

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrdé tobolky.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje miglustatum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrdé želatinové tobolky velikosti 4 a délce přibližně 14 mm s bílým neprůhledným víčkem i tělem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Miglustat Gen.Orph je indikován k perorální léčbě dospělých pacientů s lehkou až středně těžkou formou Gaucherovy choroby typu 1. Přípravek Miglustat Gen.Orph lze použít pouze k léčbě pacientů, pro které není vhodná enzymatická substituční terapie (viz bod 4.4 a 5.1).

Přípravek Miglustat Gen.Orph 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

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

Dávkování

Dávkování u Gaucherovy choroby typu 1

Dospělí

Doporučená úvodní dávka k léčbě 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 dostupné žádné údaje.

Dávkování u Niemannovy-Pickovy choroby typu C

Dospělí

Doporučená dávka k léčbě dospělých pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg třikrát denně.

Pediatrická populace

Doporučená dávka k léčbě dospívajících (od 12 let) s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg třikrát denně.

Dávkování u pacientů mladších 12 let je třeba upravit na základě plochy povrchu těla následujícím způsobem:

Tabulka 1 - Pediatrická populace

Plocha povrchu těla (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 vzhledem k 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

K dispozici nejsou žádné zkušenosti s použitím miglustatu pacientů starších 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 ploše tělesného 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 jednou 100 mg jednou denně u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 a dávkou 100 mg dvakrát denně (upravenou vzhledem k ploše tělesného povrchu v případě pacientů mladších 12 let) u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C. Použití 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

Miglustat 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. Tento třes byly u typu 1 Gaucherovy choroby popsán jako zvýrazněný fyziologický třes rukou. Třes obvykle začal během prvního měsíce léčby a v mnoha případech odezněl po 1 až 3 měsících pokračování léčby. Snížení dávky může třes zlepšit obvykle během několika dní, ale někdy může být nezbytné přerušit léčbu.

Poruchy gastrointestinálního traktu

Gastrointestinální příhody, zejména průjem, byly pozorovány u více než 80 % pacientů, ať už na začátku léčby nebo intermitentně 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 přípravky k léčbě průjmu, jako loperamid. U některých pacientů může být nutné dočasné snížení dávky. Pacienti s chronickým průjmem nebo jinými přetrvávajícími gastrointestinálními příhodami, které nereagují na tyto zásahy, mají být vyšetřeni podle klinické praxe. Miglustat nebyl hodnocen u pacientů s anamnézou významného gastrointestinálního onemocnění, včetně zánětlivého onemocnění střev.

Vliv na spermatogenezi

Pacienti mužského pohlaví mají během léčby přípravkem miglustat a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení používat spolehlivé metody antikoncepce. Před pokusem o početí se má léčba přípravkem miglustat ukončit a po dobu dalších 3 měsíců se má používat spolehlivá metoda antikoncepce (viz body 4.6 a 5.3). Studie na potkanech ukázaly, že miglustat nepříznivě ovlivňuje spermatogenezi, parametry spermatu a snižuje fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

Zvláštní populace

Kvůli omezeným zkušenostem musí být miglustat opatrně používán 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 této době neexistují u těchto pacientů dostatečné klinické zkušenosti, aby mohlo být stanoveno doporučení týkající se dávkování. Použití miglustatu 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 by miglustat byl prospěšnější v účinnosti a bezpečnosti než ERT. ERT je standardem péče pro pacienty, kteří vyžadují léčbu Gaucherovy choroby typu 1 (viz bod 5.1). Účinnost a bezpečnost miglustatu nebyla specificky hodnocena u pacientů s těžkou formou Gaucherovy choroby.

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 před zahájením léčby a dále opakovaně v průběhu léčby neurologické vyšetření.

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 spjitosti s krvácením.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Přínos léčby neurologických projevů pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C miglustatem 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 souvislosti s krvácením. Z pacientů zahrnutých do klinické studie mělo 40 až 50 % počtu krevních destiček pod spodní mezí normálních hodnot na začátku léčby. U těchto pacientů se doporučuje sledování počtu krevních destiček.

Pediatrická 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 léčby se má u jednotlivých pacientů opakovaně hodnotit a na jejím základě zvážit další pokračování léčby.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 snížené působení miglustatu (v malé studii paralelních skupin bylo pozorováno snížení přibližně o 22 % u C_{max} a o 14 % u AUC). Tato studie také naznačuje, že miglustat nemá žádný nebo 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 nemá být užíván v těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je miglustat vylučován do mateřského mléka. Přípravek Miglustat Gen.Orph se nemá užívat během kojení.

Fertilita

Studie na potkanech prokázaly, že miglustat negativně 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 mají používat účinnou antikoncepci. Pacienti mužského pohlaví mají během léčby přípravkem Miglustat Gen.Orph a 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 má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jako častý nežádoucí účinek byla hlášena závrať. Pacienti se závratí nesmí řídit dopravní prostředky ani 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, váhový úbytek 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 dávkami 50–200 mg třikrát denně, v průměru po dobu 2,1 roku. Z těchto pacientů mělo 132 Gaucherovu chorobu typu 1 a 40 pacientů mělo 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 se nežádoucí účinky uvádějí v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2 - Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Četnosti	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	váhový úbytek, snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	deprese, insomnie, pokles libida
Poruchy nervového systému	Velmi časté	třes
	Časté	periferní neuropatie, ataxie, amnézie, parestezie, hypestezie, bolest hlavy, závrať
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	průjem, flatulence, bolest břicha
	Časté	nauzea, zvracení, břišní distenze/diskomfort, zácpa, dyspepsie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	svalové křeče, svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikací	Časté	únava, astenie, zimnice a malátnost
Vyšetření	Časté	abnormální výsledek vyšetření nervového vedení

Popis vybraných nežádoucích účinků

Váhový úbytek byl hlášen u 55 % pacientů. Nejvyšší prevalence byla pozorována mezi 6. a 12. měsícem.

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

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 HIV pozitivních pacientů podáván v dávkách do 3 000 mg/den po dobu až šesti měsíců. Pozorované nežádoucí účinky zahrnovaly granulocytopenii, závratě a parestezie. 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, jiná léčiva, trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX06

Klinická účinnost a bezpečnost

Gaucherova choroba typu 1

Gaucherova choroba je vrozená metabolická porucha, způsobená selháním degradace glukosylceramidu, mající za následek lysozomální střádání glukosylceramidu a z toho plynoucí širokou patologií. Miglustat je inhibitorem 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 na 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 podstoupit léčbu ERT. Důvody pro nepodstoupení ERT zahrnovaly zátěž nitrožilních infuzí a nesnadnost žilního přístupu. Do této 12měsíční nesrovnávací studie bylo zařazeno dvacet osm pacientů s lehkou až středně těžkou formou Gaucherovy choroby typu 1, z nichž 22 pacientů studii dokončilo. Ve dvanáctém 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 poté pokračovalo v léčbě miglustatem podle dobrovolného, rozšířeného protokolu. Klinický přínos byl u třinácti pacientů hodnocen ve 24. a 36. měsíci. Po 3 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 v léčbě imiglucerázou, imigluceráza v kombinaci s miglustatem, anebo převedení na miglustat. Tato studie byla prováděna po dobu 6měsíčního randomizovaného porovnávání s následujícím 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 došlo nicméně ke snížení počtu krevních destiček a zvýšení aktivity chitotrioxidázy, což naznačuje, že monoterapie miglustatem nemusí udržet stejnou kontrolu nad aktivitou onemocnění u všech pacientů. V léčbě nadále pokračovalo 29 pacientů. Ve srovnání s hodnotami po 6 měsících zůstala kontrola onemocnění po 18 a 24 měsících monoterapie miglustatem beze změny (u 20 resp. 6 pacientů). Po přechodu na monoterapii miglustatem nedošlo u žádného pacienta ke 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, ve srovnání s celkovou denní dávkou 300 mg, naznačují sníženou účinnost.

Otevřená, nekomparativní dvouletá studie zahrnuje 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 byla pozorována malá průměrná snížení hladiny hemoglobinu $[-0,95 \text{ g/dl}$ (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 dokončil dvacet jeden pacient. Z nich 18 bylo na začátku ve stanovených terapeutických cílech ohledně objemu jater a sleziny, hladiny hemoglobinu a počtu krevních destiček, přičemž 16 pacientů za 24 měsíců zůstalo v mezích všech těchto terapeutických cílů.

Kostní projevy Gaucherovy choroby typu 1 byly hodnoceny ve 3 otevřených klinických studiích u pacientů léčených miglustatem v dávce 100 mg 3x denně po dobu 2 let ($n = 72$). Ve společné analýze se hodnoty Z-skóre denzity kostního minerálu 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 se prováděla longitudinální měření kostní denzity. Během léčebného období se nevyskytly žádné případy kostní krize, avaskulární nekrózy nebo zlomeniny.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Niemannova-Pickova choroba typu C je velice vzácnou, invariabilně progredující a nakonec fatální neurodegenerativní poruchou charakterizovanou poruchou intracelulárního transportu lipidů. Neurologické projevy se považují za sekundární k abnormální akumulaci glykosfingolipidů v neuronálních a gliových buňkách.

Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost miglustatu při Niemannově-Pickově chorobě typu C pocházejí z prospektivní otevřené klinické studie a retrospektivního přehledu. Tato klinická studie zahrnovala 29 dospělých a dospívajících pacientů v rámci 12měsíčního kontrolovaného období s následnou prodlouženou léčbou v průměru na celkovou dobu 3,9 let až 5,6 let. Navíc bylo zahrnuto 12 pediatrických pacientů do nekontrolované dílčí studie trvající v průměru celkem 3,1 let a až 4,4 let. Z těchto pacientů o celkovém počtu 41 zahrnutých 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 let. Oba soubory dat zahrnovaly pediatrické, dospívající a dospělé pacienty v rozmezí věku 1 rok až 43 let. Obvyklá dávka miglustatu u dospělých pacientů byla 200 mg třikrát denně a u pediatrických pacientů byla upravována podle plochy 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 léčby se máo přehodnotit po alespoň 1 roce léčby miglustatem (viz bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry miglustatu byly stanoveny 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} prodlouženo 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 se eliminuje hlavně renální exkrecí a množství nezměněné léčivé látky vyloučené 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 lze nalézt 83 % podaného radionuklidu 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 poločasem. Metabolity, které k tomu přispívaly, nebyly identifikovány, avšak mohou 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 ploše tělesného povrchu vedlo k hodnotám C_{\max} a AUC_{τ} , které byly přibližně dvojnásobkem hodnot dosažených při dávkování 100 mg třikrát denně u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, konzistentně s dávkově lineární farmakokinetikou miglustatu. V ustáleném stavu byla koncentrace miglustatu v mozkomíšním moku 6 pacientů s Gaucherovou chorobou typu 3 31,4-67,2 % koncentrace 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, BMI, pohlaví nebo rasa).

K dispozici nejsou žádné farmakokinetické údaje u pacientů s poruchou funkce jater, nebo 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 vystavení podobným dávkám nebo mírně vyšším dávkám, než jsou dávky v klinické praxi, byly: změny lymfatických orgánů u všech testovaných druhů, změny transamináz, vakuolizace štítné žlázy a slinivky břišní, katarakta, nefropatie a změny myokardu u potkanů. Tyto nálezy byly považovány za druhotné 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 člověka (na základě $AUC_{0-\infty}$) při dávce doporučené pro použití u člověka. Dávka nevyvolávající žádný efekt (NOEL) 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, který je všeobecně považován za málo relevantní pro člověka.

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 stolicí odpovídaly dávky 8, 16 a 33/19 násobku nejvyšší doporučené dávky pro člověka (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 člověka 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 řadě testů genotoxicity.

Studie toxicity po opakovaném podávání dávky u potkanů ukázaly degeneraci a atrofii semenotvorných tubulů. Jiné studie odhalily změny parametrů spermií (koncentrace spermií, pohyblivost a struktura) v souladu s pozorovaným snížením fertility. Tyto účinky se objevily při hladinách dávek upravených pro povrch těla podobným hladinám u pacientů, avšak vykazovaly reverzibilitu. Miglustat snížil přežití embryí a plodů u potkanů a králíků. Byl hlášen prodloužený porod, postimplantační ztráty byly zvýšeny 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

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
povidon (K 30)
magnesium-stearát

Tobolka

želatina
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyamid/Al/PVC/Al blistr obsahující 7 (perforovaný jednodávkový) nebo 7 (neperforovaný) tobolek.

Velikost balení: 84 tvrdých tobolek v neperforovaném blistru.

Velikost balení: 84x1 tvrdá tobolek v perforovaném jednodávkovém blistru.

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

Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline
92213 Saint Cloud Cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1232/001

EU/1/17/1232/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. listopadu 2017

Datum posledního prodloužení: 19. září 2022

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. 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. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Francie

Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

Požadavky pro předkládání PSUR pro 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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrdé tobolky

miglustatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje miglustatum 100 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

84 tvrdých tobolek

84x1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA 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

Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline
92213 Saint Cloud Cedex
Francie

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1232/001
EU/1/17/1232/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Miglustat Gen.Orph

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 (neperforované blistry)

BLISTR (perforované jednodávkové blistry)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrdé tobolky

miglustatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gen.Orph (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrdé tobolky miglustatum

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

1. Co je přípravek Miglustat Gen.Orph a k čemu se používá

Přípravek Miglustat Gen.Orph obsahuje léčivou látku miglustat, která patří do skupiny léků, které ovlivňují metabolismus. **Používá se k léčení dvou onemocnění:**

- **Miglustat Gen.Orph se používá k léčbě lehké až středně těžké formy Gaucherovy choroby typu 1 u dospělých.**

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

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

- **Miglustat Gen.Orph se též používá k léčbě progredujících (postupujících) neurologických příznaků při Niemannově-Pickově chorobě typu C u dospělých a u dětí.**

Pokud máte Niemannovu-Pickovu chorobu typu C, v buňkách Vašeho mozku se ukládají tuky, jako jsou glykosfingolipidy. To může vést k poruchám neurologických funkcí, jako jsou pomalé pohyby očí, poruchy rovnováhy, polykání a paměti a epileptické záchvaty.

Miglustat Gen.Orph působí inhibicí enzymu zvaného glukosylceramidsyntáza, který je odpovědný za první krok při syntéze většiny glykosfingolipidů.

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

Neužívejte přípravek Miglustat Gen.Orph

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

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Miglustat Gen.Orph se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže máte onemocnění ledvin,
- jestliže máte onemocnění jater.

Před léčbou a během léčby přípravkem Miglustat Gen.Orph Vám 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

Důvod, proč se tato vyšetření provádějí, je, že někteří pacienti měli během léčby přípravkem Miglustat Gen.Orph brnění nebo necitlivost v rukou a nohou nebo pokles tělesné hmotnosti. Vyšetření pomohou lékaři rozhodnout, zda jsou tyto projevy důsledkem Vašeho onemocnění či jiných přítomných onemocnění nebo projevem nežádoucích účinků přípravku Miglustat Gen.Orph (pro další podrobnosti viz bod 4).

Jestliže máte průjem, lékař Vás může požádat o změnu stravy za účelem snížení příjmu laktózy a cukrů, jako je sacharóza (třtinový cukr), nebo o neužívání přípravku Miglustat Gen.Orph spolu s jídlem nebo o dočasné snížení dávky. V některých případech může lékař předepsat přípravky k léčbě průjmu, jako loperamid. Jestliže průjem nezareaguje na tato opatření, nebo jestliže máte jiné břišní potíže, obraťte se na svého lékaře. V takovém případě může lékař rozhodnout o provedení dalších vyšetření.

Muži musí během léčby přípravkem Miglustat Gen.Orph a ještě 3 měsíce po ukončení léčby používat spolehlivou metodu antikoncepce.

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Miglustat Gen.Orph

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 imiglucerasu, které se někdy užívají současně s přípravkem Miglustat Gen.Orph. Mohou snižovat množství přípravku Miglustat Gen.Orph ve Vašem těle.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, nemáte užívat přípravek Miglustat Gen.Orph. Váš lékař vám může poskytnout více informací. Během užívání přípravku Miglustat Gen.Orph musíte používat účinnou antikoncepci. Během užívání přípravku Miglustat Gen.Orph nekojte.

Muži mají během léčby přípravkem Miglustat Gen.Orph a po dobu 3 měsíců po skončení léčby používat spolehlivý způsob antikoncepce.

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 Gen.Orph může způsobit závratě. Pokud máte závratě, neřídte dopravní prostředky ani nepoužívejte žádné nástroje.

Miglustat Gen.Orph obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Miglustat Gen.Orph 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 (od 12 let) je obvyklá dávka dvě tobolky (200 mg) třikrát denně (ráno, odpoledne a večer). To znamená denní maximální dávku šesti tobolek (600 mg).

U dětí **mladších 12 let** Váš lékař upraví dávku k léčbě Niemannovy-Pickovy choroby typu C.

Máte-li problém se svými ledvinami, můžete dostávat nižší zahajovací dávku. Váš lékař může snížit Vaši dávku, například na jednu tobolku (100 mg) jednou nebo dvakrát denně, pokud máte při užívání přípravku Miglustat Gen.Orph průjem (viz bod 4). Váš lékař Vám sdělí, jak dlouho potrvá Vaše léčba.

Přípravek Miglustat Gen.Orph se může užívat nezávisle na jídle. Tobolka se musí spolknout celá a zapít sklenicí vody.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Miglustat Gen.Orph, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tobolek, než Vám řekl Váš 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 ostatní nežádoucí účinky podobné těm, které jsou popsány v bodě 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Miglustat Gen.Orph

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Miglustat Gen.Orph

Neukončujte užívání přípravku Miglustat Gen.Orph 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 v důsledku nežádoucích účinků přípravku Miglustat Gen.Orph nebo mohou být důsledkem stávajícího onemocnění. K hodnocení těchto stavů provede Váš lékař některé testy před zahájením léčby a během léčby přípravkem Miglustat Gen.Orph (viz bod 2).

Pokud se u Vás vyskytnou takové účinky, oznamte to co nejdříve svému lékaři.

Pokud se u vás vyskytne mírný třes, obvykle třes rukou, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Třes často zmizí i bez nutnosti přerušování léčby. V některých případech bude muset Váš lékař k zastavení třesu snížit dávku nebo přerušit léčbu přípravkem Miglustat Gen.Orph.

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

Nejčastější nežádoucími účinky jsou průjem, plynatost, bolest břicha, ztráta tělesné hmotnosti a snížení chuti k jídlu.

Neobávejte se, **pokud zaznamenáte** na počátku léčby přípravkem Miglustat Gen.Orph **úbytek tělesné hmotnosti**. Pokles 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), poruchy koordinace, hypestézii (sníženou citlivost na dotek), dyspepsii (pálení žáhy), nauzeu (pocit na zvracení), zácpu a zvracení, zduření břicha nebo nepříjemný pocit v oblasti břicha a trombocytopenii (snížené hladiny krevních destiček). Neurologické příznaky a trombocytopenie by mohly 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 účinků způsobí problémy, poraďte se se svým lékařem. Může Vám snížit dávku přípravku Miglustat Gen.Orph nebo doporučit jinou léčbu 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 Gen.Orph uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na 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 Gen.Orph obsahuje

- Léčivou látkou je miglustatum 100 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), povidon (K 30), magnesium-stearát, želatina, oxid titaničitý (E 171). Viz bod 2 „[Miglustat Gen.Orph obsahuje sodík](#)“

Jak přípravek Miglustat Gen.Orph vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrdé tobolky jsou tvrdé želatinové tobolky velikosti 4 a délce 14 mm s bílým neprůhledným víčkem i tělem.

Velikosti balení: 84 tvrdých tobolek v neperforovaném blistru a 84x1 tvrdá tobolka v perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline
92213 Saint Cloud Cedex
Francie

Výrobci:

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Francie
nebo
Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Gen.Orph
Tél/Tel: +32 (0)496 85 87 49
e-mail: reg@studiopharma.be

Lietuva

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

България

Диакомерс ЕООД
Тел.: +359 2 807 50 00
E-mail: diacommerce@diacommerce.bg

Luxembourg/Luxemburg

Gen.Orph
Tél/Tel.: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Česká republika

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Magyarország

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Danmark

Gen.Orph
Tlf: +46 (0)8 21 54 45
e-mail: pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Malta

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@gen-orph.com

Deutschland

Gen.Orph
Tel: +49 30 8560687897
email: pharmacovigilance.DE@propharmagroup.com

Nederland

Gen.Orph
Tel: +32 (0)496 85 87 49
e-mail: reg@studiopharma.be

Eesti

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Norge

Gen.Orph
Tlf: +46 (0)8 21 54 45
e-mail: pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Ελλάδα

Gen.Orph
Τηλ: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

España

Pharma International S.A.
Tel: +34 915 635 856
e-mail: farmacovigilancia@pharmaintl.net

France

Gen.Orph
Tél.: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@gen-orph.com

Hrvatska

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@gen-orph.com

Ireland

Gen.Orph
Tel : +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Ísland

Gen.Orph
Sími: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@gen-orph.com

Italia

Biovalley Investments Partner S.r.l.
Tel: +39 040 899 2219
e.mail: info@biovalleyinvestmentspartner.it

Κύπρος

Gen.Orph
Τηλ: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Latvija

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@gen-orph.com

Österreich

Gen.Orph
Tel : +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Polska

Gen.Orph
Tel.: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Portugal

Biojam, S.A.
Tel: +351 212 697 912
e-mail: farmacovigilancia@phagecon.pt

România

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Slovenija

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Slovenská republika

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Suomi/Finland

Gen.Orph
Puh/Tel : +46 (0)8 21 54 45
e-mail : pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Sverige

Gen.Orph
Tel: +46 (0)8 21 54 45
e-mail : pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

United Kingdom

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována (měsíc RRRR).

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.