

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 100 mg miglustatu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílé neprůsvitné tobolky (velikost 4; $14,3 \pm 0,3$ mm) s černě vytištěným nápisem „DPH02“ na víčku tobolky a s černě vytištěným nápisem „100“ na těle tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Miglustat Dipharma je indikován k perorální léčbě dospělých pacientů s mírnou až středně těžkou formou Gaucherovy choroby typu 1. Přípravek Miglustat Dipharma může být použit pouze k terapii pacientů, pro které není vhodná enzymatická substituční terapie (viz body 4.4 a 5.1).

Přípravek Miglustat Dipharma je indikován k léčbě progredujících neurologických projevů u dospělých a pediatrických pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie musí být vedena lékařem, který má zkušenosti s léčbou Gaucherovy choroby, respektive Niemannovy-Pickovy choroby typu C.

Dávkování

Dávkování u Gaucherovy choroby typu 1

Dospělí

Doporučená úvodní dávka pro terapii dospělých pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 je 100 mg třikrát denně.

Kvůli průjmům může být u některých pacientů nutné dočasné snížení dávky na 100 mg jednou nebo dvakrát denně.

Pediatrická populace

Účinnost miglustatu u dětí a dospívajících ve věku 0-17 let s Gaucherovou chorobou typu 1 nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Dávkování u Niemannovy-Pickovy choroby typu C

Dospělí

Doporučená dávka pro léčbu dospělých pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg třikrát

denně.

Pediatrická populace

Doporučená dávka pro léčbu dospívajících pacientů (ve věku 12 let a starší) s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg třikrát denně.

Dávkování u pacientů mladších 12 let je třeba upravit vzhledem k ploše tělesného povrchu následujícím způsobem:

Plocha tělesného povrchu (m ²)	Doporučená dávka
>1,25	200 mg třikrát denně
>0,88 – 1,25	200 mg dvakrát denně
>0,73 – 0,88	100 mg třikrát denně
>0,47 – 0,73	100 mg dvakrát denně
≤0,47	100 mg jednou denně

U některých pacientů je nutné dočasné snížení dávky kvůli průjmu.

Prospěch léčby miglustatem pro pacienta je třeba pravidelně vyhodnocovat (viz bod 4.4).

S použitím miglustatu u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C mladších 4 let jsou pouze omezené zkušenosti.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Neexistuje žádná zkušenost s použitím miglustatu u pacientů starších než 70 let.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické údaje naznačují zvýšenou systémovou expozici miglustatu u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů s upravenou clearance kreatininu 50–70 ml/min/1,73 m² musí být podávání zahájeno dávkou 100 mg dvakrát denně u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 a dávkou 200 mg dvakrát denně (upravenou vzhledem k tělesnému povrchu v případě pacientů mladších 12 let) u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.

U pacientů s upravenou clearance kreatininu 30–50 ml/min/1,73 m² musí být podávání zahájeno dávkou 100 mg jednou denně u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 a dávkou 100 mg dvakrát denně (upravenou vzhledem k tělesnému povrchu v případě pacientů mladších 12 let) u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.

Užití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m²) se nedoporučuje (viz bod 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyl miglustat hodnocen.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Miglustat Dipharma se může užívat s jídlem i bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Třes

Přibližně 37 % pacientů v klinických studiích s Gaucherovou chorobou typu 1 a 58 % pacientů v klinické studii s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C udávalo třes během léčby. Tyto třesy byly popsány jako přehnaný fyziologický třes rukou. Třes obvykle začal během prvního měsíce léčby a v mnoha případech ustoupil po 1 až 3 měsících pokračování léčby.

Snížení dávky může třes zlepšit obvykle během několika dní, ale někdy může být nezbytné přerušení léčby.

Poruchy gastrointestinálního traktu

Gastrointestinální příhody, zejména průjem, byly pozorovány u více než 80 % pacientů, ať už na začátku léčby nebo občas v průběhu léčby (viz bod 4.8). Mechanismem je nejpravděpodobněji inhibice střevních disacharidáz, jako je sacharáza-isomaltáza, v gastrointestinálním traktu, což vede ke snížené absorpci disacharidů z potravy. V klinické praxi bylo pozorováno, že miglustatem navozené gastrointestinální příhody reagují na individualizovanou úpravu diety (například na snížení příjmu sacharózy, laktózy a jiných sacharidů), na užívání miglustatu mezi jídly a/nebo na protiprůjmové léky jako je loperamid. U některých pacientů může být nutné dočasné snížení dávky. Pacienti s chronickým průjmem nebo jinými přetrvávajícími gastrointestinálními příhodami, které nereagují na tato opatření, mají být vyšetřeni podle klinické praxe. Miglustat nebyl hodnocen u pacientů s anamnézou významného gastrointestinálního onemocnění včetně zánětlivého onemocnění střev.

U pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C léčených miglustatem byly po uvedení na trh hlášeny případy Crohnovy choroby. Gastrointestinální poruchy jsou častými nežádoucími přípravku miglustatu. Proto je zvážit možnost Crohnovy choroby u pacientů s chronickým průjmem a/nebo bolestí břicha, kteří nereagují na zásahy, nebo v případě klinického zhoršení.

Vliv na spermatogenezi

Pacienti mužského pohlaví musí během terapie přípravkem Miglustat Dipharma a ještě po dobu 3 měsíců po jeho vysazení používat spolehlivé antikoncepční metody. Přípravek Miglustat Dipharma je třeba vysadit a po dobu následujících 3 měsíců před pokusem o početí používat spolehlivou antikoncepci (viz body 4.6 a 5.3). Studie u potkanů ukázaly, že miglustat nepříznivě ovlivňuje spermatogenezi a parametry spermatu a snižuje fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

Zvláštní populace

Kvůli omezeným zkušenostem musí být miglustat používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Je úzký vztah mezi renální funkcí a clearance miglustatu, přičemž expozice miglustatu je nápadně zvýšena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). V současné době neexistují u těchto pacientů dostatečné klinické zkušenosti, aby mohla být stanovena doporučení k jeho dávkování. Užití přípravku Miglustat Dipharma u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m²) se nedoporučuje.

Gaucherova choroba typu 1

Ačkoliv u dosud neléčených pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 nebylo provedeno žádné přímé srovnání s enzymatickou substituční terapií (Enzyme Replacement Therapy - ERT), neexistuje důkaz o tom, že je miglustat v účinnosti a bezpečnosti prospěšnější než ERT. ERT je standardem péče pro pacienty, kteří vyžadují terapii Gaucherovy choroby typu 1 (viz bod 5.1). Účinnost a bezpečnost miglustatu nebyla specificky hodnocena u pacientů se závažnou Gaucherovou chorobou.

Vzhledem k vysoké prevalenci nedostatku vitamínu B₁₂ u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 se doporučují pravidelné kontroly hladiny vitamínu B₁₂.

U pacientů léčených miglustatem byly hlášeny případy periferní neuropatie s nebo bez souběžných stavů, jako jsou nedostatek vitamínu B₁₂ a monoklonální gamapatie. Periferní neuropatie se zdá být častější u pacientů s

Gaucherovou chorobou typu 1 ve srovnání s celkovou populací. Všichni pacienti musí podstoupit neurologické vyšetření před zahájením léčby a dále opakovaně v průběhu léčby.

U pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 se doporučuje sledování počtu krevních destiček.

U pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, kteří přešli z ERT na miglustat, bylo pozorováno mírné snížení počtu krevních destiček bez spojitosti s krvácením.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Přínos léčby miglustatem u neurologických projevů u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C se má pravidelně vyhodnocovat, například každých 6 měsíců; pokračování léčby se má přehodnotit po uplynutí alespoň jednoho roku léčby miglustatem.

U některých pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C léčených miglustatem byla pozorována mírná snížení počtu krevních destiček bez spojitosti s krvácením. Z pacientů zahrnutých do klinické studie mělo 40 až 50 % počty krevních destiček pod spodní mezi normálu výchozích hodnot. U těchto pacientů se doporučuje sledování počtu krevních destiček.

Zpomalený růst u pediatrické populace

U některých pediatrických pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C byl v časně fázi léčby miglustatem hlášen zpomalený růst, kde počáteční snížený přírůstek tělesné hmotnosti může být doprovázen nebo následován sníženým přírůstkem tělesné výšky. V průběhu léčby miglustatem se má u pediatrických pacientů a dospívajících monitorovat růst; rovnováha mezi prospěchem a rizikem se má přehodnotit individuálně u jednotlivých pacientů a má se zvážit další pokračování léčby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Omezené údaje naznačují, že současné podávání miglustatu a enzymatické substituce imiglucerázou u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 může mít za následek sníženou expozici miglustatu (v malé studii paralelních skupin bylo pozorováno snížení C_{max} přibližně o 22 % a AUC o 14 %). Tato studie také naznačuje, že miglustat nemá žádný nebo má pouze omezený vliv na farmakokinetiku imiglucerázy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dostatečné údaje o podávání miglustatu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly maternální a embryofetální toxicitu včetně sníženého embryofetálního přežití (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Miglustat prostupuje placentou a nesmí být užíván v těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je miglustat vylučován do mateřského mléka. Přípravek Miglustat Dipharma nesmí být užíván v období kojení.

Fertilita

Studie na potkanech prokázaly, že miglustat nepříznivě ovlivňuje parametry spermatu (motilita a morfologie), čímž snižuje fertilitu (viz body 4.4 a 5.3).

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy v reprodukčním věku musí používat účinnou antikoncepci. Pacienti mužského pohlaví musí během léčby přípravkem Miglustat Dipharma a ještě po dobu 3 měsíců po jejím ukončení používat spolehlivé metody antikoncepce (viz body 4.4 a 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Miglustat Dipharma má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jako častý nežádoucí účinek byla hlášena závrať, a pacienti trpící závratí nesmí řídit vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly hlášeny v klinických studiích s miglustatem, byly průjem, flatulence, bolest břicha, úbytek tělesné hmotnosti a třes (viz bod 4.4). Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem hlášeným při léčbě miglustatem v klinických studiích byla periferní neuropatie (viz bod 4.4).

V 11 klinických studiích bylo miglustatem léčeno 247 pacientů pro různé indikace v dávkách 50–200 mg třikrát denně, v průměru po dobu 2,1 roku. Z těchto pacientů mělo 132 pacientů Gaucherovu chorobu typu 1 a 40 pacientů Niemannovu-Pickovu chorobu typu C. Nežádoucí účinky byly obecně mírné až středně závažné a vyskytovaly se s podobnou frekvencí u všech indikací a testovaných dávek.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií a ze spontánních hlášení vyskytující se u >1 % pacientů jsou uvedeny v tabulce podle třídy orgánových systémů a četnosti (velmi časté: $\geq 1/10$, časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$, vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$, velmi vzácné: $< 1/10\,000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	
Časté	trombocytopenie
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>	
Velmi časté	úbytek tělesné hmotnosti, snížená chuť k jídlu
<u>Psychiatrické poruchy</u>	
Časté	deprese, insomnie, pokles libida
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Velmi časté	třes
Časté	periferní neuropatie, ataxie, amnézie, parestezie, hypoestezie, bolest hlavy, závrať
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	
Velmi časté	průjem, flatulence, bolest břicha
Časté	nauzea, zvracení, břišní distenze/diskomfort, zácpa, dyspepsie
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>	
Časté	svalové křeče, svalová slabost
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>	
Časté	únava, astenie, zimnice a malátnost
<u>Vyšetření</u>	
Časté	abnormální výsledky vyšetření vedení nervem

Popis vybraných nežádoucích účinků

Úbytek tělesné hmotnosti byl hlášen u 55 % pacientů. Nejvyšší prevalence byla pozorována mezi 6. a 12. měsícem.

Miglustat byl studován v indikacích, u kterých některé příhody hlášené jako nežádoucí účinky, jako jsou neurologické a neuropsychologické symptomy/známky, kognitivní dysfunkce a trombocytopenie, mohly být též následkem základních stavů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Příznaky

Akutní příznaky předávkování nebyly zjištěny. Miglustat byl v klinických studiích u HIV pozitivních pacientů podáván v dávkách do 3 000 mg/den po dobu až šesti měsíců. Pozorované nežádoucí účinky zahrnovaly granulocytopenii, závrať a parestzie. U podobné skupiny pacientů, kteří dostávali 800 mg/den nebo vyšší dávku, byly pozorovány rovněž leukopenie a neutropenie.

Opatření

V případě předávkování se doporučuje obecná lékařská péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX06

Gaucherova choroba typu 1

Gaucherova choroba je vrozená metabolická porucha způsobená selháním degradace glukosylceramidu, mající za následek lysozomální strádání glukosylceramidu a z toho plynoucí širokou patologií. Miglustat je inhibítor glukosylceramidsyntázy, enzymu odpovědného za první krok v syntéze většiny glykolipidů. Glukosylceramidsyntáza je *in vitro* inhibována miglustatem s IC_{50} 20-37 μ M. Navíc bylo inhibiční působení nelysozomální glykosylceramidázy prokázáno experimentálně *in vitro*. Toto inhibiční působení na glukosylceramidsyntázu je základním principem léčby Gaucherovy choroby zaměřené na redukci substrátu.

Pivotní studie s miglustatem byla provedena u pacientů, kteří nemohli nebo nechtěli přijmout léčbu ERT. Důvody pro nepřijetí ERT zahrnovaly zátěž intravenózních infuzí a problémy s žilním přístupem. Do této 12měsíční nesrovnávací studie bylo zařazeno 28 pacientů s mírnou až středně těžkou Gaucherovou chorobou typu 1, z nichž 22 pacientů studii dokončilo. Ve 12. měsíci činilo průměrné zmenšení objemu jater 12,1 % a průměrné zmenšení objemu sleziny 19,0 %. Bylo zaznamenáno zvýšení koncentrace hemoglobinu v průměru o 0,26 g/dl a zvýšení počtu krevních destiček v průměru o $8,29 \times 10^9/l$. Osmnáct pacientů potom pokračovalo v léčbě miglustatem podle dobrovolného, rozšířeného protokolu. Klinický přínos byl hodnocen u 13 pacientů ve 24. a 36. měsíci. Po třech letech kontinuální léčby miglustatem bylo průměrné zmenšení objemu jater 17,5 % a sleziny 29,6 %. Průměrné zvýšení počtu krevních destiček dosáhlo $22,2 \times 10^9/l$ a průměrné zvýšení koncentrace hemoglobinu dosáhlo 0,95 g/dl.

Ve druhé otevřené kontrolované studii bylo 36 pacientů, kteří byli minimálně 2 roky léčeni ERT,

randomizováno do tří terapeutických skupin: pokračování s imiglucerázou, imigluceráza v kombinaci s miglustatem, nebo převedení na miglustat. Tato studie byla prováděna po dobu 6měsíčního randomizovaného porovnávání s následným 18měsíčním prodloužením, při kterém všichni pacienti dostávali miglustat jako monoterapii. Během prvních 6 měsíců byly objemy jater a sleziny a hladiny hemoglobinu u pacientů, kteří byli převedeni na miglustat, nezměněny. U některých pacientů nicméně došlo ke snížení počtu krevních destiček a zvýšení aktivity chitotriosidázy, což naznačuje, že monoterapie miglustatem nemusí udržet stejnou kontrolu nad aktivitou onemocnění u všech pacientů. V prodloužené terapii nadále pokračovalo 29 pacientů. Ve srovnání s hodnotami naměřenými po 6 měsících zůstalo potlačení choroby po 18 a 24 měsících monoterapie miglustatem beze změny (u 20, resp. 6 pacientů). Po přechodu na monoterapii miglustatem nedošlo u žádného pacienta k náhlému zhoršení Gaucherovy choroby typu 1.

Ve dvou výše zmíněných studiích byla použita celková denní dávka 300 mg miglustatu podaná ve třech rozdělených dávkách. Další studie s monoterapií byla provedena u 18 pacientů s celkovou denní dávkou 150 mg, a výsledky naznačují sníženou účinnost ve srovnání s celkovou denní dávkou 300 mg.

Otevřená, nekomparativní dvouletá studie zahrnula 42 pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, kteří byli léčeni nejméně 3 roky ERT a kteří splňovali kritéria stabilní nemoci po dobu nejméně 2 let. Pacienti byli převedeni na monoterapii miglustatem v dávce 100 mg třikrát denně. Výchozí hodnoty objemu jater (primární proměnná účinnosti) se do konce léčby nezměnily. Šest pacientů léčbu miglustatem předčasně ukončilo kvůli potenciálnímu zhoršení choroby, jak bylo ve studii definováno. Třináct pacientů ukončilo léčbu kvůli nežádoucí příhodě. Mezi začátkem a koncem studie byl pozorován malý průměrný pokles hemoglobinu [$-0,95$ g/dl (95% interval spolehlivosti: $-1,38$; $-0,53$)] a počtu krevních destiček [$-44,1 \times 10^9/L$ (95% interval spolehlivosti: $-57,6$; $-30,7$)]. Dvacet čtyři měsíců léčby miglustatem dokončilo 21 pacientů. Z nich se 18 pacientů na začátku nacházelo ve stanovených terapeutických cílech pro objem jater a sleziny, hladiny hemoglobinu a počet krevních destiček, a 16 pacientů zůstalo v mezích všech těchto terapeutických cílů za 24 měsíců.

Kostní projevy Gaucherovy choroby typu 1 byly hodnoceny ve 3 otevřených klinických studiích u pacientů léčených miglustatem 100 mg třikrát denně až po dobu 2 let ($n = 72$). Ve společné analýze nekontrolovaných dat se hodnoty Z-skóre kostní denzity v lumbální páteři a v krčku femuru zvýšily o více než 0,1 jednotky oproti výchozí hodnotě u 27 (57 %), respektive 28 (65 %) pacientů, u kterých byla provedena longitudinální měření kostní denzity. Během léčebného období se nevyskytly žádné případy bolesti kostí (kostní krize), avaskulární nekrózy nebo zlomeniny.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Niemannova-Pickova choroba typu C je velice vzácnou, invariabilně progredující a případně fatální neurodegenerativní poruchou charakterizovanou poruchou pohybu lipidů uvnitř buňky. Neurologické projevy se uvažují jako sekundární po abnormální akumulaci glykosfingolipidů v neuronových a gliových buňkách.

Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost miglustatu při Niemannově-Pickově chorobě typu C pocházejí z prospektivní otevřené klinické studie a retrospektivního rozboru. Tato klinická studie zahrnovala 29 dospělých a juvenilních pacientů v rámci 12měsíčního kontrolovaného období s následnou prodlouženou léčbou na průměrnou celkovou dobu 3,9 let až 5,6 let. Navíc bylo zařazeno 12 pediatrických pacientů do nekontrolované podstudie trvající v průměru celkem 3,1 let a až 4,4 let.

Z těchto celkem 41 pacientů zařazených do studie bylo 14 pacientů léčeno miglustatem po dobu delší než 3 roky. Analýza zahrnovala případy 66 pacientů léčených miglustatem mimo tuto klinickou studii po průměrnou dobu trvání 1,5 roku. Oba soubory dat zahrnovaly pediatrické, dospívající a dospělé pacienty v rozmezí věku od 1 roku do 43 let. Obvyklá dávka miglustatu u dospělých pacientů byla 200 mg třikrát denně a u pediatrických pacientů byla upravována podle tělesného povrchu.

Celkově tyto údaje ukazují, že léčba miglustatem může snižovat progresi klinicky relevantních neurologických symptomů u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.

Přínos léčby miglustatem týkající se neurologických projevů u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou

typu C se má pravidelně hodnotit, například každých 6 měsíců; pokračování terapie se má přehodnotit po uplynutí alespoň 1 roku léčby miglustatem (viz bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry miglustatu byly hodnoceny u zdravých osob, na malém počtu pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, Fabryho chorobou, u pacientů infikovaných virem HIV, a u dospělých, dospívajících a dětí s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C nebo s Gaucherovou chorobou typu 3.

Zdá se, že kinetika miglustatu je lineárně závislá na dávce a nezávislá na čase. Miglustat je u zdravých osob rychle absorbován. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo přibližně za 2 hodiny po podání. Absolutní biologická dostupnost nebyla stanovena. Souběžné podání potravy snižuje rychlost absorpce ($C_{\max}$ bylo sníženo o 36 % a $t_{\max}$ byl prodloužen o 2 hodiny), ale nemá statisticky významný účinek na rozsah absorpce miglustatu (AUC sníženo o 14 %).

Zdánlivý distribuční objem miglustatu činí 83 l. Miglustat se neváže na plazmatické bílkoviny. Miglustat je eliminován hlavně renální exkrecí a množství nezměněného léku vyloučeného močí je 70-80 % podané dávky. Zdánlivá clearance po perorálním podání (CL/F) činí 230 ± 39 ml/min. Průměrný biologický poločas je 6–7 hodin.

Po podání jednotlivé dávky 100 mg miglustatu značeného radionuklidem ^{14}C zdravým dobrovolníkům bylo 83 % radioaktivity nalezeno v moči a 12 % ve stolici. V moči a stolici bylo zjištěno několik metabolitů. Nejčastějším metabolitem v moči byl glukuronid miglustatu, který představoval 5 % podané dávky. Terminální poločas radioaktivity v krevní plazmě byl 150 h, což ukazovalo na přítomnost jednoho či více metabolitů s velmi dlouhým biologickým poločasem. Metabolit, který k tomu přispíval, nebyl identifikován, avšak může se hromadit a dosahovat koncentrací převyšujících koncentrace miglustatu v ustáleném stavu.

Farmakokinetika miglustatu u dospělých pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 a pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je podobná jako u zdravých osob.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje byly získány u pediatrických pacientů s Gaucherovou chorobou typu 3 ve věku 3 až 15 let a u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C ve věku 5 až 16 let. Dávkování u dětí 200 mg třikrát denně upravené vzhledem k tělesnému povrchu vedlo k hodnotám $C_{\max}$ a AUC_{τ} , které byly zhruba dvojnásobkem hodnot dosažených po dávkování 100 mg třikrát denně u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, konzistentně s dávkově lineární farmakokinetikou miglustatu. U 6 pacientů s Gaucherovou chorobou typu 3 byla koncentrace miglustatu v mozkomíšním moku v ustáleném stavu 31,4-67,2 % koncentrace zjištěné v krevní plazmě.

Omezené údaje u pacientů s Fabryho chorobou a poruchou funkce ledvin ukázaly, že CL/F se snižuje se sníženou funkcí ledvin. Ačkoliv počty jedinců s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin byly velmi malé, údaje svědčí pro snížení CL/F přibližně o 40 % u lehké a o 60 % u středně těžké poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2). Údaje pro těžkou poruchu funkce ledvin jsou omezeny na dva pacienty s clearance kreatininu v rozmezí 18 – 29 ml/min a nemohou být extrapolovány na nižší hodnoty. Tyto údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin svědčí pro snížení CL/F nejméně o 70 %.

Mimo rozmezí údajů, které jsou k dispozici, nebyly zaznamenány žádné významné vztahy nebo trendy mezi farmakokinetickými parametry miglustatu a demografickými proměnnými (věk, index tělesné hmotnosti (BMI), pohlaví nebo rasa).

K dispozici nejsou žádné farmakokinetické údaje u pacientů s poruchou funkce jater nebo u starších pacientů (> 70 let).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejdůležitější účinky společné pro všechny druhy byly úbytek tělesné hmotnosti a průjem, a při vyšších dávkách poškození gastrointestinální sliznice (eroze a ulcerace). Další účinky pozorované u zvířat při dávkách vedoucích k expozici podobným nebo mírně vyšším dávkám než při expozici v klinické praxi, byly: změny lymfatických orgánů u všech testovaných druhů, změny aminotransferáz, vakuolizace štítné žlázy a pankreatu, katarakta, nefropatie a změny myokardu u potkanů. Tyto nálezy byly považovány za sekundární při oslabení organismu.

Podávání miglustatu samcům a samicím potkanů Sprague-Dawley žaludeční sondou po dobu 2 let v dávkách 30, 60 a 180 mg/kg/den mělo za následek zvýšený výskyt hyperplazie testikulárních intersticiálních buněk (Leydigovy buňky) a adenomů u samců potkanů u všech podávaných dávek.

Systémová expozice po nejnižší dávce byla nižší nebo srovnatelná s expozicí pozorovanou u lidí (na základě $AUC_{0-\infty}$) při dávce doporučené u lidí. Dávka nevyvolávající žádný účinek (NOEL; *No Observed Effect Level*) nebyla zjištěna a účinek nebyl závislý na dávce. U samců nebo samic potkanů nebyl pozorován nárůst výskytu nádorů v souvislosti s lékem v žádném jiném orgánu. Mechanistické studie ukázaly na mechanismus specifický pro potkany, jehož relevance pro člověka je považována za nízkou.

Podávání miglustatu samcům a samicím myši CD1 žaludeční sondou po dobu 2 let v dávkách 210, 420 a 840/500 mg/kg/den (snížení dávky po půl roce) mělo za následek zvýšený výskyt zánětlivých a hyperplastických lézí v tlustém střevě u obou pohlaví. Na základě dávkování v mg/kg/den upraveného podle rozdílů ve vylučování stolici odpovídaly dávky 8, 16 a 33/19 násobku nejvyšší doporučené dávky u lidí (200 mg třikrát denně). Příležitostně se vyskytly karcinomy tlustého střeva u všech dávek, se statisticky významným nárůstem výskytu ve skupině nejvyšší dávky. Relevanci těchto nálezů pro lidi nelze vyloučit. V souvislosti s lékem nebylo zjištěno žádné zvýšení výskytu nádorů v žádném jiném orgánu.

Miglustat nevykázal žádný potenciál pro mutagenní nebo klastogenní účinky ve standardní baterii testů genotoxicity.

Studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů poukázaly na degeneraci a atrofii semenných kanálků. Jiné studie odhalily změny parametrů spermatu (koncentrace spermií, jejich pohyblivost a struktura) v souladu s pozorovaným snížením fertility. Tyto účinky se objevily při dávkách upravených podle tělesného povrchu, které byly podobné jako u pacientů, avšak vykazovaly reverzibilitu. Miglustat snížil přežívání embryí a plodů u potkanů a králíků. Zaznamenaný byl prodloužený porod, byly zvýšeny postimplantační ztráty a u králíků se objevil zvýšený výskyt cévních anomálií. Tyto účinky mohou zčásti souviset s toxicitou pro matku.

V jednorocní studii byly pozorovány změny laktace u samic potkanů. Mechanismus tohoto účinku není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

magnesium-stearát

Tobolka

želatina

oxid titaničitý (E 171).

Potiskový inkoust

černý oxid železitý (E 172)

hydroxid draselný

šelak

propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PCTFE/PVC blistr a Al blistr obsahující 12 tobolek (perforovaný jednodávkový blistr) nebo 21 tobolek (neperforovaný blistr).

Velikost balení 84 tvrdých tobolek v neperforovaném blistru v krabičce.

Velikost balení 84x1 tvrdých tobolek v perforovaném jednodávkovém blistru v krabičce.

Velikost balení 84 tvrdých tobolek v neperforovaném blistru v papírovém pouzdru (sekundární obal).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1346/001

EU/1/18/1346/002

EU/1/18/1346/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. února 2019

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé tobolky

miglustat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg miglustatu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka.

84 tvrdých tobolek

84x1 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Miglustat Dipharma

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé tobolky
miglustat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (blister v papírovém pouzdru)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé tobolky

miglustat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg miglustatu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdé tobolky

84 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1346/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Miglustat Dipharma

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PAPÍROVÉM POUZDRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé tobolky

miglustat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR V PAPIROVÉM POUZDRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé tobolky

miglustat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé tobolky miglustat

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Miglustat Dipharma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Miglustat Dipharma užívat
3. Jak se přípravek Miglustat Dipharma užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Miglustat Dipharma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Miglustat Dipharma a k čemu se používá

Přípravek Miglustat Dipharma obsahuje léčivou látku miglustat, která patří do skupiny léků, které ovlivňují metabolismus. Používá se k léčbě dvou onemocnění:

- **Miglustat Dipharma se používá k léčbě mírné až středně těžké Gaucherovy choroby typu 1 u dospělých.**

Při Gaucherově chorobě typu 1 se z těla neodstraňuje látka nazývaná glukosylceramid. Začíná se ukládat v určitých buňkách imunitního systému organismu. To může mít za následek zvětšení jater a sleziny, krevní změny a onemocnění kostí.

Obvyklý způsob léčby Gaucherovy choroby typu 1 je enzymatická substituční terapie. Přípravek Miglustat Dipharma se používá pouze tehdy, když léčba enzymatickou substituční terapií není pro pacienta vhodná.

- **Miglustat Dipharma se též používá k léčbě progresivních neurologických příznaků při Niemannově-Pickově chorobě typu C u dospělých a u dětí.**

Pokud máte Niemannovu-Pickovu chorobu typu C, v buňkách mozku se ukládají tuky jako jsou glykosfingolipidy. To může vést k poruchám nervových (neurologických) funkcí, jako jsou pomalé pohyby očí, rovnováha, polykání, k poruchám paměti a k záchvatům.

Miglustat Dipharma způsobuje inhibici enzymu zvaného glukosylceramidsyntáza, který je odpovědný za první krok při syntéze většiny glykosfingolipidů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Miglustat Dipharma užívat

Neužívejte přípravek Miglustat Dipharma

- jestliže jste alergický(á) na miglustat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Miglustat Dipharma se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže trpíte onemocněním ledvin,
- jestliže trpíte onemocněním jater.

Před léčbou a během léčby přípravkem Miglustat Dipharma lékař provede následující vyšetření:

- vyšetření nervů na horních a dolních končetinách
- měření hladiny vitamínu B₁₂.
- sledování růstu, pokud jste dítě nebo dospívající s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C
- sledování počtu krevních destiček

Důvodem těchto vyšetření je, že někteří pacienti měli při užívání přípravku Miglustat Dipharma brnění nebo necitlivost rukou a nohou nebo pokles tělesné hmotnosti. Vyšetření pomohou lékaři rozhodnout, zda jsou tyto projevy způsobeny Vaší chorobou nebo jinými přítomnými stavy, nebo zda jsou projevem nežádoucích účinků přípravku Miglustat Dipharma (další informace naleznete v bodě 4).

Jestliže máte průjem, lékař Vás může požádat, abyste změnil(a) stravu za účelem snížení příjmu laktózy a cukrů, jako je sacharóza (třtinový cukr), nebo abyste neužíval(a) přípravek Miglustat Dipharma spolu s jídlem, nebo Vám může dočasně snížit dávku. V některých případech může lékař předepsat léky proti průjmu, jako je loperamid. U pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C léčených přípravkem Miglustat byly hlášeny případy Crohnovy choroby (zánětlivé onemocnění postihující střeva. Jestliže průjem nereaguje na tato opatření, nebo jestliže máte jiné břišní potíže, obraťte se na svého lékaře. V takovém případě může lékař rozhodnout o provedení dalších vyšetření, aby zjistil, zda Vaše příznaky nemají jinou příčinu.

Muži musí během léčby přípravkem Miglustat Dipharma a ještě 3 měsíce po ukončení léčby používat spolehlivou metodu antikoncepční ochrany.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento lék dětem a dospívajícím (do 18 let) s Gaucherovou chorobou typu 1, protože není známo, zda je u tohoto onemocnění účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Miglustat Dipharma

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Sdělte svému lékaři, zda užíváte léky obsahující imiglucerázu, které se někdy užívají současně s přípravkem Miglustat Dipharma. Mohou snižovat množství přípravku Miglustat Dipharma ve Vašem těle.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, nesmíte užívat přípravek Miglustat Dipharma. Lékař Vám může poskytnout více informací. Během užívání přípravku Miglustat Dipharma musíte používat účinnou antikoncepční metodu. Během užívání přípravku Miglustat Dipharma nesmíte kojít.

Muži musí během léčby přípravkem Miglustat Dipharma a ještě po dobu 3 měsíců po skončení léčby používat spolehlivou metodu antikoncepční ochrany.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Miglustat Dipharma může způsobit závratě. Pokud máte závratě, neřid'te vozidlo ani neobsluhujte žádné stroje.

3. Jak se přípravek Miglustat Dipharma užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- **Při Gaucherově chorobě typu 1:** Pro dospělé je obvyklá dávka jedna tobolka (100 mg) třikrát denně (ráno, odpoledne a večer). To znamená, že maximální denní dávka jsou tři tobolky (300 mg).
- **Při Niemannově-Pickově chorobě typu C:** Pro dospělé a dospívající (starší než 12 let) je obvyklá dávka dvě tobolky (200 mg) třikrát denně (ráno, odpoledne a večer). To znamená, že maximální denní dávka je šest tobolek (600 mg).

U dětí **mladších 12 let** lékař upraví dávku pro léčbu Niemannovy-Pickovy choroby typu C.

Máte-li problém s ledvinami, můžete dostávat nižší zahajovací dávku. Lékař může snížit dávku, například na jednu tobolku (100 mg) jednou nebo dvakrát denně, pokud při užívání přípravku Miglustat Dipharma trpíte průjmem (viz bod 4). Lékař Vám sdělí, jak dlouho potrvá Vaše léčba.

Přípravek Miglustat Dipharma se může užívat nezávisle na jídle. Tobolka se musí spolknout vcelku a zapít sklenicí vody.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Miglustat Dipharma, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tobolek, než Vám řekl lékař, poraďte se ihned se svým lékařem.

Miglustat byl v klinických studiích podáván v dávkách až 3 000 mg. To způsobilo pokles počtu bílých krvinek a další nežádoucí účinky podobné těm, které jsou popsány v bodě 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Miglustat Dipharma

Další tobolku si vezměte v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Miglustat Dipharma

Neukončujte užívání přípravku Miglustat Dipharma bez pokynu svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky:

Někteří pacienti měli mravenčení nebo pocit necitlivosti rukou a nohou (pozorováno často). To by mohly být známky periferní neuropatie kvůli nežádoucím účinkům způsobeným přípravkem Miglustat Dipharma, nebo se může jednat o následek přítomných stavů. Pro vyhodnocení těchto stavů lékař provede některé testy před zahájením léčby a během léčby přípravkem Miglustat Dipharma (viz bod 2).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto účinků, oznamte to, prosím, co nejdříve svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne mírný třes, obvykle třes rukou, oznamte to svému lékaři co nejdříve. Třes často zmizí i bez nutnosti přerušení léčby. Někdy může lékař k zastavení třesu požadovat snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Miglustat Dipharma.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

Nejčastější nežádoucími účinky jsou průjem, nadýmání (větry), bolest břicha (žaludku), úbytek tělesné hmotnosti a snížení chuti k jídlu.

Neobávejte se, **pokud zaznamenáte** na počátku léčby přípravkem Miglustat Dipharma **úbytek tělesné hmotnosti**. Úbytek tělesné hmotnosti obvykle ustane při pokračování v léčbě.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

Časté nežádoucí účinky léčby zahrnují bolest hlavy, závratě, parestezii (mravenčení nebo necitlivost), abnormální koordinaci, hypestézii (sníženou citlivost na dotek), dyspepsii (pálení žáhy), pocit na zvracení, zácpu a zvracení, otok či obtíže v oblasti břicha (žaludku) a trombocytopenii (snížený počet krevních destiček). Nervové příznaky a trombocytopenie mohou být důsledkem základního onemocnění.

Další možné nežádoucí účinky jsou svalové křeče nebo slabost, únava, zimnice a malátnost, deprese, problémy se spánkem, zapomnětlivost a snížené libido.

Většina pacientů zaznamená jeden nebo více těchto nežádoucích účinků obvykle na počátku léčby nebo občas během léčby. Většina případů má mírný průběh a celkem rychle odezní. Pokud kterýkoliv z těchto nežádoucích účinků způsobí problémy, poraďte se se svým lékařem. Může Vám snížit dávku přípravku Miglustat Dipharma nebo doporučit jiné léky k potlačení nežádoucích účinků.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Miglustat Dipharma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Miglustat Dipharma obsahuje

- Léčivou látkou je miglustat. Jedna tvrdá tobolek obsahuje 100 mg miglustatu.
- Pomocnými látkami jsou magnesium-stearát, želatina, oxid titaničitý (E 171), potiskový inkoust (obsahující černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný, šelak).

Jak přípravek Miglustat Dipharma vypadá a co obsahuje toto balení

Miglustat Dipharma jsou bílé neprůsvitné tvrdé tobolek s černě vytištěným nápisem „DPH02“ na víčku tobolek a s černě vytištěným nápisem „100“ na těle tobolek. Tobolky jsou dodávány v blistrech z PCTFE/PVC a z hliníku, ve velikosti balení 84 tvrdých tobolek v neperforovaném blistru v krabičce nebo v papírovém pouzdru, a 84x1 tvrdých tobolek v perforovaném jednodávkovém blistru v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Německo

Výrobce:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.