wieku poniżej 12 lat należy ustalić w zależności od powierzchni ciała, jak przedstawiono poniżej:

| Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> ) | Zalecana dawka           |
|--------------------------------------|--------------------------|
| > 1,25                               | 200 mg trzy razy na dobę |
| > 0,88 – 1,25                        | 200 mg dwa razy na dobę  |
| > 0,73 – 0,88                        | 100 mg trzy razy na dobę |
| > 0,47 – 0,73                        | 100 mg dwa razy na dobę  |
| ≤ 0,47                               | 100 mg raz na dobę       |

U niektórych pacjentów, konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki z powodu biegunki.

Skuteczność leczenia produktem miglustat należy regularnie oceniać u każdego pacjenta (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu miglustat u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C w wieku poniżej 4 lat jest ograniczone.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma doświadczenia w stosowaniu miglustatu u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

##### *Zaburzenie czynności nerek*

Dane farmakokinetyczne wskazują na zwiększoną ogólnoustrojową ekspozycję na miglustat u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. U pacjentów, u których klirens kreatyniny w przeliczeniu na powierzchnię ciała wynosi 50–70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, leczenie rozpoczyna się od podania dawki 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz 200 mg dwa razy na dobę (u pacjentów w wieku poniżej 12 lat w przeliczeniu na powierzchnię ciała) u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C.

U pacjentów, u których klirens kreatyniny w przeliczeniu na powierzchnię ciała wynosi 30–50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pc., leczenie rozpoczyna się od podania dawki 100 mg raz na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz dawki 100 mg dwa razy na dobę (u pacjentów w wieku poniżej 12 lat w przeliczeniu na powierzchnię ciała) u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pc.), (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Zaburzenie czynności wątroby*

Nie przeprowadzono oceny miglustatu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Miglustat Dipharma można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Drżenie

U około 37% pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz 58% pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C, uczestniczących w badaniach klinicznych zanotowano drżenie w trakcie leczenia. Tego rodzaju drżenie w przypadku choroby Gauchera typu I opisano jako nadmierne drżenie fizjologiczne rąk. Drżenie zazwyczaj rozpoczyna się w pierwszym miesiącu leczenia i w wielu przypadkach ustępuje po 1 do 3. miesiącach leczenia. Zmniejszenie dawki zwykle w ciągu kilku dni może złagodzić drżenie, lecz czasami konieczne może być przerwanie leczenia.

##### Zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego

Zdarzenia związane z przewodem pokarmowym, głównie biegunkę, obserwowano u ponad 80% pacjentów na początku leczenia lub okresowo w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8). Etiologia biegunki jest najprawdopodobniej związana z jelitowym hamowaniem aktywności jelitowych disacharydaz, takich jak sacharaza-izomaltaza w obrębie przewodu pokarmowego, prowadząc do zmniejszenia wchłaniania disacharydów z pokarmu. Z obserwacji klinicznych wynika, że wywołane przez miglustat działania dotyczące układu pokarmowego ustępowały po indywidualnej zmianie diety (np. zmniejszeniu spożycia sacharozy, laktozy i innych węglowodanów), zażywaniu miglustatu pomiędzy posiłkami i (lub) po podaniu leków przeciwbiegunkowych, np. loperamidu. U niektórych pacjentów konieczne może być przejściowe zmniejszenie dawki. U pacjentów z przewlekłą biegunką lub innego rodzaju uporczywymi objawami ze strony przewodu pokarmowego, u których opisane postępowanie nie przyniosło poprawy, należy przeprowadzić diagnostykę zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. Nie prowadzono badań miglustatu u pacjentów, u których w przeszłości występowała ciężka choroba przewodu pokarmowego, w tym choroba zapalna jelita grubego.

##### Wpływ na spermatogenezę

Podczas stosowania produktu leczniczego Miglustat Dipharma przez mężczyzn oraz przez 3 miesiące po jego odstawieniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Miglustat Dipharma i stosować skuteczne metody antykoncepcyjne przez następne 3 miesiące przed podjęciem próby zapłodnienia (patrz punkty 4.6 i 5.3). Badania na szczurach wykazały, że miglustat wywiera szkodliwy wpływ na spermatogenezę i właściwości spermy sienia oraz zmniejsza płodność (patrz punkty 4.6 i 5.3).

##### Specjalne populacje pacjentów

Z powodu ograniczonego doświadczenia miglustat należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Istnieje ścisła zależność między czynnością nerek, a klirensiem miglustatu. Ekspozycja na miglustat znacznie zwiększa się u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Niewystarczające obecnie doświadczenie kliniczne nie pozwala na określenie zalecanego dawkowania dla tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu Miglustat Dipharma u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pc.).

##### Choroba Gauchera typu I

Mimo że nie przeprowadzono żadnych bezpośrednich porównań z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) w terapii nieleczonych wcześniej pacjentów z chorobą Gauchera typu I, nie ma dowodu na przewagę tak skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania miglustatu nad enzymatyczną terapią zastępczą. Enzymatyczna terapia zastępcza to standardowy sposób opieki nad pacjentami, którzy wymagają leczenia w chorobie Gauchera typu I (patrz punkt 5.1). Nie przeprowadzono konkretnych badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania miglustatu u pacjentów z ciężką postacią choroby Gauchera.

Zaleca się regularne monitorowanie stężenia witaminy B<sub>12</sub> w związku z często występującym

niedoborem witaminy B<sub>12</sub> u pacjentów z chorobą Gauchera typu I.

Zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej u pacjentów leczonych miglustatem z równocześnie występującymi stanami, takimi jak niedobór witaminy B<sub>12</sub> i monoklonalna gammopatia lub bez takich stanów. Neuropatia obwodowa wydaje się występować częściej u pacjentów z chorobą Gauchera typu I w porównaniu do populacji ogólnej. U wszystkich pacjentów należy wykonać ocenę neurologiczną przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia.

U pacjentów z chorobą Gauchera typu I zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi. U pacjentów z chorobą Gauchera typu I, u których zmieniono leczenie ETZ na miglustatem, zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi niezwiązane z występowaniem krwawień.

#### Choroba Niemann-Picka typu C

Skuteczność leczenia objawów neurologicznych produktem miglustat u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C powinna być badana regularnie, np. co 6 miesięcy; kontynuacja leczenia powinna być ponownie zatwierdzona po upływie co najmniej 1 roku leczenia produktem miglustat.

U niektórych pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C leczonych produktem miglustat zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi niezwiązane z występowaniem krwawień. Liczba płytek krwi u 40-50% pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym była mniejsza na początku badania niż dolna granica normy. U takich pacjentów zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi.

#### Dzieci i młodzież

U niektórych dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C we wczesnej fazie leczenia miglustatem zaobserwowano mniejsze tempo wzrostu, które może towarzyszyć lub następować po zmniejszonym przyroście masy ciała. Należy monitorować wzrost dzieci i młodzieży leczonych produktem miglustat. W przypadku kontynuowania leczenia należy ponownie poddać indywidualnej ocenie stosunek korzyści do ryzyka.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ograniczone dane sugerują, że jednoczesne podawanie miglustatu i imiglucerazy w ramach enzymatycznej terapii zastępczej pacjentom z chorobą Gauchera typu I może powodować zmniejszoną ekspozycję na miglustat (w czasie badania w małych grupach równoległych zaobserwowano zmniejszenie wartości C<sub>max</sub> o około 22% i wartości AUC o ok. 14%). To badanie wskazało również, że miglustat nie wywiera żadnego wpływu lub wywiera ograniczony wpływ na farmakokinetykę imiglucerazy.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania miglustatu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na matkę oraz zarodek i płód, w tym zmniejszoną przeżywalność zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Miglustat przenika przez barierę łożyskową i nie należy go stosować w czasie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy miglustat przenika do mleka kobiet. Produktu Miglustat Dipharma nie należy przyjmować w czasie karmienia piersią.

#### Płodność

Badania na szczurach wykazały niekorzystne działania miglustatu na parametry nasienia (ruchliwość i morfologię). prowadzące do zmniejszenia płodności (patrz punkty 4.4 i 5.3).

#### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować środki antykoncepcyjne. Podczas stosowania produktu leczniczego Miglustat Dipharm przez mężczyzn oraz przez 3 miesiące po jego odstawieniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne (patrz punkty 4.4 i 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Miglustat Dipharm wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Często obserwowanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy i pacjenci, u których występują zawroty głowy, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych miglustatu były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała i drżenie (patrz punkt 4.4). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym podczas leczenia miglustatem w badaniach klinicznych była neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.4).

W 11 badaniach klinicznych w różnych wskazaniach 247 pacjentów było leczonych miglustatem w dawkach 50–200 mg trzy razy na dobę, średnio przez okres 2,1 roku. Spośród tych pacjentów 132 miało chorobę Gauchera typu I, natomiast 40 chorobę Niemann-Picka typu C. Działania niepożądane na ogół były nasilone w stopniu łagodnym do umiarkowanego i występowały z podobną częstością w poszczególnych wskazaniach i badanych dawkach.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, występujące u >1% pacjentów, są wymienione w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania (bardzo często:  $\geq 1/10$ , często:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , niezbyt często:  $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ , rzadko:  $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ , bardzo rzadko:  $< 1/10\,000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

|                                            |                                                                                                 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>  |                                                                                                 |
| Często                                     | małopłytkowość                                                                                  |
| <u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u> |                                                                                                 |
| Bardzo często                              | zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu                                                   |
| <u>Zaburzenia psychiczne</u>               |                                                                                                 |
| Często                                     | Depresja, bezsenność , spadek libido                                                            |
| <u>Zaburzenia układu nerwowego</u>         |                                                                                                 |
| Bardzo często                              | drżenie                                                                                         |
| Często                                     | neuropatia obwodowa, ataksja, zanik pamięci, parestezje, niedoczulica, ból głowy, zawroty głowy |
| <u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>          |                                                                                                 |
| Bardzo często                              | biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha                                            |
| Często                                     | nudności, wymioty, wzdęcia brzucha/dyskomfort, zaparcie, niestrawność                           |

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często skurcze mięśni, osłabienie mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często zmęczenie, astenia, dreszcze i złe samopoczucie

Badania diagnostyczne

Często nieprawidłowe wyniki badań przewodzenia nerwowego

Opis wybranych działań niepożądanych

U 55% pacjentów zgłaszano zmniejszenie masy ciała. Najczęściej było ono obserwowane pomiędzy 6. i 12. miesiącem.

Miglustat badano we wskazaniach, w których niektóre zdarzenia zgłaszane jako działania niepożądane, takie jak neurologiczne i neuropsychologiczne objawy przedmiotowe/podmiotowe, zaburzenia czynności poznawczych i małopłytkowość, mogą być również spowodowane chorobą podstawową.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie zidentyfikowano ostrych objawów przedawkowania. W czasie badań klinicznych miglustat podawano w dawkach do 3000 mg/dobę przez okres do sześciu miesięcy pacjentom zakażonym wirusem HIV. Zaobserwowane działania niepożądane to: granulocytopenia, zawroty głowy oraz parestezje. Leukopenię i neutropenię zaobserwowano także w podobnej grupie pacjentów, którym podawano dawkę 800 mg na dobę lub większą.

Leczenie

W razie przedawkowania zaleca się ogólną opiekę medyczną.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm,  
Kod ATC: A16AX06

Choroba Gauchera typu I

Choroba Gauchera jest wrodzonym zaburzeniem metabolicznym, spowodowanym przez niemożność rozkładu glukozyloceramidu, co powoduje jego odkładanie się w lizosomach i wielonarządowe zmiany chorobowe. Miglustat jest inhibitorem syntazy glukozyloceramidu, enzymu odpowiedzialnego za pierwszy etap syntezy większości glikolipidów. *In vitro* syntaza glukozyloceramidu jest hamowana przez miglustat z  $IC_{50}$  wynoszącym 20-37  $\mu M$ . Dodatkowo zostało wykazane eksperymentalnie *in*

*vitro* działanie hamujące nielizosomalną glikozyloceramidazę.

Działanie hamujące syntazę glikozyloceramidu jest podstawą terapii polegającej na redukcji substratów w chorobie Gauchera.

Decydujące badanie miglustatu przeprowadzono u pacjentów, którzy nie byli w stanie lub poddawali się niechętnie enzymatycznej terapii zastępczej. Powodem niepoddania się enzymatycznej terapii zastępczej było obciążenie wlewami dożylnymi oraz trudności z dostępem do żył. W tych 12-miesięcznych nieporównawczych badaniach wzięło udział dwudziestu ośmiu pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą Gauchera typu I; badania ukończyło 22 pacjentów. W 12. miesiącu zaobserwowano średnie zmniejszenie objętości wątroby o 12,1% oraz średnie zmniejszenie objętości śledziony o 19,0%. Zaobserwowano średnie zwiększenie stężenia hemoglobiny o 0,26 g/dL i średnie zwiększenie liczby płytek krwi o  $8,29 \times 10^9/L$ . Następnie osiemnastu pacjentów nadal przyjmowało miglustat zgodnie z protokołem przewidzianym dla opcjonalnego rozszerzenia badania. Ocenę korzyści klinicznych sporządzono w 24. i 36. miesiącu u 13 pacjentów. Po 3 latach nieprzerwanego leczenia miglustatem średnie zmniejszenie objętości wątroby i śledziony wynosiło odpowiednio 17,5% oraz 29,6%. Zaobserwowano średnie zwiększenie liczby płytek krwi o  $22,2 \times 10^9/l$  oraz średnie zwiększenie stężenia hemoglobiny o 0,95 g/dL.

W drugim otwartym badaniu z grupą kontrolną 36 pacjentów, których poddawano trwającemu minimum 2 lata leczeniu za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej, przydzielono losowo do trzech grup leczenia: kontynuacja za pomocą imiglucerazy, imigluceraza w skojarzeniu z miglustatem lub zmiana na miglustat. To badanie przeprowadzano w randomizowanym 6-miesięcznym okresie porównawczym, po którym nastąpiło 18-miesięczne rozszerzenie badania, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali miglustat w monoterapii. W trakcie pierwszych 6 miesięcy u pacjentów, którzy przeszli na miglustat, objętość wątroby i śledziony oraz stężenia hemoglobiny pozostały bez zmian. U niektórych pacjentów zaobserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi oraz zwiększenie aktywności chitotriozydazy, co wskazuje, że monoterapia miglustatem może nie zapewniać utrzymania takiej samej kontroli aktywności choroby u wszystkich pacjentów. W badaniu rozszerzonym udział kontynuowało 29 pacjentów. W porównaniu z danymi zgromadzonymi po 6 miesiącach kontrola choroby pozostała bez zmian po 18 i 24 miesiącach monoterapii miglustatem (odpowiednio 20 i 6 pacjentów). U żadnego pacjenta nie nastąpiło gwałtowne pogorszenie się choroby Gauchera typu I po zmianie na monoterapię miglustatem.

W dwóch wymienionych wyżej badaniach zastosowano całkowitą dawkę dobową 300 mg miglustatu, podawaną w trzech dawkach podzielonych. U 18 pacjentów zastosowano dodatkową monoterapię z całkowitą dawką dobową 150 mg, której wyniki wskazują na zmniejszoną skuteczność w porównaniu do całkowitej dawki dobowej 300 mg.

Do otwartego, nieporównawczego, trwającego 2 lata badania włączono 42 pacjentów z chorobą Gauchera typu I, którzy przez minimum 3 lata byli leczeni ETZ i spełniali kryteria stabilnej choroby przez co najmniej 2 lata. U pacjentów zmieniono leczenie na monoterapię miglustatem w dawce 100 mg trzy razy na dobę. Objętość wątroby (podstawowa zmienna skuteczności) pozostawała niezmienną od pomiaru początkowego do zakończenia leczenia. U sześciu pacjentów przerwano leczenie miglustatem przed terminem w związku z potencjalnym nasileniem choroby, jak określono w badaniu. Trzynastu pacjentów przerwało leczenie w związku z działaniem niepożądanym. Niewielkie zmniejszenie średniej wartości hemoglobiny [ $-0,95$  g/dL (95% CI:  $-1,38$ ,  $-0,53$ )] i liczby płytek [ $-44,1 \times 10^9/L$  (95% CI:  $-57,6$ ,  $-30,7$ )] obserwowano pomiędzy pomiarem początkowym, a zakończeniem badania. Dwudziestu jeden pacjentów ukończyło 24 miesiące leczenia miglustatem. 18 z nich w pomiarze początkowym mieściło się w ustalonych celach terapeutycznych objętości wątroby i śledziony, stężenia hemoglobiny i liczby płytek, a 16 pacjentów pozostawało w zakresie tych celów terapeutycznych po 24 miesiącach.

Objawy kostne choroby Gauchera typu I oceniono w 3 otwartych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych miglustatem w dawce 100 mg 3 razy na dobę przez okres do 2 lat ( $n = 72$ ). W połączonej analizie niepoddanych kontroli danych wyniki Z-score gęstości mineralnej kości dla kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej zwiększyły się o ponad 0,1 jednostki w porównaniu z wartością wyjściową u 27 (57%) i 28 (65%) pacjentów, u których prowadzono przez dłuższy czas

pomiary gęstości mineralnej kości. W okresie leczenia nie wystąpiły kryzy kostne, martwica wywołana brakiem unaczynienia lub złamania.

### Choroba Niemann-Picka typu C

Choroba Niemann-Picka typu C jest bardzo rzadką, w każdym przypadku postępującą i ostatecznie prowadzącą do śmierci chorobą neurodegeneracyjną, spowodowaną zaburzeniem wewnątrzkomórkowego transportu lipidów. Objawy neurologiczne uważa się za wtórne w stosunku do nieprawidłowego gromadzenia glikosfingolipidów w komórkach nerwowych i glejowych.

Dane potwierdzające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu miglustat w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C pochodzą z prospektywnego, otwartego badania klinicznego oraz badania retrospektywnego. Badanie kliniczne obejmowało 29 pacjentów dorosłych i małoletnich w ciągu kontrolowanego okresu 12 miesięcy, a następnie leczenia przedłużonego o średniej długości całkowitej wynoszącej od 3,9 roku i do 5,6 roku. Ponadto do niekontrolowanego badania trwającego średnio od 3,1 roku i do 4,4 roku włączono podgrupę 12 dzieci. Spośród 41 pacjentów zakwalifikowanych do badania 14 pacjentów leczono produktem miglustat przez okres dłuższy niż 3 lata. Badanie objęło 66 pacjentów leczonych produktem miglustat poza badaniem klinicznym przez średni okres 1,5 roku. Oba zestawy danych dotyczyły dzieci, młodzieży i pacjentów dorosłych w przedziale wiekowym od 1 roku do 43 lat. Zwykle stosowana dawka produktu miglustat u pacjentów dorosłych wynosiła 200 mg trzy razy na dobę i była przeliczana na powierzchnię ciała w przypadku dzieci.

Zgromadzone dane wykazały, że leczenie produktem miglustat może zmniejszyć postęp klinicznie istotnych objawów neurologicznych u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C.

Skuteczność leczenia produktem miglustat objawów neurologicznych u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C należy regularnie poddawać ocenie, np. co 6 miesięcy; kontynuacja leczenia powinna zostać ponownie zatwierdzona po co najmniej 1 roku leczenia produktem miglustat (patrz punkt 4.4).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne miglustatu poddano ocenie u zdrowych pacjentów, w małej grupie pacjentów z chorobą Gauchera typu I, chorobą Fabry'ego, pacjentów zakażonych wirusem HIV oraz pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C lub chorobą Gauchera typu III.

Kinetyka miglustatu wydaje się być zależna liniowo od dawki i niezależna od czasu. Miglustat jest szybko wchłaniany u zdrowych pacjentów. Maksymalne stężenie w osoczu występuje około 2 godziny po zażyciu dawki. Nie określano bezwzględnej dostępności biologicznej. Jednoczesne podawanie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania ( $C_{max}$  zmniejszyło się o 36%, a  $t_{max}$  wydłużył się o 2 godziny), lecz nie ma statystycznie istotnego wpływu na stopień wchłaniania miglustatu (wartość AUC zmniejszyła się o 14%).

Pozorna objętość dystrybucji miglustatu wynosi 83 L. Miglustat nie wiąże się z białkami osocza. Miglustat jest głównie wydalany przez nerki z moczem zawierającym 70-80% dawki leku w niezmiennionej postaci. Pozorny klirens ( $CL/F$ ) po doustnym podaniu wynosi  $230 \pm 39$  mL/min. Średni okres półtrwania wynosi 6–7 godzin.

Po podaniu jednej dawki 100 mg  $^{14}C$ -miglustatu zdrowym ochotnikom 83% radioaktywności zostało wydalone z moczem i 12% z kałem. W moczu i kale zidentyfikowano kilka metabolitów. Najwięcej w moczu było glukuronidu miglustatu - 5% dawki. Końcowy okres połowicznego rozpadu w osoczu wynosił 150 godzin, co sugeruje obecność jednego lub więcej metabolitów o bardzo długim okresie półtrwania. Nie zidentyfikowano tego metabolitu, lecz stwierdzono, że może być gromadzony i osiągać stężenia przekraczające stężenie miglustatu w stanie stacjonarnym.

Dane farmakokinetyczne miglustatu są podobne u pacjentów z chorobą Gauchera typu I i pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C w porównaniu do zdrowych pacjentów.

### Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne zostały uzyskane od dzieci w wieku 3–15 lat z chorobą Gauchera typu III oraz od pacjentów w wieku 5–16 lat z chorobą Niemann-Picka typu C. Dawka 200 mg trzy razy na dobę u dzieci, po przeliczeniu na powierzchnię ciała, powodowała wartości  $C_{max}$  i  $AUC_t$  około dwa razy większe niż w przypadku dawki 100 mg trzy razy na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I, co jest zgodne z liniową farmakokinetyką dawki miglustatu. W stanie stacjonarnym stężenie miglustatu w płynie mózgowo-rdzeniowym u sześciorga pacjentów z chorobą Gauchera typu III wynosiło 31,4–67,2% stężenia w osoczu.

Ograniczone dane u pacjentów z chorobą Fabry’ego i zaburzeniem czynności nerek wykazały, że  $CL/F$  zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem czynności nerek. Chociaż liczba badanych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek była bardzo mała, dane sugerują przybliżone zmniejszenie  $CL/F$  odpowiednio o 40% i 60%, w przypadku łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2). Dane dotyczące ciężkiego zaburzenia czynności nerek są ograniczone do dwóch pacjentów z klirensiem kreatyniny w zakresie 18–29 mL/min i nie można zastosować ekstrapolacji poniżej tego zakresu. Dane te sugerują zmniejszenie  $CL/F$  o co najmniej 70% u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Poza zakresem dostępnych danych nie zanotowano znaczących zależności ani tendencji między parametrami farmakokinetycznymi miglustatu a zmiennymi demograficznymi (wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, płcią czy rasą).

Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, oraz u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 70 lat).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Głównymi działaniami niepożądanymi wspólnymi dla wszystkich gatunków były: zmniejszenie masy ciała i biegunka, a w większych dawkach, uszkodzenie błony śluzowej żołądka i jelit (nadżerki i owrzodzenie). Dalszymi działaniami obserwowanymi u zwierząt, po dawkach powodujących narażenie podobne lub umiarkowanie większe niż narażenie po zastosowaniu dawek klinicznych, były: zmiany w narządach limfatycznych u wszystkich badanych gatunków, zmiany aktywności aminotransferaz, wakuolizacja tarczycy i trzustki, zaćma, nefropatia i zmiany w mięśniu sercowym u szczurów. Te zmiany potraktowano jako wtórne w stosunku do osłabienia.

Po zastosowaniu miglustatu wprowadzanego do żołądka przez zgłębnik u samców i samic szczurów szczepu Sprague-Dawley przez okres 2 lat w dawkach 30, 60 i 180 mg/kg mc./dobę stwierdzono zwiększenie częstości występowania hiperplazji komórek śródmiąższowych jądra (komórek Leydiga) oraz gruczolaków u samców szczura. Ten efekt obserwowano we wszystkich grupach dawkowania. Na podstawie wartości  $AUC_{0-\infty}$  ustalono, że ekspozycja układowa po podaniu najmniejszej dawki była mniejsza lub porównywalna do ekspozycji u ludzi otrzymujących zalecaną dawkę. Nie ustalono dawki, po której nie występuje działanie szkodliwe (ang. *No Observed Effect Level*, NOEL). Działanie to nie było zależne od dawki. Nie stwierdzono związanego z leczeniem zwiększenia częstości występowania nowotworów innych narządów u samców i samic szczurów. Badania mechanistyczne wykazały mechanizm swoisty u szczurów uważany za mało istotny dla ludzi.

Po zastosowaniu miglustatu wprowadzanego do żołądka przez zgłębnik u samców i samic myszy szczepu CD1 przez okres 2 lat w dawkach 210, 420 i 840/500 mg/kg mc./dobę (zmniejszenie dawki po upływie pół roku) stwierdzono zwiększenie częstości występowania zmian zapalnych i hiperplastycznych w obrębie jelita grubego u obu płci. Uwzględniając wartości w mg/kg/dobę skorygowane względem różnic wydalania z kałem ustalono, że dawki były 8, 16 i 33/19 razy większe od największej zalecanej dawki u ludzi (200 mg trzy razy na dobę). Nowotwory jelita grubego sporadycznie występowały we wszystkich grupach dawkowania; statystycznie istotne zwiększenie

częstości występowania stwierdzono w grupie otrzymującej dużą dawkę. Nie można wykluczyć znaczenia tego mechanizmu u ludzi. Nie stwierdzono związanego z lekiem zwiększenia częstości występowania nowotworów innych narządów.

Miglustat nie wykazywał potencjalnego działania mutagennego ani klastogennego w standardowym zestawie testów badających genotoksyczność.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów wykazały zwyrodnienie i zanik kanalików nasiennych. Inne badania wykazały zmiany we właściwościach spermy (liczba plemników, ruchliwość i morfologia) zgodne z obserwowanym zmniejszeniem płodności. Te działania występowały po dawkach dostosowanych do powierzchni ciała podobnych do tych u pacjentów, lecz wykazywały odwracalność. Miglustat zmniejszał przeżywalność zarodka/płodu u szczurów i królików. Obserwowano przedłużający się poród, zwiększyły się straty po implantacji oraz częściej występowały nieprawidłowości naczyniowe u królików. Te działania można częściowo powiązać z toksycznością leku u samic.

W czasie rocznego badania zaobserwowano zmiany w laktacji u samic szczura. Mechanizm tego działania jest nieznany.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsuły

Magnezu stearynian

#### Oślonka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

#### Tusz do nadruku

Żelaza tlenek czarny (E172)

Wodorotlenek potasu

Szelak

Glikol propylenowy (E1520)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowania blistrowe PCTFE/PVC i Aluminium zawierające 12 (dawka jednostkowa w blisterze perforowanym) lub 21 kapsułek (w blisterze nieperforowanym).

Opakowanie zawiera 84 kapsułki w nieperforowanych blisterach w pudełku.

Opakowanie zawiera 84 x 1 kapsułki w perforowanym blistrze jednodawkowym w pudełku.  
Opakowanie zawiera 84 kapsułki w nieperforowanych blistrach w dodatkowych uszczelnianych opakowaniach podręcznych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lutego 2019 r

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Miglustat Dipharma 100 mg kapsułki twarde

miglustat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 100 mg miglustatu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda

84 kapsułki

84x1 kapsułka

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Miglustat Dipharma

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Miglustat Dipharma 100 mg kapsułki twarde

miglustat

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Dipharma Arzneimittel GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (blister w opakowaniu podręcznym)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Miglustat Dipharma 100 mg kapsułki twarde

miglustat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 100 mg miglustatu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda

84 kapsułki

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1346/003

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Miglustat Dipharma

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIU PODRĘCZNYM</b> |
|-------------------------------------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO</b> |
|--------------------------------------|

Miglustat Dipharma 100 mg kapsułki twarde

miglustat

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO</b> |
|-------------------------------------------|

Dipharma Arzneimittel GmbH

|                           |
|---------------------------|
| <b>3. TERMIN WAŻNOŚCI</b> |
|---------------------------|

EXP

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>4. NUMER SERII&lt;, KODY DONACJI I PRODUKTU&gt;</b> |
|--------------------------------------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. INNE</b> |
|----------------|

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY W USZCZELNIONYM OPAKOWANIU PODRĘCZNYM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Miglustat Dipharma 100 mg kapsułki twarde

miglustat

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Miglustat Dipharma 100 mg kapsulki twarde** miglustat

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Miglustat Dipharma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Miglustat Dipharma
3. Jak stosować lek Miglustat Dipharma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Miglustat Dipharma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest Miglustat Dipharma i w jakim celu się go stosuje**

Lek Miglustat Dipharma zawiera substancję czynną zwaną miglustatem, który należy do grupy leków wpływających na procesy metaboliczne. Stosuje się go w leczeniu dwóch chorób:

- **Lek Miglustat Dipharma jest stosowany w leczeniu choroby Gauchera typu I o przebiegu łagodnym i umiarkowanym u dorosłych.**

U osób z chorobą Gauchera typu I, substancja zwana glikozyloceramidem nie jest usuwana z organizmu, ale zaczyna się odkładać w pewnych komórkach układu immunologicznego. Prowadzi to do powiększenia wątroby i śledziony, zmian we krwi oraz choroby kości.

Zwykle stosowanym leczeniem w chorobie Gauchera typu I jest enzymatyczna terapia zastępcza. Lek Miglustat Dipharma stosuje się jedynie u pacjentów, u których leczenie za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej nie jest możliwe.

- **Lek Miglustat Dipharma jest również stosowany w leczeniu postępujących objawów neurologicznych w chorobie Niemann-Picka typu C u dorosłych i u dzieci.**

U osób z chorobą Niemann-Picka typu C tłuszcze, takie jak glikosfingolipidy, odkładają się w komórkach mózgu. Może to spowodować zaburzenia funkcji neurologicznych, takich jak powolny ruch gałki ocznej, równowaga, połykanie, pamięć oraz prowadzić do napadów drgawkowych.

Działanie leku Miglustat Dipharma polega na blokowaniu enzymu zwanego „syntazą glikozyloceramidu”, który jest odpowiedzialny za pierwszą fazę syntezy większości glikosfingolipidów

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Miglustat Dipharma**

##### **Kiedy nie stosować leku Miglustat Dipharma**

- jeśli pacjent ma uczulenie na miglustat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku

(wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Miglustat Dipharma należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty

- jeśli u pacjenta występuje choroba nerek,
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.

Lekarz wykona następujące badania przed leczeniem oraz w czasie leczenia lekiem Miglustat Dipharma:

- badanie nerwów rąk i nóg,
- oznaczenie stężenia witaminy B<sub>12</sub>,
- kontrolowanie wzrostu u dzieci i młodzieży z chorobą Niemann-Picka typu C,
- kontrolowanie liczby płytek krwi.

Powodem, dla którego przeprowadza się te badania, są występujące u niektórych pacjentów mrowienie lub drętwienie rąk i stóp lub zmniejszenie masy ciała w czasie zażywania leku Miglustat Dipharma. Badania pomogą lekarzowi podjąć decyzję, czy te objawy są spowodowane chorobą lub innymi istniejącymi schorzeniami, czy też są działaniami niepożądanymi leku Miglustat Dipharma (patrz szczegóły w punkcie 4).

Jeżeli u pacjenta wystąpi biegunka, lekarz może zalecić zmianę diety w celu zmniejszenia spożycia laktozy i innych węglowodanów, takich jak sacharoza (cukier trzcinowy), przyjmowanie leku Miglustat Dipharma między posiłkami lub tymczasowo zmniejszyć dawkę. W niektórych przypadkach lekarz może przepisać lek przeciwbiegunkowy, np. loperamid. Jeżeli po zastosowaniu tych metod biegunka nie zmniejszy się lub wystąpią inne dolegliwości brzuszne, należy poradzić się lekarza. W takim przypadku lekarz może zlecić dalsze badania diagnostyczne.

Mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia lekiem Miglustat Dipharma oraz przez okres 3 miesięcy po jego zakończeniu.

### **Dzieci i młodzież**

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) z chorobą Gauchera typu I, ponieważ nie wiadomo, czy lek jest skuteczny w leczeniu tej choroby.

### **Lek Miglustat Dipharma a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje leki zawierające imiglucerazę, które są czasami stosowane równocześnie z lekiem Miglustat Dipharma. Takie leki mogą zmniejszać ilość leku Miglustat Dipharma w organizmie pacjenta.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Pacjentka nie powinna przyjmować leku Miglustat Dipharma, jeśli jest w ciąży lub planuje ciążę. Więcej informacji można uzyskać od lekarza. W czasie przyjmowania leku Miglustat Dipharma należy stosować skuteczną antykoncepcję. W czasie przyjmowania leku Miglustat Dipharma nie karmić piersią.

Mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w czasie zażywania leku Miglustat Dipharma i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Miglustat Dipharma może powodować zawroty głowy. Nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać

żadnych maszyn ani posługiwać się narzędziami, jeśli występują zawroty głowy.

### 3. Jak stosować lek Miglustat Dipharma

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- **W chorobie Gauchera typu I:** Zwykle stosowaną dawką dla dorosłych jest jedna kapsułka (100 mg) podawana trzy razy na dobę (rano, po południu i wieczorem). To oznacza, że maksymalna dawka dobową to trzy kapsułki (300 mg).
- **W chorobie Niemann-Picka typu C:** Zwykle stosowaną dawką dla dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) są dwie kapsułki (200 mg) trzy razy na dobę (rano, po południu i wieczorem). To oznacza, że maksymalna dawka dobową to sześć kapsułek (600 mg).

U dzieci w wieku poniżej 12 lat z chorobą Niemann-Picka typu C, lekarz dostosuje dawkę leku.

Jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami, może on otrzymać mniejszą dawkę początkową. Lekarz może zmniejszyć dawkę, np. do jednej kapsułki (100 mg) raz lub dwa razy na dobę, jeśli występuje biegunka w czasie przyjmowania leku Miglustat Dipharma (patrz punkt 4). Lekarz poinformuje pacjenta o czasie trwania leczenia.

Lek Miglustat Dipharma można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Kapsułkę należy połykać w całości, popijając szklanką wodą.

#### Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Miglustat Dipharma

W przypadku zażycia większej liczby kapsułek niż zalecana należy natychmiast powiadomić lekarza. Lek Miglustat stosowano w badaniach klinicznych w dawkach do 3000 mg: powodowało to zmniejszenie liczby białych krwinek oraz inne działania niepożądane podobne do opisanych w punkcie 4.

#### Pominięcie zastosowania leku Miglustat Dipharma

Następną kapsułkę należy zażyć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### Przerwanie stosowania leku Miglustat Dipharma

Nie należy przerywać przyjmowania leku Miglustat Dipharma bez konsultacji z lekarzem. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### Najczęstsze działania niepożądane:

##### **U niektórych pacjentów wystąpiło mrowienie lub drętwienie rąk i nóg (obserwowane często).**

Mogły to być objawy neuropatii obwodowej, w związku z działaniami niepożądanymi leku Miglustat Dipharma lub w związku z istniejącymi chorobami. Aby to ocenić, lekarz wykona niektóre badania przed leczeniem oraz w czasie leczenia lekiem Miglustat Dipharma (patrz punkt 2).

**Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z takich działań niepożądanych, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.**

**Jeśli u pacjenta wystąpi lekkie drżenie, głównie drżenie rąk, należy jak najszybciej skontaktować**

**się z lekarzem.** Drżenie często ustępuje bez konieczności przerywania leczenia. Czasami może być konieczne zmniejszenie dawki leku Miglustat Dipharma lub przerwanie leczenia tym lekiem, aby powstrzymać drżenie.

**Bardzo częste działania niepożądane** - mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha (żołądka), utrata masy ciała i zmniejszenie apetytu.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Miglustat Dipharma u pacjenta może wystąpić niewielkie zmniejszenie masy ciała. To działanie niepożądane zwykle ustępuje w miarę kontynuacji leczenia.

**Częste działania niepożądane** - mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób.

Do często występujących działań niepożądanych wywołanych stosowaniem leku należą: ból głowy, zawroty głowy, parestezje (mrowienie lub drętwienie), zaburzenia koordynacji, niedoczulica (osłabione wrażenia dotykowe), niestrawność (zgaga), nudności (mdłości), zaparcie i wymioty, wzdęcie brzucha lub dyskomfort w jamie brzusznej (żołądka) i małopłytkowość (zmniejszona liczba płytek krwi). Objawy neurologiczne i małopłytkowość mogą być wywołane chorobą podstawową.

Inne możliwe działania niepożądane to: skurcze mięśni lub osłabienie, zmęczenie, dreszcze i złe samopoczucie, depresja, zaburzenia snu, niepamięć i zmniejszone libido.

U większości pacjentów jedno lub więcej tych działań niepożądanych występuje zazwyczaj na początku leczenia lub w pewnych odstępach w trakcie leczenia. Większość przypadków jest łagodna i dość szybko ustępuje. Jeśli którykolwiek z tych objawów niepożądanych powoduje problemy, należy skontaktować się z lekarzem, który może zmniejszyć dawkę leku Miglustat Dipharma lub zaleci inne leki, aby pomóc opanować działania niepożądane.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarzapoowiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Miglustat Dipharma**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Miglustat Dipharma**

- Substancją czynną jest miglustat. Każda twarda kapsułka zawiera 100 mg miglustatu.
- Pozostałe składniki to magnezu stearynian, żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), tusz do nadruku (składający się z: żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy (E1520) wodorotlenku potasu, szelak)

### **Jak wygląda lek Miglustat Dipharma i co zawiera opakowanie**

Miglustat Dipharma to biała nieprzejrzysta kapsułka 100 mg z "DPH02" wydrukowanym na czarno na

wieczku i "100" wydrukowana na czarno na korpusie. Kapsułki są umieszczone w opakowaniach blistrowych PCTFE/PVC i Aluminium, w opakowaniu po 84 kapsułki w nieperforowanych blistrach w pudełku lub opakowaniu podręcznym i 84 x 1 kapsułka w perforowanym blistrze jednodawkowym w pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.