

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Miglustat Dipharma 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 100 mg miglustata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula

Bele neprozorne (velikost 4, 14.3 ± 0.3 mm) kapsule, ki imajo v črni barvi na pokrovčku natisnjeno "DPH02", na ovojju pa "100".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Miglustat Dipharma je indicirano za peroralno zdravljenje odraslih bolnikov z blago do zmerno obliko Gaucherjeve bolezni tipa 1.

Zdravilo Miglustat Dipharma smemo uporabljati samo za zdravljenje bolnikov, za katere encimsko nadomestno zdravljenje ni primerno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Miglustat Dipharma je indicirano za zdravljenje progresivne nevrološke manifestacije pri odraslih bolnikih in pediatričnih bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C (glejte poglavji 4.4, in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj vodijo zdravniki z izkušnjami zdravljenja Gaucherjeve ali Niemann-Pickove bolezni tipa C, kot je ustrezno.

Odmerjanje

Odmerjanje pri Gaucherjevi bolezni tipa 1

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje odraslih bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 je 100 mg trikrat dnevno.

Pri nekaterih bolnikih bo morda zaradi diareje treba začasno zmanjšati odmerek na 100 mg enkrat ali dvakrat dnevno.

Pediatrična populacija

Učinkovitost zdravila miglustat pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 še ni bila dokazana. Podatkov ni na voljo.

Odmerjanje pri Niemann-Pickovi bolezni tipa C

Odrasli

Priporočeni odmerek za zdravljenje odraslih bolnikov z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je 200 mg trikrat dnevno.

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerek za zdravljenje mladostnikov (starih 12 let in več) z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je 200 mg trikrat dnevno.

Odmerjanje pri bolnikih, starih manj kot 12 let, je treba prilagoditi na podlagi površine telesa, kot je prikazano spodaj:

Površina telesa (m ²)	Priporočeni odmerek
> 1,25	200 mg trikrat dnevno
> 0,88 – 1,25	200 mg dvakrat dnevno
> 0,73 – 0,88	100 mg trikrat dnevno
> 0,47 – 0,73	100 mg dvakrat dnevno
≤ 0,47	100 mg enkrat dnevno

Začasno zmanjšanje odmerka je lahko potrebno pri nekaterih bolnikih zaradi driske.

Koristi zdravljenja z zdravilom miglustat je treba pri bolnikih redno preverjati (glejte poglavje 4.4).

Izkušenj z zdravljenjem z zdravilom miglustat a pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, mlajših od 4 let, je malo.

Posebne populacije

Starejši

Ni izkušenj z zdravljenjem bolnikov, starih več kot 70 let, z zdravilom miglustat.

Okvara ledvic

Farmakokinetični podatki kažejo povečano sistemsko izpostavljenost miglustatu pri bolnikih z okvaro ledvic. Pri bolnikih s prilagojenim očistkom kreatinina 50–70 ml/min/1.73 m² uporabo začnemo z odmerkom 100 mg dvakrat dnevno pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in z odmerkom 200 mg dvakrat dnevno (prilagojeno na površino telesa pri bolnikih, starih manj kot 12 let) pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C.

Pri bolnikih s prilagojenim očistkom kreatinina 30–50 ml/min/1.73 m² uporabo začnemo z odmerkom 100 mg enkrat dnevno pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in pri odmerku 100 mg dvakrat dnevno (prilagojeno na površino telesa pri bolnikih, starih manj kot 12 let) pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C. Uporabe pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30ml/min/1.73 m²) ne priporočamo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravila Miglustat Dipharma pri bolnikih z okvaro jeter niso ocenili.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Miglustat Dipharma se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tremor

Približno 37 % bolnikov v kliničnih preskušanjih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in 58 % bolnikov v kliničnih preskušanjih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je poročalo o tremorju med zdravljenjem. Pri Gaucherjevi bolezni tipa 1 so te tremorje opisali kot pretirano fiziološko tresenje rok. Tremor se je običajno pojavil v prvem mesecu zdravljenja in v mnogih primerih izzvenel po 1 do 3 mesecih nadaljevanja zdravljenja. Običajno lahko zmanjšanje odmerka tremor v nekaj dneh zmanjša, včasih pa je potrebna prekinitve zdravljenja.

Gastrointestinalne motnje

Pri več kot 80 % bolnikov so na začetku zdravljenja ali občasno med zdravljenjem opažali neželene učinke na prebavila, zlasti diarejo (glejte poglavje 4.8). Mehanizem je najverjetneje inhibicija disaharidaz v črevesju, kot je saharaza-izomaltaza v prebavilih, kar povzroči zmanjšano absorpcijo disaharidov iz hrane. V klinični praksi so opazili z miglustatom izzvane prebavne težave, ki so ustrezali individualni spremembi prehrane (na primer zmanjšanju vnosa saharoze, laktoze in drugih ogljikovih hidratov), jemanju miglustata med obroki in/ali jemanju zdravil proti diareji, na primer loperamida. Pri nekaterih bolnikih bo morda treba začasno zmanjšati odmere. Bolnike s kronično diarejo ali drugimi trdovratnimi prebavnimi težavami, ki se na te ukrepe ne odzovejo, je treba preiskati skladno s klinično prakso. Miglustata pri bolnikih z anamnezo pomembnega obolenja prebavil, vključno z vnetno črevesno boleznijo, niso ocenili.

V obdobju trženja so pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, zdravljenih z zdravilom miglustatom, poročali o primerih Crohnove bolezni. Gastrointestinalne motnje so pogosti neželeni učinek miglustata. Zato je treba pri bolnikih s kronično drisko in/ali bolečinami v trebuhu, ki se ne odzivajo na ukrep, ali v primeru kliničnega poslabšanja upoštevati možnost Crohnove bolezni.

Učinek na spermatogenezo

V času jemanja zdravila Miglustat Dipharma in še 3 mesece po zaključku zdravljenja morajo bolniki moškega spola uporabljati zanesljive metode kontracepcije. Zdravljenje z zdravilom Miglustat Dipharma je treba prekiniti in uporabljati zanesljivo kontracepcijo naslednje 3 mesece pred želenim spočetjem (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Študije na podganah so pokazale, da miglustat neželeno vpliva na spermatogenezo in parametre spermijev ter zmanjšuje plodnost (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Posebne populacije

Zaradi malo izkušenj moramo zdravilo miglustat pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter uporabljati previdno. Delovanje ledvic močno vpliva na očistek miglustata, izpostavljenost miglustatu je opazno večja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2). Za sedaj nimamo dovolj kliničnih izkušenj s temi bolniki, da bi lahko podali priporočila glede odmerjanja. Uporaba zdravila Miglustat Dipharma pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) ni priporočljiva.

Gaucherjeva bolezen tipa 1

Čeprav neposredne primerjave z zdravljenjem z encimskim nadomestnim zdravljenjem (ERT – Enzyme Replacement Therapy) pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, ki predhodno niso bili zdravljeni, niso bile opravljene, ni dokazov, da bi bil miglustat učinkovitejši ali varnejši kot ERT. ERT je standardna oskrba za bolnike, ki potrebujejo zdravljenje Gaucherjeve bolezni tipa 1 (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost in varnost miglustata nista bili specifično ocenjeni pri bolnikih s hudo Gaucherjevo boleznijo.

Zaradi visoke prevalence pomanjkanja vitamin B₁₂ pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 se priporoča redno spremljanje ravni vitamina B₁₂.

Pri bolnikih, zdravljenih z miglustatom, s sočasnim stanjem, kot sta pomanjkanje vitamina B₁₂ in monoklonska gamopatija ali brez teh stanj, so opazili primere periferne nevropatije. Kaže, da je periferna nevropatija pogostejša pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 v primerjavi s splošno populacijo. Vse bolnike je treba ob izhodišču in kasneje ponovno nevrološko oceniti.

Pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 se priporoča nadziranje števila trombocitov. Pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, ki so prešli z zdravljenja z ERT na miglustat, so opazili blago zmanjšanje števila trombocitov, ki ni bilo povezano s krvavitvami.

Niemann-Pickova bolezen tipa C

Koristi zdravljenja z zdravilom miglustat pri nevroloških manifestacijah pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je treba redno ocenjevati, npr. vsakih 6 mesecev; za nadaljevanje terapije se je treba ponovno odločiti po vsaj 1-letnem zdravljenju z zdravilom miglustat.

Pri nekaterih bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, zdravljenih z zdravilom miglustat, so opazili blago zmanjšanje števila trombocitov, ki ni bilo povezano s krvavitvami. Pri bolnikih, vključenih v klinično preskušanje, jih je 40 % - 50 % imelo število trombocitov pod spodnjo mejo normalnega ob izhodišču. Zato je pri teh bolnikih priporočljivo spremljanje števila trombocitov.

Zmanjšanje rasti pri pediatrični populaciji

Pri nekaterih pediatričnih bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C so poročali o zmanjšani rasti v zgodnji fazi zdravljenja z miglustatom, kjer lahko manjša rast spremlja začetno zmanjšano pridobivanje telesne mase ali ji sledi. Med zdravljenjem z zdravilom miglustat je treba spremljati rast pediatričnih bolnikov in mladostnikov; razmerje med koristjo in tveganjem je treba ponovno oceniti za vsakega posameznega bolnika pred nadaljevanjem zdravljenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Malo podatkov kaže, da lahko sočasna uporaba miglustata in encimskega nadomestnega zdravljenja z imiglucerozo pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 povzroči znižanje izpostavljenosti miglustatu (v majhni študiji s paralelnimi skupinami so opazili približna znižanja C_{max} za 22 % in AUC za 14 %). Ta študija je tudi pokazala, da miglustat nima učinka ali ima le majhen učinek na farmakokinetiko imigluceraze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih podatkov o uporabi miglustata pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na maternalno in embrio-fetalno toksičnost, vključno z zmanjšanim embrio-fetalnim preživetjem (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Miglustat prehaja skozi placento in se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se miglustat izloča v materino mleko. Zdravilo Miglustat Dipharma se ne sme jemati v času dojenja.

Plodnost

Študije na podganah so pokazale, da miglustat negativno vpliva na parametre spermijev (gibljivost in obliko), s čimer zmanjša plodnost (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Bolniki moškega spola morajo med jemanjem zdravila Miglustat Dipharma in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja uporabljati zanesljive metode kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Miglustat Dipharma ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o omotici kot o pogostem neželenem učinku, zato bolniki z omotico ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah z miglustatom, so bili diareja, flatulenca, bolečina v trebuhu, izguba telesne mase in tremor (glejte poglavje 4.4). Najpogostejši resni neželeni učinek, o katerem so poročali pri zdravljenju z miglustatom v kliničnih študijah, je bila periferna nevropatija (glejte poglavje 4.4).

V 11 kliničnih preskušanjih z različnimi indikacijami so 247 bolnikov zdravili z miglustatom z odmerki 50–200 mg trikrat dnevno. Povprečno zdravljenje je trajalo 2.1 leti. Med temi bolniki jih je imelo 132 Gaucherjevo bolezen tipa 1 in 40 Niemann-Pickovo bolezen tipa C. Neželeni učinki so bili v glavnem blagi do zmerni in so se pojavljali s podobno pogostnostjo za vse preskušane indikacije in odmerke.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih preskušanj in spontanega poročanja, ki so se pojavili pri > 1 % bolnikov, so navedeni v spodnji preglednici, razvrščeni po organskem sistemu in pogostnosti (zelo pogosti: $\geq 1/10$, pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, občasni: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, redki: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$, zelo redki: $< 1/10\,000$). Znotraj vsake pogostnostne skupine so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	
Pogosto	trombocitopenija
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	
Zelo pogosto	izguba telesne mase, zmanjšan apetit
<u>Psihiatrične motnje</u>	
Pogosto	depresija, nespečnost, zmanjšan libido
<u>Bolezni živčevja</u>	
Zelo pogosto	tremor
Pogosto	periferna nevropatija, ataksija, amnezija, parestezije, hipoestezija, glavobol, omotičnost
<u>Bolezni prebavil</u>	
Zelo pogosto	driska, flatulenca, bolečine v trebuhu
Pogosto	navzea, bruhanje, trebušna distenzija/nelagodje v trebuhu, zaprtje, dispepsija
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	
Pogosto	mišični krči, oslabelost mišic
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	
Pogosto	utrujenost, astenija, mrzlice in splošno slabo počutje
<u>Preiskave</u>	
Pogosto	nenormalne študije prevodnosti živcev

Opis izbranih neželenih učinkov

O izgubi telesne mase so poročali pri približno 55 % bolnikov. Največjo prevalenco so opazili med 6 in 12 meseci.

Miglustat so preučevali v zvezi z indikacijami, pri katerih bi bili lahko nekateri neželeni učinki, kot so nevrolški in nevropsihološki simptomi/znaki, kognitivna disfunkcija in trombocitopenija, tudi posledica bolezni, zaradi katere se bolnik zdravi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Prepoznali niso nobenih akutnih simptomov prevelikega odmerjanja. Miglustat so v kliničnih preskušanjih uporabljali v odmerkih do 3000 mg/dan do šest mesecev pri bolnikih s HIV. Opažani neželeni učinki so bili granulocitopenija, omotičnost in parestezija. Pri podobni skupini bolnikov, ki so jemali 800 mg/dan ali več, so opazili levkopenijo in nevtropenijo.

Ravnanje

Pri prevelikem odmerjanju je priporočljiva splošna zdravstvena nega.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX06.

Gaucherjeva bolezen tipa 1

Gaucherjeva bolezen je dedna presnovna motnja, ki jo povzroča neuspešna razgradnja glukozilceramida, kar povzroči shranjevanje te snovi v lizosomih in razširjeno patologijo. Miglustat je zaviralec glukozilceramid-sintaze, encima, odgovornega za prvi korak v sintezi večine glikolipidov. Glukozilceramid-sintazo *in vitro* zavira miglustat z IC₅₀, ki je 20-37 µM. Poleg tega je bilo eksperimentalno *in vitro* dokazano zaviralno delovanje na ne-lizosomalno glukozilceramidazo. Zaviralno delovanje na glukozilceramid-sintazo je podlaga za zdravljenje z zmanjšanjem substrata pri Gaucherjevi bolezni.

Ključno preskušanje miglustata so opravili pri bolnikih, ki se niso mogli ali hoteli zdraviti z ERT. Razloga za nezdravljenje z ERT sta bila breme intravenskega infundiranja in težave z venskim pristopom. V to 12-mesečno neprimerjalno študijo so vključili 28 bolnikov z blago do zmerno obliko Gaucherjeve bolezni tipa 1, študijo je zaključilo 22 bolnikov. Po 12 mesecih je bilo povprečno zmanjšanje volumna jeter 12.1 % in povprečno zmanjšanje volumna vranice 19.0 %. Opazili so povprečno povišanje koncentracije hemoglobina za 0.26 g/dl ter povprečno povečanje koncentracije trombocitov za 8.29 x 10⁹/l. Osemnajst bolnikov je nato nadaljevalo z jemanjem miglustata v neobveznem podaljšanem protokolu zdravljenja. Po 24 in 36 mesecih so pri 13 bolnikih ocenili klinično korist.

Po treh letih stalnega jemanja miglustata je bilo povprečno zmanjšanje volumna jeter 17.5 % in vranice 29.6 %. Povprečno povečanje koncentracije trombocitov je bilo 22.2 x 10⁹/l, povprečno povišanje koncentracije hemoglobina pa 0,95 g/dl.

V drugi odprti nadzorovani študiji so 36 bolnikov, ki so se že vsaj 2 leti zdravili z ERT, naključno razporedili v tri skupine zdravljenja: nadaljevanje zdravljenja z imiglucerozo, kombinacija imigluceroze in miglustata ali prehod na miglustat. To študijo so izpeljali preko 6-mesečnega randomiziranega primerjalnega obdobja, ki mu je sledilo 18-mesečno podaljšanje, v katerem so vsi bolniki prejeli monoterapijo z miglustatom. Pri bolnikih, ki so prešli na miglustat, se prvih 6 mesecev volumen jeter in vranice ter koncentracije hemoglobina niso spremenili. Pri nekaterih bolnikih je prišlo do zmanjšanja števila trombocitov in povečanja aktivnosti hitotriozidaze, kar kaže, da monoterapija z miglustatom morda ne zadostuje za vzdrževanje enakega nadzora nad boleznijo pri vseh bolnikih. V podaljšanju je zdravljenje nadaljevalo 29 bolnikov. V primerjavi z meritvami pri 6 mesecih je bil nadzor bolezni po 18 in 24 mesecih monoterapije z miglustatom nespremenjen (20 oz. 6 bolnikov). Noben od bolnikov ni kazal hitrega poslabšanja stanja Gaucherjeve bolezni tipa 1 po prehodu na monoterapijo z miglustatom.

V dveh zgoraj omenjenih študijah so jemali skupni dnevni odmerek 300 mg miglustata, razdeljen na tri ločene odmerke. Dodatno so izvedli študijo z monoterapijo pri 18 bolnikih, ki so prejeli skupni dnevni odmerek 150 mg, rezultati pa kažejo na zmanjšano učinkovitost v primerjavi s skupnim dnevnim odmerkom 300 mg.

Odprta, neprimerjalna, 2-letna študija je vključevala 42 bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, ki so vsaj 3 leta prejeli ERT in so vsaj 2 leti izpolnjevali merila stabilne bolezni. Bolniki so prešli na monoterapijo z miglustatom 100 mg trikrat dnevno. Jetni volumen (primarna spremenljivka učinkovitosti) se od izhodišča do konca zdravljenja ni spremenil. Šest bolnikov je zdravljenje z miglustatom predčasno zaključilo zaradi možnega poslabšanja bolezni, kot je bilo opredeljeno v študiji. Trinajst bolnikov je zdravljenje zaključilo zaradi neželenega dogodka. Med izhodiščem in koncem študije so opazili majhno povprečno zmanjšanje hemoglobina [-0.95 g/dl (95-odstotni IZ: -1.38 , -0.53)] in števila trombocitov [$-44.1 \times 10^9/l$ (95-odstotni IZ: -57.6 , -30.7)]. Enaindvajset bolnikov je zaključilo 24-mesečno zdravljenje z miglustatom. Med njimi je bilo 18 bolnikov ob izhodišču znotraj uveljavljenih terapevtskih ciljev za volumen jeter in vranice, koncentracije hemoglobina in števila trombocitov, 16 bolnikov pa je ostalo znotraj vseh teh terapevtskih ciljev v 24. mesecu.

Manifestacije Gaucherjeve bolezni tipa 1 na kosteh so bile ocenjene v 3 odprtih kliničnih preskušanjih pri bolnikih, zdravljenih z miglustatom 100 mg trikrat dnevno do 2 leti ($n = 72$). V združeni analizi nenadzorovanih podatkov so se vrednosti Z mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice in vratu stegenice povečale za več kot 0.1 enoto od izhodišča pri 27 (57 %) in 28 (65 %) bolnikov pri vzdolžni smeri merjenja gostote kosti. Ni bilo primerov kostne krize, avaskularne nekroze ali zloma v času zdravljenja.

Niemann-Pickova bolezen tipa C

Niemann-Pickova bolezen tipa C je zelo redka, vedno progresivna in sčasoma smrtna nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilno zmanjšano intracelično prehajanje maščob. Nevrološke manifestacije se obravnavajo kot sekundarne na nenormalno kopičenje glikosfingolipidov v nevronalnih in glialnih celicah.

Podatki, ki podpirajo varnost in učinkovitost zdravila miglustat pri Niemann-Pickovi bolezni tipa C so bili zbrani v prospektivnem odprtem kliničnem preskušanju in v retrospektivni analizi. V klinično preskušanje je bilo vključenih 29 odraslih bolnikov in mladostnikov v 12-mesečnem nadzorovanem obdobju, ki mu je sledil podaljšek zdravljenja s povprečnim skupnim trajanjem 3,9 leta in do 5,6 leta. V nenadzorovano podštudijo je bilo za celokupno povprečno obdobje 3,1 leta in do 4,4 leta vključenih 12 pediatričnih bolnikov. Med 41 bolniki, vključenimi v preskušanje, je bilo 14 bolnikov zdravljenih z zdravilom miglustat več kot 3 leta. Študija je vključevala serijo 66 primerov bolnikov, zdravljenih z zdravilom miglustat, izven kliničnega preskušanja s povprečnim trajanjem 1,5 leta. Oba niza podatkov sta vključevala pediatrične bolnike, mladostnike in odrasle bolnike, pri čemer je bil starostni razpon od 1 do 43 let. Običajni odmerek zdravila miglustat pri odraslih bolnikih je bil 200 mg trikrat dnevno, ustrezno prilagojen na površino telesa pri pediatričnih bolnikih.

Celokupni podatki kažejo, da lahko zdravljenje z zdravilom miglustat zmanjša napredovanje klinično značilnih nevroloških simptomov pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C.

Koristi zdravljenja z zdravilom miglustat pri nevroloških manifestacijah pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je treba redno preverjati, npr. vsakih 6 mesecev; za nadaljevanje terapije se je treba ponovno odločiti po vsaj 1-letnem zdravljenju z zdravilom miglustat (glejte poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre miglustata so ovrednotili pri zdravih osebah, pri majhnem številu bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ter pri odraslih, mladoletnikih in otrocih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C ali Gaucherjevo boleznijo tipa 3.

Kinetika miglustata je videti linearno odvisna od odmerka in neodvisna od časa. Pri zdravih osebah se miglustat hitro absorbira. Najvišje koncentracije v plazmi dosega približno 2 uri po odmerku. Absolutna biološka uporabnost ni bila ugotovljena. Sočasno jemanje s hrano zniža raven absorpcije ($C_{\max}$ se je znižal za 36 % in $t_{\max}$ podaljšal za 2 uri), vendar nima statistično značilnega učinka na absorpcijo miglustata (AUC se je znižala za 14 %).

Navidezni volumen porazdelitve miglustata je 83 l. Miglustat se ne veže na beljakovine v plazmi. Miglustat se pretežno izloča skozi ledvice, pri čemer znaša rekuperacija nespremenjenega zdravila v urinu 70–80 % odmerka. Navidezni peroralni očistek (CL/F) je 230 ± 39 ml/min. Povprečni razpolovni čas je 6–7 ur.

Po uporabi enega odmerka 100 mg ^{14}C -miglustata pri zdravih prostovoljcih je bilo 83 % radioaktivno označenega zdravila izločenega z urinom in 12 % z blatom. V urinu in blatu so bili ugotovljeni številni presnovki. V urinu je bilo največ presnovka miglustat glukuronida, ki je predstavljal 5 % odmerka. Končna razpolovna doba radioaktivnosti v plazmi je bila 150 h, kar kaže na prisotnost enega ali več presnovkov z zelo dolgo razpolovno dobo. Presnovek, ki to povzroča, ni bil ugotovljen, vendar se lahko kopiči in doseže koncentracije, ki presežejo koncentracije miglustata v stanju dinamičnega ravnovesja.

Farmakokinetika miglustata je podobna pri odraslih bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, v primerjavi z zdravimi osebami.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni pri pediatričnih bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 3, starih 3 do 15 let, in pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, starih 5–16 let. Odmerjanje 200 mg trikrat dnevno pri otrocih, prilagojeno na površino telesa, je povzročilo vrednosti $C_{\max}$ in AUC, ki so bile približno dvakratne od tistih, pridobljenih po odmerku 100 mg trikrat dnevno pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, kar je skladno z farmakokinetiko miglustata, linearno z odmerkom. V stanju dinamičnega ravnovesja je koncentracija miglustata v cerebrospinalni tekočini šestih bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 3 predstavljala 31,4–67,2 % koncentracije v plazmi.

Malo podatkov za bolnike s Fabryjevo boleznijo in okvaro ledvic je pokazalo, da se CL/F s slabšanjem ledvičnega delovanja zmanjšuje. Medtem ko je bilo število bolnikov z blago in zmerno okvaro ledvic zelo majhno, podatki kažejo na zmanjšanje CL/F za približno 40 % pri blago in 60 % pri zmerni okvari ledvic (glejte poglavje 4.2). Podatki za hudo okvaro ledvic so omejeni na dva bolnika, ki sta imela očistek kreatinina v območju 18–29 ml/min, in podatkov ne moremo ekstrapolirati pod to območje. Ti podatki kažejo na zmanjšanje CL/F za vsaj 70 % pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

V območju razpoložljivih podatkov ni opaziti pomembnih razmerij ali usmeritev med farmakokinetičnimi parametri miglustata in demografskimi spremenljivkami (starost, indeks telesne mase, spol ali rasa).

Na voljo ni nobenih farmakokinetičnih podatkov za bolnike z okvaro jeter ali starostnike (> 70 let).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glavni učinki, skupni vsem vrstam, so bili izguba telesne mase in driska ter, pri večjih odmerkih, poškodbe sluznice prebavil (erozije in ulceracije). Poleg tega so tu še učinki, zabeleženi pri živalih pri odmerkih, ki povzročijo ravni izpostavljenosti, ki so podobne ali malo višje kot klinične ravni izpostavljenosti: spremembe v limfoidnih organih pri vseh testiranih vrstah, spremembe vrednosti transaminaz, vakuolizacija ščitnice in trebušne slinavke, katarakte, nefropatija ter spremembe miokarda pri podganah. Te ugotovitve veljajo za sekundarne za oslabitvijo.

Dajanje miglustata samcem in samicam podgan Sprague-Dawley po sondi 2 leti v odmerkih 30, 60 in 180 mg/kg/dan je povzročilo povišano incidenco hiperplazije testikularnih intersticijskih (Leydigovih) celic in adenomov pri samcih pri vseh odmerkih. Sistemska izpostavljenost pri najmanjšem odmerku je bila pod izpostavljenostjo, ki so jo opazili pri ljudeh (na podlagi $AUC_{0-\infty}$) ob priporočenem odmerjanju, ali primerljiva z njo. Ravni brez opaženega učinka (NOEL - No Observed Effect Level) niso ugotovili, učinek ni bil odvisen od odmerka. Drugih z zdravilom povezanih povišanj incidenc tumorjev katerega koli drugega organa pri samcih ali samicah podgan ni bilo. Študije mehanizmov so pokazale mehanizem, specifičen za podgano, ki za človeka običajno ni pomemben.

Dajanje miglustata samcem in samicam miši CD1 po sondi 2 leti v odmerkih 210, 420 in 840/500 mg/kg/dan (zmanjšanje odmerka na pol leta) je povzročilo povišano incidenco vnetnih in hiperplastičnih lezij v debelem črevesu pri obeh spolih. Odmerki, ki temeljijo na mg/kg/dan in korekciji zaradi razlik pri izločanju blata, ustrezajo 8, 16 in 33/19-kratnem največjemu priporočenemu odmerku pri človeku (200 mg trikrat dnevno). Karcinomi debelega črevesa so se pojavili občasno pri vseh odmerkih, s statistično signifikantnim povečanjem pri največjem odmerku. Pomembnosti teh ugotovitev za človeka ni mogoče izključiti. Drugih z zdravilom povezanih povišanj incidenc tumorjev katerega koli organa ni bilo.

Miglustat ni pokazal nobenega potenciala za mutagene ali klastogene učinke v standardnem nizu testov genotoksičnosti.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah so pokazale degeneracijo semenskega epitelija in atrofijo. Druge študije so odkrile spremembe v parametrih spermijev (koncentracija sperme, gibljivost in morfologija), skladne z opažanim zmanjšanjem plodnosti. Ti učinki so se pojavili pri odmerkih, prilagojenih na telesno površino, podobno kot pri bolnikih, vendar so bili reverzibilni. Miglustat je zmanjšal preživetje zarodkov/plodov pri podganah in kuncih. Poročali so o podaljšani kotitvi, povečale so se izgube po implantaciji in povečala se je incidenca žilnih nepravilnosti pri kuncih. Ti učinki so lahko delno povezani s toksičnostjo pri materi.

V enoletni študiji so opazili spremembe pri dojenju pri podganjih samicah. Mehanizem tega učinka ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

magnezijev stearat

Ovoj kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

Tiskarsko črnilo

črn železov oksid (E172)
kalijev hidroksid
šelak
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot PCTFE/PVC in aluminija, ki vsebuje 12 (perforiranih, s posameznimi odmerki) ali 21 (neperforiranih) kapsul.

Velikost pakiranja po 84 trde kapsul v neperforiranih pretisnih omotih v škatli.

Velikost pakiranja po 84 x 1 trda kapsula v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki v škatli.

Velikost pakiranja po 84 trde kapsul v neperforiranih pretisnih omotih v sekundarnem pakiranju v obliki zaprte zloženke iz lepenke.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. februar 2019

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Doppel Farmaceutici S.r.l.
Via Volturno 48
Quinto dè Stampi
Rozzano (MI)
20.089
Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Miglustat Dipharma 100 mg trde kapsule

miglustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg miglustata

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Trda kapsula

84 trdih kapsul

84 x 1 trdih kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Miglustat Dipharma

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Miglustat Dipharma 100 mg trde kapsule

miglustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (pretisni omot v zloženki iz lepenke)****1. IME ZDRAVILA**

Miglustat Dipharma 100 mg trde kapsule

miglustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg miglustata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Trda kapsula

84 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1346/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Miglustat Dipharma

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA ZLOŽENKI IZ LEPENKE
--

1. IME ZDRAVILA

Miglustat Dipharma 100 mg trde kapsule

miglustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI ZAPRTA ZLOŽENKA IZ LEPENKE

1. IME ZDRAVILA

Miglustat Dipharma 100 mg trde kapsule

miglustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Miglustat Dipharma 100 mg trde kapsule miglustat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Miglustat Dipharma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Miglustat Dipharma
3. Kako jemati zdravilo Miglustat Dipharma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Miglustat Dipharma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Miglustat Dipharma in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Miglustat Dipharma vsebuje učinkovino miglustat, ki spada v skupino zdravil, ki vplivajo na presnovo. Uporablja se za zdravljenje dveh bolezni:

- **Zdravilo Miglustat Dipharma se uporablja za zdravljenje blage do zmerne Gaucherjeve bolezni tipa 1 pri odraslih.**

Pri Gaucherjevi bolezni tipa 1 se snov, imenovana glukozilceramid, ne odstranjuje iz telesa. Namesto tega se kopiči v določenih celicah imunskega sistema. To lahko povzroči povečanje jeter in vranice, spremembe v krvi in kostno bolezen.

Običajno zdravljenje Gaucherjeve bolezni tipa 1 je encimsko nadomestno zdravljenje. Zdravilo Miglustat Dipharma se jemlje le, kadar bolnik za encimsko nadomestno zdravljenje ni primeren.

- **Zdravilo Miglustat Dipharma se uporablja tudi za zdravljenje progresivnih nevroloških simptomov pri Niemann-Pickovi bolezni tipa C pri odraslih in otrocih.**

Če imate Niemann-Pickovo bolezen tipa C, se v celicah vaših možganov kopičijo maščobe kot so glikosfingolipidi. To lahko povzroči motnje nevroloških funkcij kot so počasno gibanje očesa, ravnotežje, požiranje, spomin in epileptične napade.

Zdravilo Miglustat Dipharma deluje tako, da zavira delovanje encima, ki se imenuje 'glukozilceramid sintaza', ki je odgovoren za prvi korak sinteze večine glikosfingolipidov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Miglustat Dipharma

Ne jemljite zdravila Miglustat Dipharma:

- če ste alergični na miglustat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Miglustat Dipharma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

- če imate ledvično bolezen
- če imate jetrno bolezen.

Pred zdravljenjem in med zdravljenjem z zdravilom Miglustat Dipharma bo vaš zdravnik opravil naslednje preiskave:

- pregled živcev v vaših rokah in nogah
- meritev ravni vitamina B₁₂
- spremljanje rasti, če ste otrok ali mladostnik z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C
- spremljanje števila trombocitov v krvi.

Razlog za te preiskave je, da so se pri nekaterih bolnikih med jemanjem zdravila Miglustat Dipharma pojavili omrtvičenost ali mravljinčenje v rokah in stopalih ali zmanjšanje telesne mase. Te preiskave bodo zdravniku v pomoč pri presoji, ali so ti učinki posledica vaše bolezni ali drugega obstoječega stanja ali posledica neželenih učinkov zdravila Miglustat Dipharma (za dodatne informacije glejte poglavje 4).

Če boste imeli drisko, vam bo morda zdravnik svetoval, da spremenite svojo prehrano tako, da zmanjšate vnos laktoze in ogljikovih hidratov, kot je saharoza (namizni sladkor), ali ne jemljete zdravila Miglustat Dipharma skupaj s hrano ali začasno zmanjšate svoj odmerek. V nekaterih primerih bo zdravnik lahko predpisal zdravilo proti driski, na primer loperamid. Pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, zdravljenih z zdravilom miglustatom, so poročali o primerih Crohnove bolezni (vnetna bolezen, ki prizadene črevesje). Če driska po teh ukrepih ne bo izzvenela ali če imate še druge prebavne težave, se o tem posvetujte z zdravnikom. V takem primeru se bo zdravnik morda odločil za dodatne preiskave, da bi ugotovil ali obstaja drug vzrok za vaše simptome.

Bolniki moškega spola morajo v času jemanja ter 3 mesece po prenehanju jemanja zdravila Miglustat Dipharma uporabljati zanesljive kontracepcijske metode.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom (starim manj kot 18 let) z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, saj njegov učinek na to bolezen ni znan.

Druga zdravila in zdravilo Miglustat Dipharma

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika, če jemljete zdravila, ki vsebujejo imiglucerozo, ki se včasih jemljejo skupaj z zdravilom Miglustat Dipharma. Ta zdravila lahko zmanjšajo količino zdravila Miglustat Dipharma v vašem telesu.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali nameravate zanositi, zdravila Miglustat Dipharma ne smete jemati. Več informacij lahko dobite pri zdravniku. V času jemanja zdravila Miglustat Dipharma morate uporabljati učinkovite metode preprečitve zanositve. V času jemanja zdravila Miglustat Dipharma ne smete dojit.

Moški bolniki morajo med jemanjem zdravila Miglustat Dipharma in še 3 mesece po zaključku zdravljenja uporabljati zanesljive metode kontracepcije.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Miglustat Dipharma ste lahko omotični. Če ste omotični, ne vozite in ne upravljajte z

nobenim orodjem ali stroji.

3. Kako jemati zdravilo Miglustat Dipharma

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

- **Za Gaucherjevo bolezen tipa 1:** Za odrasle je običajni odmerek ena kapsula (100 mg) trikrat dnevno (zjutraj, popoldne, zvečer). To pomeni največ tri kapsule (300 mg) dnevno.
- **Za Niemann-Pickovo bolezen tipa C:** Za odrasle in mladostnike (stare več kot 12 let) je običajni odmerek dve kapsuli (200 mg) trikrat dnevno (zjutraj, popoldan in zvečer). To pomeni največ šest kapsul zdravila dnevno (600 mg).

Za otroke, **stare manj kot 12 let**, bo zdravnik odmerek prilagodil za Niemann-Pickovo bolezen tipa C.

Če imate težave s svojimi ledvicami, lahko dobite manjši začetni odmerek. Vaš zdravnik lahko zmanjša vaš odmerek, npr. na eno kapsulo (100 mg) enkrat ali dvakrat dnevno, če imate med jemanjem zdravila Miglustat Dipharma drisko (glejte poglavje 4). Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo bo zdravljenje trajalo.

Zdravilo Miglustat Dipharma lahko jemljete s hrano ali brez nje. Kapsulo morate pogoltniti celo s kozarcem vode.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Miglustat Dipharma, kot bi smeli

Če ste vzeli več kapsul, kot vam je bilo predpisano, se takoj posvetujte z zdravnikom. V kliničnih preskušanjih so miglustat prejeli v odmerkih do 3000 mg. To je povzročilo zmanjšanje števila belih krvničk in druge neželene učinke, podobne tistim, ki so opisani v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Miglustat Dipharma

Naslednjo kapsulo vzemite ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Miglustat Dipharma

Ne prenehajte jemati zdravila Miglustat Dipharma, ne da se o tem pogovorite z zdravnikom. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejši neželeni učinki:

Pri nekaterih bolnikih so se pojavili mravljinčenje ali otrplost rok ali nog (to so opazili pogosto).

To so lahko znaki periferne nevropatije, zaradi neželenih učinkov zdravila Miglustat Dipharma, lahko pa so vzrok zanje obstoječe bolezni. Vaš zdravnik bo to ocenil z nekaj preiskavami pred in med zdravljenjem z zdravilom Miglustat Dipharma (glejte poglavje 2).

Če opazite katerega koli od teh učinkov, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Če se pri vas pojavi blag tremor, običajno tresenje rok, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Tremor pogosto izzvenii brez potrebe prekinitve zdravljenja. Lahko se zgodi, da bo moral vaš zdravnik za odpravo tremorja, zmanjšati vaš odmerek zdravila Miglustat Dipharma ali prekiniti zdravljenje z njim.

Zelo pogosti: –(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Najbolj pogosti neželeni učinki so driska, flatulenca (vetrovi), bolečine v trebuhu, izguba telesne mase in zmanjšan apetit.

Če po začetku zdravljenja z zdravilom Miglustat Dipharma **izgubite nekaj telesne mase**, to ni razlog za zaskrbljenost. Z nadaljevanjem zdravljenja bolniki običajno prenehajo izgubljati telesno maso.

Pogosti: –(pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Pogosti neželeni učinki zdravljenja vključujejo glavobol, omotičnost, parestezijo (mravljinčenje ali omrtvičenost), nenormalno koordinacijo, hipoestezijo (zmanjšana zmožnost čutenja na dotik), dispepsijo (zgago), navzeo (občutek slabosti), zaprtje in bruhanje, oteklost trebuha ali nelagodje v trebuhu in trombocitopenijo (zmanjšanje števila trombocitov). Nevrološki simptomi in trombocitopenija so lahko posledica bolezni, zaradi katere se zdravite.

Drugi možni neželeni učinki so mišični krči ali slabost, utrujenost, mrzlice in splošno slabo počutje, depresija, težave s spanjem, pozabljivost in zmanjšan libido.

Pri večini bolnikov se pojavi eden ali več teh neželenih učinkov, običajno na začetku zdravljenja ali občasno med zdravljenjem. Večina neželenih učinkov je blagih in kmalu izzvenijo. Kadar neželeni učinki povzročajo skrb ali neprijetnosti, se posvetujte s svojim zdravnikom, ki vam bo morda zmanjšal odmerek zdravila Miglustat Dipharma ali, za nadzor nad neželenimi učinki, priporočil druga zdravila.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Miglustat Dipharma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Miglustat Dipharma

- Učinkovina je miglustat. Ena trda kapsula vsebuje 100 mg miglustata.
- Pomožne snovi so: magnezijev stearat, želatina, titanov dioksid (E171), tiskarska črnilo (sestavljeno iz črnega železovega oksida (E172), propilenglikola (E1520) kalijevega hidroksida, šelaka).

Izgled zdravila Miglustat Dipharma in vsebina pakiranja

Miglustat Dipharma je bela neprozorna trda kapsula, ki ima v črni barvi na pokrovčku natisnjeno "DPH02", na ovoju pa "100". Kapsule so predstavljene v pretisnih omotih PCTFE/PVC in aluminija, v velikosti pakiranja po 84 trdih kapsul v neperforiranih pretisnih omotih v škatli ali pakiranju v obliki

zloženke iz lepenke in 84 x 1 trda kapsula v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn

Nemčija

Proizvajalec

Doppel Farmaceutici S.r.l.

Via Volturno 48

20089 Quinto dè Stampi - Rozzano (MI)

Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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