1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Miglustat Dipharma 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 100 mg Miglustat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weiße opake Kapseln (Größe 4, 14,3 ± 0,3 mm) mit der schwarzen Prägung „DPH02“ auf der Oberseite und „100“ auf dem Körper.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Miglustat Dipharma ist indiziert für die orale Behandlung der leichten bis mittelschweren Form der Gaucher-Krankheit des Typs 1 bei erwachsenen Patienten. Miglustat Dipharma darf nur zur Behandlung von Patienten verwendet werden, für die eine Enzymsubstitutionstherapie nicht infrage kommt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Miglustat Dipharma ist indiziert für die Behandlung progressiver neurologischer Manifestationen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Therapie der Gaucher-Krankheit bzw. der Niemann-Pick-Krankheit Typ C erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

Dosierung

Dosierung bei der Gaucher-Krankheit des Typs 1

Erwachsene
Die empfohlene Anfangsdosis für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit der Gaucher- Krankheit des Typs 1 ist 100 mg dreimal täglich.

Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 100 mg ein- oder zweimal täglich kann bei einigen Patienten aufgrund von Durchfall erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit von Miglustat bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-17 Jahren mit Typ-1-Gaucher-Krankheit ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dosierung bei der Niemann-Pick-Krankheit Typ C

Erwachsene
Die empfohlene Dosierung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C ist 200 mg dreimal täglich.

Kinder und Jugendliche
Die empfohlene Dosierung für die Behandlung von jugendlichen Patienten (ab einem Alter von 12 Jahren) mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C ist 200 mg dreimal täglich.

Die Dosierung bei Patienten unter 12 Jahren sollte auf Basis der Körperoberfläche, wie unten stehend aufgeführt, angepasst werden:

Körperoberfläche (m^2)	Empfohlene Dosis
> 1,25	200 mg dreimal täglich
> 0,88 - 1,25	200 mg zweimal täglich
> 0,73 - 0,88	100 mg dreimal täglich
> 0,47 - 0,73	100 mg zweimal täglich
≤ 0,47	100 mg einmal täglich

Eine vorübergehende Dosisreduktion kann bei einigen Patienten aufgrund von Durchfall erforderlich sein.
Der Nutzen der Behandlung mit Miglustat für den Patienten sollte regelmäßig bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Für Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C unter 4 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Miglustat vor.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen
Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Miglustat bei Patienten über 70 Jahren.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Pharmakokinetische Daten weisen auf eine erhöhte Plasmakonzentration von Miglustat bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen hin. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 50-70 ml/min/1,73 m^2 sollte die Therapie bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich begonnen werden, bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C mit einer Dosis von 200 mg zweimal täglich (angepasst auf die Körperoberfläche bei Patienten unter 12 Jahren).

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min/1,73 m^2 sollte die Therapie mit Miglustat Dipharma bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 mit einer Dosis von 100 mg einmal täglich begonnen werden, bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich (angepasst auf die Körperoberfläche bei Patienten unter 12 Jahren). Die Anwendung von Miglustat Dipharma bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1.73 m^2) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Miglustat wurde nicht an Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht.

Art der Anwendung

Miglustat Dipharma kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tremor

Ungefähr 37% der Patienten in klinischen Studien zur Gaucher-Krankheit des Typs 1 und 58 % der Patienten in einer klinischen Studie zur Niemann-Pick-Krankheit Typ C berichteten über Tremor während der Behandlung. Dieser Tremor wurde bei der Gaucher-Krankheit des Typs 1 als ein gesteigerter physiologischer Tremor der Hände beschrieben. Der Tremor setzte in der Regel innerhalb des ersten Monats der Behandlung ein und klang in vielen Fällen innerhalb von 1 bis 3 Monaten während der Behandlung ab. Eine Dosisreduktion kann den Tremor innerhalb weniger Tage bessern, jedoch kann in einigen Fällen die Beendigung der Behandlung erforderlich sein.

Magen-Darm-Störungen

Bei mehr als 80% der Patienten wurden gastrointestinale Störungen, hauptsächlich Durchfall, beobachtet. Diese Störungen traten entweder zu Beginn der Behandlung oder intermittierend während der Behandlung auf (siehe Abschnitt 4.8). Der Mechanismus beruht höchstwahrscheinlich auf einer Hemmung intestinaler Disaccharidasen wie Sucrase-Isomaltase im Gastrointestinaltrakt, was zu einer reduzierten Absorption der diätetischen Disaccharide führt. In der klinischen Praxis führten eine individuelle Anpassung der Ernährung (z.B. Reduktion von Saccharose, Laktose und anderen Kohlenhydraten), eine Einnahme von Miglustat zwischen den Mahlzeiten und/oder die gleichzeitige Gabe eines Antidiarrhoikums wie Loperamid zu einer Besserung der Miglustat-induzierten gastrointestinalen Störungen. Bei einigen Patienten kann eine temporäre Dosisreduktion notwendig sein. Patienten mit chronischem Durchfall oder mit persistierenden gastrointestinalen Störungen, die nicht auf diese Interventionen ansprechen, sollten entsprechend der üblichen klinischen Praxis untersucht werden. Der Einsatz von Miglustat bei Patienten mit schwerwiegenden gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich entzündlicher Darmerkrankungen, wurde nicht evaluiert.

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Morbus Crohn bei Patienten mit Niemann-Pick Typ C, die mit Miglustat behandelt wurden, gemeldet. Magen-Darm-Störungen ist eine häufige Nebenwirkung von Miglustat. Daher sollte bei Patienten mit chronischem Durchfall und/oder Bauchschmerzen, die nicht auf Interventionen ansprechen, oder bei einer klinischen Verschlechterung, die Möglichkeit eines Morbus Crohn in Betracht gezogen werden.

Auswirkungen auf die Spermatogenese

Männliche Patienten sollen während der Behandlung und für 3 Monate nach Absetzen von Miglustat Dipharma eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Miglustat Dipharma muss vor einem Zeugungsversuch abgesetzt und für die nächsten 3 Monate eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Studien an Ratten zeigten, dass Miglustat die Spermatogenese sowie die Spermienparameter beeinträchtigt und die Zeugungsfähigkeit herabsetzt (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Besondere Patientengruppen

Aufgrund der begrenzten Erfahrungen sollte Miglustat Dipharma bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nur mit Vorsicht angewendet werden. Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der Miglustat-Clearance, und die Plasmakonzentration von Miglustat ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion deutlich erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Gegenwärtig liegen nicht genügend klinische Erfahrungen mit diesen Patienten vor, um Empfehlungen bezüglich der Dosierung aussprechen zu können. Die Anwendung von Miglustat Dipharma bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance
< 30 ml/min/1,73 m^2) wird nicht empfohlen.

Gaucher-Krankheit Typ 1

Obwohl keine direkten Vergleiche mit der Enzymsubstitutionstherapie (Enzyme Replacement Therapy, ERT) bei bisher unbehandelten Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 durchgeführt wurden, gibt es keine Hinweise, dass Miglustat eine höhere Wirksamkeit oder Sicherheit gegenüber der ERT hat. Die ERT ist die Standardtherapie für Patienten, die eine Behandlung der Gaucher-Krankheit des Typs 1 benötigen (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Miglustat wurden nicht spezifisch bei Patienten mit einer schweren Form der Gaucher-Krankheit untersucht.

Eine regelmäßige Kontrolle des Vitamin-B_{12}-Spiegels wird aufgrund des häufig bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 bestehendenVitamin-B12-Mangels empfohlen.

Bei mit Miglustat behandelten Patienten wurde unabhängig von Begleiterkrankungen wie Vitamin- B_{12}-Mangel oder monoklonaler Gammopathie über Fälle von peripherer Neuropathie berichtet. Eine periphere Neuropathie scheint bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger zu sein. Alle Patienten sollten zu Beginn und während der Behandlung neurologisch untersucht werden.

Bei Patienten der Typ-1-Gaucher-Krankheit wird eine Überwachung der Thrombozytenzahl empfohlen. Eine leichte Abnahme der Blutplättchen ohne Zusammenhang mit Blutungen wurde bei von ERT auf Miglustat umgestellten Patienten mit Gaucher-Krankheit Typ 1 beobachtet.

Niemann-Pick-Krankheit Typ C

Der Nutzen der Behandlung neurologischer Manifestationen bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C mit Miglustat sollte regelmäßig, z. B. alle 6 Monate, bewertet werden; über eine Fortsetzung der Therapie sollte nach mindestens einem Jahr der Behandlung mit Miglustat entschieden werden.

Bei einigen Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C, die mit Miglustat behandelt wurden, wurde eine leichte Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet, die nicht mit Blutungen assoziiert war. Bei 40–50 % der Patienten, die in der klinischen Studie eingeschlossen waren, lagen die Thrombozytenwerte bereits vor Behandlungsbeginn unter dem unteren Normwert. Für diese Patienten wird die Kontrolle der Thrombozytenwerte empfohlen.

Verzögertes Wachstum bei Kindern und Jugendlichen

Bei einigen pädiatrischen Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C wurde über ein verzögertes Wachstum während der frühen Behandlung mit Miglustat berichtet. Bei diesen war die anfängliche verminderte Gewichtszunahme mit einer verminderten Größenzunahme verbunden oder von dieser gefolgt. Bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten sollte während der Behandlung mit Miglustat das Wachstum überwacht werden und eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich der Fortsetzung der Therapie vorgenommen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine begrenzte Anzahl von Daten legt nahe, dass die gleichzeitige Anwendung von Miglustat und Enzymsubstitutionstherapie mit Imiglucerase bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 zu einer verringerten Plasmakonzentration von Miglustat führen kann (eine Reduktion der C_{max} um ungefähr 22% und der AUC um 14% wurde in einer kleinen Parallelgruppenstudie festgestellt). Aus dieser Studie geht ebenfalls hervor, dass Miglustat keine oder nur eine begrenzte Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Imiglucerase hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Miglustat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben maternale und embryo-fetale Toxizität, einschließlich verminderter embryo-fetaler Überlebensrate gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Miglustat passiert die Plazentaschranke und darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Miglustat in die Muttermilch sezerniert wird. Daher sollte Miglustat Dipharma nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

Fertilität

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Miglustat Spermien-Parameter (Motilität und Morphologie) beeinträchtigt und damit die Fertilität (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3) reduziert

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen
Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten, die Miglustat Dipharma einnehmen, sollen während der Behandlung und für 3 Monate nach Absetzen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Miglustat Dipharma hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindel wurde als häufige Nebenwirkung berichtet. Patienten, die an Schwindelgefühl leiden, sollten sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder eine Maschine bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien während der Behandlung mit Miglustat waren Diarrhoe, Blähungen, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust und Tremor (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung in klinischen Studien mit Miglustat war periphere Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4).

In 11 klinischen Studien mit unterschiedlichen Indikationen wurden 247 Patienten mit Miglustat in Dosierungen von dreimal täglich 50-200 mg über eine durchschnittliche Dauer von 2,1 Jahren behandelt. 132 dieser Patienten hatten eine Gaucher-Krankheit des Typs 1 und 40 hatten Niemann-
Pick-Krankheit Typ C. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt und traten bei allen untersuchten Indikationen und Dosierungen mit ähnlicher Häufigkeit auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von den klinischen Studien und nach Markteinführung, die bei > 1% der Patienten auftraten, sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit (sehr häufig: ≥ 1/10, häufig ≥ 1/100, < 1/10, gelegentlich: ≥ 1/1 000, < 1/100, selten: ≥ 1/10 000, < 1/1 000, sehr selten: < 1/10 000) aufgelistet. In jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Gewichtsverlust, verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depression, Schlaflosigkeit, verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Tremor
Häufig	Periphere Neuropathie, Ataxie, Amnesie, Parästhesien, Hypästhesien, Kopfschmerzen, Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhoe, Blähungen, Bauchschmerzen
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl/Bauchbeschwerden, Obstipation, Verdauungsstörungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Erschöpfung, Schwäche, Schüttelfrost und Unwohlsein
Untersuchungen	
Häufig	Untersuchungen zur Nervenleitgeschwindigkeit anomal

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Bei etwa 55% der Patienten wurde über eine Abnahme des Körpergewichts berichtet. Der maximale Gewichtsverlust wurde nach 6 bis 12 Monaten Behandlung beobachtet.

Miglustat wurde bei Indikationen untersucht, bei denen bestimmte Ereignisse als Nebenwirkungen beschrieben wurden, wie zum Beispiel neurologische und neuropsychologische Symptome/Anzeichen, kognitive Funktionsstörungen und Thrombozytopenie, die auch auf die Grundkrankheiten zurückzuführen sein könnten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es konnten keine akuten Symptome einer Überdosierung festgestellt werden. Miglustat wurde in klinischen Studien bis zu sechs Monate lang in Dosen von bis zu 3 000 mg/Tag bei HIV positiven Patienten angewendet. Zu den beobachteten Nebenwirkungen zählten Granulozytopenie, Schwindelgefühl und Parästhesien. Leukopenie und Neutropenie wurden bei einer ähnlichen Patientengruppe beobachtet, die 800 mg/Tag oder mehr erhielt.

Handhabung

Im Falle einer Überdosierung wird eine allgemeine medizinische Versorgung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX06

Gaucher-Krankheit des Typs 1

Die Gaucher-Krankheit ist eine erbliche Stoffwechselkrankheit, die auf einer Abbaustörung von Glukosylzeramid beruht und zu einer lysosomalen Speicherung dieses Stoffes und einem breitgefächerten Krankheitsbild führt. Miglustat hemmt die Glukosylzeramidsynthase, die für den ersten Schritt in der Synthese der meisten Glykolipide verantwortlich ist. Studien *in vitro* haben gezeigt, dass die Glukosylzeramidsynthase durch Miglustat mit einer IC50 von 20-37 µM gehemmt wird. Außerdem wurde experimentell, *in vitro*, eine hemmende Wirkung auf eine nicht lysosomale Glukosylzeramidase gezeigt. Die hemmende Wirkung auf die Glukosylzeramidsynthase bildet die Grundlage für eine Substratreduktionstherapie bei der Gaucher-Krankheit.

Die Zulassungsstudie mit Miglustat wurde an Patienten durchgeführt, die sich einer ERT nicht unterziehen wollten oder konnten. Zu den Gründen zählten die Belastung durch intravenöse Infusionen und Schwierigkeiten, einen venösen Zugang zu legen. 28 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Gaucher-Krankheit des Typs 1 nahmen an dieser 12-monatigen nicht komparativen Studie teil und 22 Patienten schlossen die Studie ab. Nach 12 Monaten zeigte sich eine durchschnittliche Verringerung des Lebervolumens von 12.1% und des Milzvolumens von 19.0%. Es wurde eine durchschnittliche Zunahme der Hämoglobinkonzentration von 0.26 g/dl sowie eine durchschnittliche Zunahme der Blutplättchenzahl von 8.29 x 10^9/L beobachtet. 18 Patienten nahmen im Anschluss an die Zulassungsstudie im Rahmen einer Verlängerungsstudie weiterhin Miglustat entsprechend dem Therapieprotokoll ein. Der klinische Nutzen wurde bei 13 Patienten nach 24 und
36 Monaten beurteilt. Nach 3 Jahren kontinuierlicher Behandlung mit Miglustat betrug die durchschnittliche Verringerung der Leber- und Milzvolumina 17.5% bzw. 29.6%. Der durchschnittliche Anstieg der Blutplättchenzahl betrug 22.2 x 10^9/L, der der Hämoglobinkonzentration 0.95 g/dl.

In einer zweiten offenen, kontrollierten Studie wurden 36 Patienten, die mindestens 2 Jahre mit der Enzymsubstitutionstherapie (ERT) behandelt worden waren, in drei Behandlungsgruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt weiterhin Imiglucerase, eine weitere Gruppe erhielt zusätzlich Miglustat und eine dritte Gruppe beendete die Imiglucerase -Therapie und wurde auf Miglustat umgestellt. Diese Studie wurde über eine randomisierte Vergleichsphase von 6 Monaten durchgeführt, an die sich eine 18-monatige Verlängerungsphase anschloss, in der alle Patienten ausschließlich mit Miglustat behandelt wurden. In den ersten 6 Monaten blieben die Organvolumina von Leber und Milz sowie die Hämoglobinspiegel bei Patienten, die auf Miglustat umgestellt worden waren, unverändert. Bei einigen Patienten wurden eine Verringerung der Thrombozytenzahl und eine Zunahme der Chitotriosidase-Aktivität beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass unter Monotherapie mit Miglustat möglicherweise nicht bei allen Patienten eine gleich gute Kontrolle der Krankheitsaktivität aufrechterhalten bleibt. 29 Patienten traten in die Verlängerungsphase ein. Nach 18 und 24 Monaten unter Monotherapie mit Miglustat (20 bzw. 6 Patienten) war die Stabilisierung der Erkrankung im Vergleich zu den Untersuchungsergebnissen, die nach 6 Monaten erhoben wurden, unverändert. Bei keinem Patienten kam es nach der Umstellung auf Monotherapie mit Miglustat zu einer raschen Verschlechterung der Gaucher-Krankheit des Typs 1.

In beiden oben genannten Studien wurde eine Gesamttagesdosis von 300 mg Miglustat, verteilt auf drei Tagesgaben, verabreicht. An 18 Patienten wurde eine weitere Monotherapiestudie mit einer Gesamttagesdosis von 150 mg durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen eine geringere Wirksamkeit im Vergleich zu einer Gesamttagesdosis von 300 mg.

In einer offenen, nicht komparativen, 2-Jahres-Studie wurden 42 Patienten mit Typ-1-Gaucher- Krankheit eingeschlossen, die mindestens 3 Jahre mit der Enzymsubstitutionstherapie (ERT) behandelt wurden und die über mindestens 2 Jahre die Kriterien für einen stabilen Krankheitsverlauf erfüllten. Die Patienten wurden auf eine Monotherapie mit 100 mg Miglustat dreimal täglich umgestellt. Das Lebervolumen (primärer Endpunkt) blieb von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung unverändert. Bei 6 Patienten wurde die Behandlung mit Miglustat aufgrund potentieller Krankheitsverschlechterung, wie im Studienprotokoll definiert, vorzeitig abgebrochen. Bei 13 Patienten wurde die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Kleine mittlere Reduktionen des Hämoglobin-Wertes [-0.95 g/dl (95% CI: -1.38, -0.53)] und der Thrombozytenzahl [-44,1 x 10^9/L (95% CI: -57.6, -30.7)] wurden zwischen Behandlungsbeginn und Studienende beobachtet. 21 Patienten beendeten die Behandlung mit Miglustat nach 24 Monaten. Bei 18 dieser Patienten waren bei Studienbeginn Leber- und Milz-Volumen, Hämoglobin-Spiegel sowie Thrombozytenzahl innerhalb der etablierten therapeutischen Ziele und bei 16 Patienten verblieben sie auch nach 24 Monaten innerhalb dieser therapeutischen Zielwerte.

Knochenmanifestationen bei der Gaucher-Krankheit des Typs 1 wurden in 3 offenen klinischen Studien an Patienten, die über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren mit dreimal täglich 100 mg Miglustat behandelt wurden (n=72) untersucht. Eine gepoolte Analyse der Daten dieser nicht kontrollierten Studien zeigte bei 27 (57%) und 28 (65%) der Patienten, bei denen eine Langzeitmessung der Knochendichte durchgeführt wurde, eine Zunahme des Z-Scores für die Knochenmineralisationsdichte von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals um mehr als 0.1 Einheiten gegenüber dem Ausgangswert. Während des Behandlungszeitraumes traten keine Knochenkrisen, avaskuläre Nekrosen oder Frakturen auf.

Niemann-Pick-Krankheit Typ C

Die Niemann-Pick-Krankheit Typ C ist eine sehr seltene, zwangsläufig progredient und schließlich tödlich verlaufende neurodegenerative Erkrankung, die durch eine Beeinträchtigung des intrazellulären Lipid-Transports gekennzeichnet ist. Die neurologischen Manifestationen werden als Folge der erhöhten Anreicherung von Glykosphingolipiden in Neuronen und Gliazellen gesehen.

Unterstützende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Miglustat wurden in einer prospektiven offenen klinischen Studie und über eine retrospektive Auswertung erhoben. Die klinische Studie wurde mit 29 erwachsenen und jugendlichen Patienten über einen kontrollierten Studienzeitraum von 12 Monaten durchgeführt, gefolgt von einer Verlängerungsphase mit einer durchschnittlichen Gesamtdauer von 3,9 Jahren bis zu 5,6 Jahren. Zusätzlich waren 12 pädiatrische Patienten in einer nicht-kontrollierten Substudie über einen Zeitraum von durchschnittlich insgesamt 3,1 Jahren bis zu 4,4 Jahren eingeschlossen. 14 der 41 Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden mehr als 3 Jahre lang mit Miglustat behandelt. Die retrospektive Auswertung bezieht sich auf eine Fallserie von 66 Patienten, die außerhalb der klinischen Studie im Mittel 1,5 Jahre lang mit Miglustat behandelt wurden. Beide Datensätze beinhalteten pädiatrische, jugendliche und erwachsene Patienten im Alter von 1 bis 43 Jahren. Die übliche Miglustat-Dosis war 200 mg dreimal täglich und wurde bei pädiatrischen Patienten entsprechend der Körperoberfläche angepasst.

Insgesamt zeigen die Daten, dass die Progression klinisch relevanter neurologischer Symptome bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C durch eine Behandlung mit Miglustat aufgehalten werden kann.

Der Nutzen der Behandlung neurologischer Manifestationen bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C mit Miglustat sollte regelmäßig, z. B. alle 6 Monate, bewertet werden; über eine Fortsetzung der Therapie sollte nach mindestens einem Jahr der Behandlung mit Miglustat entschieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Miglustat wurden bei gesunden Patienten, an einer kleinen Gruppe von Patienten mit der Gaucher-Krankheit des Typs 1, Fabry-Krankheit, HIV-infizierten Patienten und an Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C oder Gaucher-Krankheit des Typs 3 ermittelt.

Die Kinetik von Miglustat scheint sich linear zur Dosis zu verhalten und ist zeitunabhängig. Bei gesunden Patienten wird Miglustat rasch resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden ungefähr 2 Stunden nach der Einnahme der Dosis erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde nicht bestimmt. Die gleichzeitige Verabreichung einer Mahlzeit senkt die Resorptionsrate (Cmax ging um 36% zurück und tmax verzögerte sich um 2 Stunden), hat jedoch keine statistisch signifikante Auswirkung auf das Ausmaß der Resorption von Miglustat (AUC-Rückgang um 14%).

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Miglustat liegt bei 83 L. Miglustat bindet nicht an Plasmaproteine. Miglustat wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden, wobei 70-80% der Substanz unverändert im Urin wiedergefunden werden. Die scheinbare orale Clearance (CL/F) liegt bei 230±39 ml/min. Die durchschnittliche Halbwertszeit liegt bei 6-7 Stunden.

Nach einmaliger Verabreichung einer Dosis von 100 mg ^{14}C-Miglustat an gesunde Probanden wurden 83% der Radioaktivität im Urin und 12% in den Fäzes wiedergefunden. Verschiedene Metaboliten wurden in Urin und Fäzes identifiziert. Miglustatglucuronid war mit 5% der Dosis Hauptmetabolit im Urin. Die terminale Halbwertszeit der Radioaktivität im Plasma war 150 h, was auf einen oder mehrere Metaboliten mit einer sehr langen Halbwertszeit hinweist. Der verantwortliche Metabolit ist nicht identifiziert worden, er könnte sich aber anreichern und Konzentrationen erreichen, die die von Miglustat unter Steady-State-Bedingungen übertreffen.

Die Pharmakokinetik von Miglustat ist im Vergleich zu gesunden Probanden bei erwachsenen Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 und Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten wurden an pädiatrischen Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 3 im Alter von 3-15 Jahren und bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C im Alter von 5-16 Jahren ermittelt. Die Dosierung bei Kindern von 200 mg dreimal täglich, angepasst nach Körperoberfläche, führte zu C_{max}- und AUC_{τ}-Werten, die ungefähr das Doppelte der Werte betrugen, die nach Gabe von 100 mg dreimal täglich bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 erreicht wurden; dies ist mit der dosislinearen Pharmakokinetik von Miglustat vereinbar. Unter Steady-State-Bedingungen betrug die Konzentration von Miglustat im Liquor bei sechs Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 3 31.4-67.2% der Konzentration im Plasma.

Aus einer begrenzten Datenmenge von Patienten, die an der Fabry-Krankheit und einer eingeschränkten Nierenfunktion litten, geht hervor, dass CL/F mit abnehmender Nierenfunktion sinkt. Obwohl die Anzahl der Patienten mit leichter oder mittlerer Nierenfunktionsstörung sehr gering war, weisen die Daten bei einer leichten und mittleren Nierenfunktionsstörung auf eine Senkung von CL/F um ca. 40% bzw. 60% hin (siehe Abschnitt 4.2). Die Daten bei einer schweren Nierenfunktionsstörung beschränken sich auf zwei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance im Bereich von 18-29 ml/min und können nicht über diesen Bereich hinaus extrapoliert werden. Diese Daten lassen eine Abnahme von CL/F um wenigstens 70% bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vermuten.

Anhand der verfügbaren Daten konnten keine signifikanten Zusammenhänge oder Tendenzen zwischen den pharmakokinetischen Parametern von Miglustat und demographischen Variablen (Alter, Körpermasseindex (BMI), Geschlecht oder Rasse) festgestellt werden.

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten über Patienten mit Leberfunktionsstörungen, über Kinder oder Jugendliche mit der Gaucher-Krankheit des Typs 1 oder über ältere Patienten (> 70 Jahre) vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die bei allen Spezies hauptsächlich aufgetretenen Begleiterscheinungen waren Gewichtsverlust und Durchfall und bei höheren Dosierungen eine Schädigung der Magen-Darm-Schleimhaut (Erosionen und Ulzerationen). Weiterhin wurden in Tierstudien bei Dosierungen, die zu Plasmaspiegeln führten, die ähnlich oder nur mäßig über den therapeutischen Plasmaspiegeln lagen, folgende

Effekte beobachtet: Veränderungen in den lymphoiden Organen bei allen untersuchten Spezies, Transaminasen-Veränderungen, Vakuolisierung der Schilddrüse und der Bauchspeicheldrüse, Katarakte, Nierenerkrankungen und Herzmuskel-Veränderungen bei Ratten. Diese Effekte wurden zum Teil als Sekundäreffekte aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes der Tiere angesehen.

Die Verabreichung von Miglustat an männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten durch orale Sondenfütterung mit Dosierungen von 30, 60 und 180 mg/kg/Tag über 2 Jahre führte zu einem Anstieg der Inzidenz von Hyperplasien testikulärer interstitieller Drüsenzellen (Leydig- Zwischenzellen) sowie zu Adenomen bei männlichen Ratten unter allen Dosierungen. Die mit der niedrigsten Dosierung erreichten Plasmakonzentrationen lagen unter oder waren vergleichbar mit den Plasmakonzentrationen, die bei der empfohlenen human-therapeutischen Dosierung (basierend auf der $AUC_{0-\infty}$) ermittelt wurden. Ein No Observed Effect Level (NOEL-Wert) wurde nicht ermittelt und der Effekt war dosisunabhängig. Es kam nicht zu einer im Zusammenhang mit der Medikation stehenden erhöhten Tumorinzidenz bei männlichen und weiblichen Ratten in irgendeinem anderen Organ. In Untersuchungen wurde ein Ratten-spezifischer Mechanismus gezeigt, der als von niedriger Relevanz für den Menschen eingestuft wird.

Die Verabreichung von Miglustat an männliche und weibliche CD1-Mäuse durch orale Sondenfütterung mit Dosierungen von 210, 420 und 840/500 mg/kg/Tag (Dosisreduktion nach einem halben Jahr) über 2 Jahre führte bei beiden Geschlechtern zu einem Anstieg der Inzidenz von entzündlichen und hyperplastischen Läsionen im Dickdarm. Die auf mg/kg/Tag bezogenen und um Unterschiede in der fäkalen Ausscheidung korrigierten Dosierungen waren 8, 16 und 33/19-fach höher als die höchste empfohlene human-therapeutische Dosierung (200 mg dreimal täglich). Bei allen Dosierungen traten gelegentlich Dickdarmkarzinome auf, mit einer statistisch signifikant höheren Inzidenz in der Gruppe mit der hohen Dosierung. Eine Relevanz dieser Befunde für den Menschen kann nicht ausgeschlossen werden. Es kam nicht zu einer im Zusammenhang mit der Medikation stehenden erhöhten Tumorinzidenz in irgendeinem anderen Organ.

In den Standard-Genotoxizitätsuntersuchungen zeigte Miglustat kein Potential für mutagene oder klastogene Effekte.

Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an Ratten zeigten eine Degeneration und Atrophie der Tubuli seminiferi. Andere Studien zeigten Veränderungen von Spermienparametern (Spermienkonzentration, Motilität und Morphologie), die mit einer beobachteten Verringerung der Fertilität in Einklang stehen. Diese Effekte traten bei an die Körperoberfläche angepassten Dosierungen, die vergleichbar mit denen bei Patienten sind, auf, zeigten aber Reversibilität.
Miglustat verringerte die Überlebensfähigkeit von Embryonen/Föten von Ratten und Kaninchen. Es wurde über eine Verlängerung des Geburtsvorgangs berichtet, nach Implantation kam es vermehrt zu Aborten und die Inzidenz von Gefäßanomalien war bei Kaninchen erhöht. Diese Effekte stehen möglicherweise teilweise im Zusammenhang mit maternaler Toxizität.

Bei weiblichen Ratten wurden in einer 1-Jahres-Studie Veränderungen der Milchbildung beobachtet. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)

Drucktinte

Eisen(II,III)-oxid (E172)
Kaliumhydroxid
Schellack
Propylenglycol (E1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PCTFE/PVC- und Aluminium-Blisterpackung enthält 12 (perforierte Einzeldosen) oder 21 (nicht perforiert) Kapseln.

Packungsgröße mit 84 Hartkapseln in nicht perforierten Blisterpackungen in einem Umkarton.
Packungsgröße mit 84x1 Hartkapseln in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen in einem Umkarton.
Packungsgröße mit 84 Hartkapseln in nicht perforierten Blisterpackungen in einer zusätzlich versiegelten Walletpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Februar 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur: http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig