

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 100 mg miglustatu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biele nepriehľadné kapsuly (veľkosť 4; $14,3 \pm 0,3$ mm) s čiernym vytlačeným nápisom "DPH02" na vrchnej časti kapsuly a s čiernym vytlačeným nápisom "100" na spodnej časti kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Miglustat Dipharma je indikovaný dospelým pacientom na perorálnu liečbu Gaucherovej choroby typu 1, mierneho až stredného stupňa.

Liek Miglustat Dipharma sa môže použiť iba v terapii pacientov, pre ktorých nie je vhodná substitučná enzýmová terapia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Liek Miglustat Dipharma je indikovaný na liečbu progredujúcich neurologických symptómov u dospelých a detských pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C (pozri časť 4.4, a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu má viesť lekár, ktorý je dobre informovaný o liečbe Gaucherovej choroby respektíve Niemannovej-Pickovej choroby typu C.

Dávkovanie

Dávkovanie u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1

Dospelí

Odporúčaná úvodná dávka pre terapiu dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 je 100 mg trikrát denne.

V prípade výskytu hnačiek môže byť nevyhnutné u niektorých pacientov dočasne znížiť dávku na 100 mg jeden alebo dvakrát denne.

Pediatrická populácia

Účinnosť miglustatu u detí a dospievajúcich vo veku od 0 – 17 rokov s Gaucherovou chorobou typu 1 nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Dávkovanie u pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C

Dospelí

Odporúčaná dávka pre terapiu dospelých pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg trikrát denne.

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka u adolescentov (vek 12 a viac rokov) s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg trikrát denne.

Dávkovanie u pacientov mladších ako 12 rokov je potrebné upraviť vzhľadom k povrchu tela podľa nasledujúcej tabuľky:

Plocha tela (m ²)	Odporúčaná dávka
> 1,25	200 mg trikrát denne
> 0,88 – 1,25	200 mg dvakrát denne
> 0,73 – 0,88	100 mg trikrát denne
> 0,47 – 0,73	100 mg dvakrát denne
≤ 0,47	100 mg jedenkrát denne

V prípade výskytu hnačiek môže byť nevyhnutné u niektorých pacientov dávku dočasne znížiť.

Prínos terapie miglustatu je potrebné pravidelne prehodnocovať (pozri časť 4.4).

Skúsenosti s podávaním miglustatu pacientom s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C, mladších ako 4 roky, sú obmedzené.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Neexistujú žiadne skúsenosti s použitím miglustatu u pacientov starších ako 70 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické údaje u pacientov s poškodením obličiek naznačujú zvýšenú systémovú expozíciu k miglustatu. Pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 a s upraveným klírensom kreatinínu 50-70 ml/min/1,73 m² sa má podávanie začať dávkou 100 mg dvakrát denne. Pacientom s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C a s upraveným klírensom kreatinínu 50-70 ml/min/1,73 m² (u pacientov mladších ako 12 rokov upravenej na povrch tela) sa na začiatku musí podať dávka 200 mg dvakrát denne.

Pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 a s upraveným klírensom kreatinínu 30-50 ml/min/1,73 m² sa má podávanie začať dávkou 100 mg jedenkrát denne. Pacientom s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C a s upraveným klírensom kreatinínu 30-50 ml/min/1,73 m² (u pacientov mladších ako 12 rokov upravenej na povrch tela) sa na začiatku musí podať dávka 100 mg dvakrát denne. Použitie u pacientov s vážnym poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m²) sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Miglustat nebol hodnotený u pacientov s poškodením pečene.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Liek Miglustat Dipharma možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tras

V klinických skúšaníach udávalo počas liečby približne 37 % pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 a približne 58 % pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C tras. U pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 boltento tras popisovaný ako zosilnený fyziologický tras rúk. Tras obvykle začal v priebehu prvého mesiaca liečby a v mnohých prípadoch sa vyriešil poprvom až treťom mesiaci liečby. Zníženie dávky môže viesť k zlepšeniu trasu, zvyčajne v priebehu niekoľkých dní, avšak v niektorých prípadoch môže byť potrebné liečbu ukončiť.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Gastrointestinálne príhody, najmä hnačka, boli pozorované u viac ako 80 % pacientov, buď na začiatku alebo občas v priebehu liečby (pozri časť 4.8). Mechanizmom je s najvyššou pravdepodobnosťou inhibícia disacharidáz tenkého čreva ako napríklad sacharáza-izomaltáza, ktorá v gastrointestinálnom trakte vedie k zníženiu vstrebávania disacharidov z potravy. V klinickej praxi bolo pozorované, že miglustatom indukované gastrointestinálne príhody reagujú na individuálne zmeny stravovania (ako napríklad zníženie príjmu sacharózy, laktózy a iných sacharidov), užívanie miglustatu medzi jedlami a/alebo na lieky proti hnačke, ako loperamid. U niektorých pacientov môže byť nutné dočasné zníženie dávky. Pacienti s chronickou hnačkou alebo inými pretrvávajúcimi gastrointestinálnymi príhodami, ktoré nereagujú na tieto zásahy, majú byť vyšetrovaní v súlade s klinickou praxou. Miglustat nebol hodnotený u pacientov s anamnézou závažného gastrointestinálneho ochorenia vrátane zápalového ochorenia čriev.

U pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C liečených miglustatom boli po uvedení lieku na trh pozorované prípady Crohnovej choroby. Poruchy gastrointestinálneho raktu sú častým nežiaducim účinkom miglustatom. Preto je potrebné u pacientov s chronickou hnačkou a/alebo bolesťou brucha, ktorí nereagujú na opatrenia alebo u ktorých došlo ku klinickému zhoršeniu, zvážiť možnosť Crohnovej choroby.

Ovplyvnenie spermatogenézy

Pacienti mužského pohlavia majú počas užívania lieku Miglustat Dipharma a 3 mesiace po jej ukončení používať spoľahlivú antikoncepciu. Pred snahou o splodenie dieťaťa je nutné prerušiť liečbu liekom Miglustat Dipharma a používať spoľahlivú antikoncepciu ešte ďalšie 3 mesiace (pozri časti 4.6 a 5.3). Štúdie na potkanoch ukázali, že miglustat nepriaznivo ovplyvňuje spermatogenézu, parametre spermií a znižuje plodnosť (pozri časti 4.6 a 5.3).

Špeciálne populácie

Kvôli nedostatočným skúsenostiam má byť miglustat užívaný s opatrnosťou u pacientov s poškodením obličiek alebo pečene. Existuje úzky vzťah medzi renálnou funkciou a klírensom miglustatu. Systémová expozícia miglustatu je u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek výrazne zvýšená (pozri časť 5.2). Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností nie sú v súčasnosti známe odporúčané dávkovania pre týchto pacientov. Užívanie lieku Miglustat Dipharma pacientmi so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m²) sa neodporúča.

Gaucherova choroba typu 1

Aj keď sa u dovtedy neliečených pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 neuskutočnilo žiadne bezprostredné porovnanie so substitučnou enzýmovou terapiou (SET), neexistuje žiadny dôkaz o výhode miglustatu z hľadiska účinnosti alebo bezpečnosti oproti SET. SET je štandardnou terapiou pre pacientov vyžadujúcich liečbu Gaucherovej choroby typu 1 (pozri časť 5.1). Účinnosť a bezpečnosť miglustatu nebola špeciálne hodnotená u pacientov so závažnou Gaucherovou chorobou.

Z dôvodu častého výskytu nedostatku vitamínu B₁₂ u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 sa

odporúča pravidelné sledovanie hladiny vitamínu B₁₂.

Prípady periférnej neuropatie boli hlásené u pacientov liečených miglustatom so sprievodnými stavmi ako deficit vitamínu B₁₂ a monoklonálna gamapatia alebo bez nich. Periférna neuropatia sa v porovnaní s celkovou populáciou zdá byť častejšia u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1. Všetci pacienti sa majú podrobiť neurologickému vyšetreniu na začiatku a opätovne počas liečby.

U pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 sa odporúča monitorovanie počtu trombocytov. V pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, u ktorých došlo k zmene liečby zo SET na liečbu miglustatom, bolo pozorované mierne zníženie počtu trombocytov bez spojitosti s krvácaním.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Prínos liečby miglustatu na progredujúce neurologické symptómy pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C treba pravidelne prehodnotiť, napríklad každých 6 mesiacov; pokračovanie liečby sa má prehodnotiť najmenej po jednom roku liečby miglustatu.

U niektorých pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C liečených miglustatu bola zaznamenaná mierna redukcia počtu trombocytov, ktorá neasociovala s krvácaním. V klinických štúdiách 40 %-50 % pacientov malo počet trombocytov pod dolnou hranicou normálu východiskových hodnôt. U týchto pacientov sa odporúča monitorovať počet trombocytov.

Znížený rast v pediatrickej populácii

U niektorých detských pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C, ktorí boli v počiatočnej fáze choroby liečení miglustatom, bolo hlásené spomalenie rastu, pričom úvodná redukcia prírastku hmotnosti môže byť sprevádzaná alebo nasledovaná redukciou rastu. U detských pacientov a adolescentov liečených miglustatom je potrebné monitorovať rast; individuálne zvážiť pomer prínos/riziko a rozhodnúť o pokračovaní terapie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Obmedzené údaje naznačujú, že súbežné podávanie miglustatu a enzýmovej substitučnej terapie s imiglucerázou pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 môže mať za následok zníženie expozície miglustatu (približné zníženie o 22 % C_{max} a o 14 % AUC bolo pozorované v malej štúdii paralelných skupín). Táto štúdia tiež ukazuje, že miglustat nemá žiadny alebo má obmedzený vplyv na farmakokinetiku imiglucerázy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití miglustatu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu matky a embryofetálnu toxicitu, vrátane zníženého embryofetálneho prežívania (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Miglustat prechádza placentou a nemá sa užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či miglustat prechádza do materského mlieka. Liek Miglustat Dipharma sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie na potkanoch ukázali, že miglustat nežiaduco ovplyvňuje parametre spermií (motilitu a morfológiu) a tak znižuje fertilitu (pozri časti 4.4 a 5.3).

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v plodnom veku majú používať antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia majú používať spoľahlivé antikoncepčné metódy počas liečby miglustatom a 3 mesiace po jej ukončení (pozri časti 4.4 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Miglustat Dipharma má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ako časté nežiaduce reakcie boli hlásené závraty a pacienti trpiaci závratmi nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v klinických skúšaniach s miglustatom boli hnačka, flatulencia, bolesť brucha, strata telesnej hmotnosti a tras (pozri časť 4.4). Najčastejšie hlásenou závažnou nežiaducou reakciou v klinických skúšaniach s miglustatom bola periférna neuropatia (pozri časť 4.4).

V 11 klinických skúšaniach s rôznymi indikáciami bolo miglustatom v dávke 50–200 mg trikrát denne liečených 247 pacientov. Liečba trvala priemerne 2,1 roka. Z týchto pacientov malo 132 pacientov Gaucherovu chorobu typu 1 a 40 pacientov malo Niemannovu-Pickovu chorobu typu C. Nežiaduce reakcie boli spravidla miernej až strednej závažnosti a vyskytovali sa s podobnou frekvenciou pri všetkých indikáciách a testovaných dávkach.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a spontánnych hlásení, vyskytujúce sa u > 1 % pacientov, sú zoradené v nasledujúcej tabuľke podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu (veľmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až < 1/10, menej časté: $\geq 1/1\,000$ až < 1/100, zriedkavé: $\geq 1/10\,000$ až < 1/1 000, veľmi zriedkavé < 1/10 000). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>	
Časté	Trombocytopenia
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>	
Veľmi časté	úbytok telesnej hmotnosti, znížená chuť do jedla
<u>Psychické poruchy</u>	
Časté	depresia, insomnia, zníženie libida
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Veľmi časté	tras,
Časté	periférna neuropatia, ataxia, amnézia, parestézia, zníženie citlivosti, bolesti hlavy, závraty
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	
Veľmi časté	hnačka, flatulencia, bolesti brucha
Časté	nevoľnosť, vracanie, abdominálna distenzia/diskomfort, zápcha, dyspepsia
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>	
Časté	svalové kŕče, svalová slabosť
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>	

Časté	únava, slabosť, zimnica a celková nevoľnosť
<u>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</u>	
Časté	abnormálne výsledky štúdií vedenia nervového impulzu

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Úbytok telesnej hmotnosti bol hlásený u 55 % pacientov. Najväčšia prevalencia bola pozorovaná medzi 6 a 12 mesiacom.

Miglustat bol skúmaný v indikáciách, kedy určité udalosti hlásené ako nežiaduce reakcie ako napríklad neurologické a neuropsychologické príznaky/prejavy, kognitívna dysfunkcia a trombocytopenia mohli byť spôsobené aj základným stavom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Akútne príznaky z predávkovania neboli zistené. Počas klinických skúšaní bol miglustat podávaný u HIV pozitívnych pacientov v dávkach do 3 000 mg/deň po dobu až šiestich mesiacov. Pozorované nežiaduce účinky zahŕňali granulocytopeniu, závraty a parestéziu. V podobnej skupine pacientov, ktorí dostávali 800 mg/deň alebo vyššiu dávku, boli tiež pozorované leukopénia a neutropénia.

Manažment

V prípade predávkovania sa odporúča štandardná lekárska starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX06

Gaucherova choroba typu 1

Gaucherova choroba je vrodená metabolická porucha, spôsobená zlyhaním odbúravania glukozylceramidu, ktoré má za následok ukladanie tejto látky v lyzozómoch a rozsiahle patologické príznaky. Miglustat je inhibítor enzýmu glukozylceramidsyntázy, ktorý je zodpovedný za prvý krok v syntéze väčšiny glykolipidov

Štúdie *in vitro* ukázali, že miglustat s koncentráciou IC₅₀ 20-37 µM inhibuje glukozylceramid syntázu. Taktiež sa experimentálne *in vitro* ukázalo inhibičné pôsobenie na nelyzozomálnu glykozylceramidázu. Základným princípom liečby je inhibičný účinok na glukozylceramid syntázu, ktorý vedie k redukcii množstva substrátu pri Gaucherovej chorobe.

Pivotalná štúdia s miglustatom bola uskutočnená s pacientmi neschopnými alebo neochotnými podrobiť sa liečbe SET. Dôvody pre neprijatie SET zahŕňali: zaťaženie intravenóznymi infúziami a ťažkosti s prístupom k cievam. Do 12-mesačnej neporovnávacej štúdie bolo zaradených 28 pacientov s miernym až stredným stupňom Gaucherovej choroby typu 1 a 22 pacientov štúdiu dokončilo. V 12. mesiaci bolo priemerné zmenšenie objemu pečene 12,1 % a priemerné zmenšenie objemu sleziny

19,0 %. Bolo pozorované priemerné zvýšenie koncentrácie hemoglobínu o 0,26 g/dl a priemerné zvýšenie počtu trombocytov o $8,29 \times 10^9/l$. V liečbe miglustatom ďalej pokračovalo 18 pacientov, podľa dobrovoľného rozšíreného liečebného protokolu. Klinický účinok bol posudzovaný v 24. a 36. mesiaci u 13 pacientov. Po 3 rokoch nepretržitej liečby miglustatom bolo priemerné zmenšenie pečene 17,5 % a sleziny 29,6 %. Počet trombocytov bol priemerne zvýšený o $22,2 \times 10^9/l$ a koncentrácia hemoglobínu priemerne o 0,95 g/dl.

Druhá otvorená kontrolovaná štúdia randomizovala 36 pacientov, ktorí boli liečení minimálne dva roky SET v troch skupinách: pokračovanie s imiglucerázou, imigluceráza v kombinácii s miglustatom alebo prechod na liečbu miglustatom. Táto štúdia bola vykonaná ako 6 mesačná randomizovaná porovnávacia fáza, za ktorou nasledovalo 18 mesačné predĺženie počas ktorého užívali všetci pacienti miglustat v monoterapii. Počas prvých 6 mesiacov, u pacientov, ktorí prešli na miglustat, neboli zaznamenané žiadne zmeny objemu pečene a sleziny a hladiny hemoglobínu ostali nezmenené. U niektorých pacientov sa znížil počet trombocytov a zvýšila sa aktivita chitotrioxidázy, čo naznačuje, že monoterapia miglustatom nemusí udržať rovnakú kontrolu nad aktivitou ochorenia u všetkých pacientov. V predĺženej terapii pokračovalo 29 pacientov. Oproti meraniam po 6 mesiacoch bola kontrola ochorenia po 18 a 24 mesiacoch liečby miglustatom v monoterapii nezmenená (u 20 a 6 pacientov, v tomto poradí). Po prechode na monoterapiu miglustatom sa u žiadneho z pacientov nezaznamenalo rapídne zhoršenie Gaucherovej choroby typu 1.

V obidvoch vyššie uvedených štúdiách bola použitá celková denná dávka 300 mg miglustatu, podávaná v 3 jednotlivých dávkach. Dodatočná štúdia monoterapie prebehla u 18 pacientov s celkovou dennou dávkou 150 mg a výsledky ukázali, v porovnaní s celkovou dennou dávkou 300 mg, zníženú účinnosť.

Otvorená nekomparatívna dvojročná štúdia zahrnula 42 pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, ktorí užívali minimálne počas troch rokov SET a ktorí počas minimálne 2 rokov splňali kritéria stabilného ochorenia. Terapia pacientov bola zmenená na monoterapiu miglustatom 100 mg trikrát denne. Veľkosť pečene (primárna premenná účinnosti) sa nezmenila od začiatku liečby až po jej koniec. Šesť pacientov prerušilo liečbu miglustatom predčasne v súvislosti s potenciálnym zhoršením ochorenia, tak ako to bolo zadefinované v štúdii. Trinásť pacientov prerušilo terapiu kvôli nežiaducej udalosti. Od začiatku do konca štúdie bolo zaznamenané mierne priemerné zníženie hemoglobínu [$-0,95$ g/dl (95 % CI: $-1,38$ – $0,53$)] a počtu trombocytov [$-44,1 \times 10^9/l$ (95 % CI: $-57,6$ – $30,7$)]. Dvadsaťjeden pacientov ukončilo 24-mesačnú liečbu miglustatom. Z týchto, 18 pacientov malo na začiatku veľkosť pečene a sleziny, hladinu hemoglobínu a počet trombocytov v rámci stanovených terapeutických cieľov a 16 pacientov ostalo v rozmedzí týchto terapeutických cieľov v dvadsiatom štvrtom mesiaci.

Kostné prejavy Gaucherovej choroby typu 1 boli hodnotené v 3 otvorených klinických skúšaní u pacientov liečených miglustatom v dávke 100 mg trikrát denne počas až 2 rokov ($n = 72$). V súhrnnej analýze nekontrolovaných údajov sa zvýšilo Z skóre kostnej minerálnej denzity v driekovej chrbtici a krčku stehennej kosti o viac ako 0,1 jednotiek oproti pôvodnej hodnote u 27 (57 %) a 28 (65 %) pacientov s longitudinálnym sledovaním kostnej denzity. Počas terapie neboli zaznamenané žiadne záchvaty bolesti kostí (bone crisis), nevaskulárne nekrózy ani zlomeniny.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Niemannova-Pickova choroba typu C je veľmi vzácna, invariabilne progredujúca choroba s eventuálne smrteľnou neurodegeneratívnou poruchou, charakterizovaná poruchou intracelulárneho pohybu lipidov. Neurologické symptómy sú sekundárne k abnormálnej akumulácii glykosfingolipidov v neuronálnych bunkách a gliách.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti miglustatu v liečbe Niemannovej-Pickovej choroby typu C pochádzajú z prospektívnej otvorenej klinickej štúdie a retrospektívnej analýzy. Klinická štúdia zahŕňala 29 dospelých a mladých pacientov, ktorí boli sledovaní počas 12 mesiacov kontrolovanej liečby a následného predĺženia o priemernej dĺžke 3,9 až 5,6 rokov. Navyše počas 3,1 až 4,4 rokov bolo v rámci nekontrolovanej podskupiny sledovaných 12 detských pacientov. Z 41 pacientov

zaradených do štúdie, 14 pacientov bolo liečených miglustatom viac ako 3 roky. Analýza zahŕňala zhodnotenie terapie 66 pacientov, ktorí boli liečení miglustatom priemerne 1,5 roka mimo klinickej štúdie. Údaje z obidvoch sledovaní zahŕňajú detských, adolescentných a dospelých pacientov vo veku od 1 – 43 rokov. Obvyklá dávka miglustatu u dospelých pacientov bola 200 mg trikrát denne a u detských pacientov bola upravená vzhľadom k povrchu tela.

Celkovo u pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C údaje ukazujú, že liečba miglustatom môže redukovať progresiu klinicky relevantných neurologických príznakov.

Prínos liečby miglustatom na neurologické príznaky Niemannovej-Pickovej choroby typu C treba pravidelne prehodnotiť, napríklad každých 6 mesiacov, pokračovanie liečby sa má prehodnotiť najmenej po jednom roku liečby miglustatom (pozri časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre miglustatu boli stanovené u zdravých jedincov, na malom počte pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, Fabryho chorobou, HIV-pozitívnych pacientov a u dospelých, adolescentov a detí s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C alebo Gaucherovou chorobou typu 3.

Zdá sa, že kinetika miglustatu je dávkovo lineárna a od času nezávislá. U zdravých jedincov sa miglustat rýchlo absorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje približne 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť nebola stanovená. Súčasné podanie potravy znižuje stupeň absorpcie ($C_{\max}$ bola znížená o 36 % a $t_{\max}$ oneskorený o 2 hodiny), ale nemá štatisticky významný vplyv na rozsah absorpcie miglustatu (AUC znížené o 14 %).

Zdanlivý distribučný objem miglustatu je 83 l. Miglustat sa neviaže na plazmatické bielkoviny. Miglustat sa vylučuje najmä renálnou exkréciou a množstvo spätne vstrebaného nezmeneného liečiva z moču je 70 – 80 % dávky. Zdanlivý perorálny klírens (CL/F) je 230 ± 39 ml/min a priemerný biologický polčas 6–7 h.

Po podaní jednotlivej dávky 100 mg miglustatu označeného rádionuklidom ^{14}C zdravým dobrovoľníkom bolo 83% rádioaktivity identifikovanej v moči a 12 % v stolici. V moči a stolici boli nájdené viaceré metabolity. Najčastejším metabolitom v moči bol miglustatglukuronid, ktorý predstavoval 5 % dávky. Eliminačný polčas rádioaktivity v plazme bol 150 hodín, naznačujúc prítomnosť jedného alebo viacerých metabolitov s veľmi dlhým polčasom. Metabolit, ktorý je za toto zodpovedný, nebol doposiaľ identifikovaný, môže sa však kumulovať a dosiahnuť koncentrácie prevyšujúce koncentráciu miglustatu v ustálenom stave.

Farmakokinetika miglustatu u dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 a Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je porovnateľná s farmakokinetikou zdravých jedincov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u detských pacientov boli získané od detí s Gaucherovou chorobou typu 3 vo veku od 3 do 15 rokov a detí s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C vo veku od 5 do 16 rokov. U detí dávkovanie v dávke 200 mg trikrát denne upravené vzhľadom k povrchu tela vyústilo do $C_{\max}$ a AUC, ktoré predstavujú približne dvojnásobok po dávke 100 mg trikrát denne u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, zodpovedajúc dávkovo lineárnej farmakokinetike miglustatu. V ustálenom stave bola koncentrácia miglustatu v cerebrospinálnom moku šiestich pacientov s Gaucherovou chorobou typu 3 31,4–67,2 % plazmatickej koncentrácie.

Obmedzené údaje u pacientov s Fabryho chorobou a poškodenou funkciou obličiek ukázali, že CL/F sa s klesajúcou funkciou obličiek znižuje. Aj keď počty jedincov s ľahkým a miernym stupňom poškodenia obličiek boli veľmi nízke, údaje naznačujú približné zníženie CL/F o 40 % pri ľahkom a o 60 % pri miernom stupni renálneho poškodenia (pozri časť 4.2). Údaje pre závažné poškodenie obličiek sú obmedzené na dvoch pacientov s klírensom kreatinínu v rozsahu 18-29 ml/min a nemôžu

byť extrapolované pod tieto hodnoty. Tieto údaje naznačujú zníženie CL/F aspoň o 70 % u pacientov so závažným poškodením obličiek.

V rozsahu dostupných údajov neboli zaznamenané významné vzťahy alebo trendy medzi farmakokinetickými parametrami miglustatu a demografickými premennými (vek, index telesnej hmotnosti (BMI), pohlavie alebo rasa).

Farmakokinetické údaje u pacientov s poškodením pečene alebo u starších ľudí (> 70 rokov) nie sú dostupné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Najdôležitejšie účinky, spoločné u všetkých druhov, boli úbytok hmotnosti, hnačka a pri vyšších dávkach poškodenie sliznice gastrointestinálneho traktu (erózie a ulcerácie). Ďalšie účinky pozorované na zvieratách pri dávkach, ktoré majú za následok podobnú až mierne vyššiu expozíciu než v klinickej praxi boli: zmeny lymfatických orgánov u všetkých testovaných druhov, zmeny transamináz, vakuolizácia štítnej žľazy a pankreasu, katarakta, nefropatia a zmeny myokardu u potkanov. Tieto nálezy boli považované za druhotné pod vplyvom oslabenia organizmu.

Podávanie miglustatu samcom a samiciam potkanov Sprague-Dawley orálnou sondou počas 2 rokov v dávkach 30, 60 a 180 mg/kg/deň malo za následok zvýšený výskyt hyperplazie testikulárnych intersticiálnych buniek (Leydigove bunky) a adenómov u samcov potkanov pri všetkých silách dávky. Systémová expozícia pri najnižšej dávke bola nižšia alebo porovnateľná s tou pozorovanou u ľudí (na základe $AUC_{0-\infty}$) pri dávke odporúčanej pre humánne použitie. Dávka nevyvolávajúca žiadny efekt (No Observed Effect Level, NOEL) nebola zistená a účinok nebol závislý na dávke. U samcov alebo samíc potkanov nebolo pozorované zvýšenie výskytu nádorov v súvislosti s podávaním lieku v žiadnom inom orgáne. Štúdie mechanizmu u potkanov ukázali mechanizmus špecifický pre potkanov, ktorý je považovaný za málo relevantný pre ľudí.

Podávanie miglustatu samcom a samiciam myši CD1 orálnou sondou počas 2 rokov v dávkach 210, 420 a 840/500 mg/kg/deň (zníženie dávky po pol roku) malo za následok zvýšený výskyt zápalových a hyperplastických lézií v hrubom čreve u obidvoch pohlaví. Na základe dávkovania v mg/kg/deň s korekciou na rozdiely vo vylučovaní stolicou odpovedali dávky 8, 16 a 33/19 násobku najvyššej odporúčanej dávky pre ľudí (200 mg trikrát denne). Občas sa vyskytli karcinómy hrubého čreva pri všetkých dávkach so štatisticky významným nárastom v skupine s najvyššou dávkou. Relevanciu týchto nálezov pre ľudí nie je možné vylúčiť. Nebolo zistené žiadne zvýšenie výskytu nádorov v akomkoľvek inom orgáne v súvislosti s liekom.

V štandardnom rade testov genotoxicity nevykazoval miglustat žiadny potenciál pre mutagénny alebo klastogénny účinok.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní u potkanov ukázali degeneráciu a atrofiu semenných kanálikov. Iné štúdie, v súlade s pozorovaným znížením plodnosti, odhalili zmeny parametrov spermií (koncentrácia spermií, pohyblivosť a štruktúra). Tieto následky sa vyskytli pri hladinách dávok upravených pre plochu povrchu tela podobných hladinám u pacientov, ale vykazovali reverzibilitu. Miglustat znižoval prežívanie embrya a plodu potkanov a králikov. Bol pozorovaný predĺžený pôrod, zvýšili sa postimplantačné straty a objavil sa zvýšený výskyt cievnych anomálií u králikov. Tieto účinky môžu čiastočne súvisieť s toxicitou pre matku.

V 1-ročnej štúdií u samíc potkanov boli pozorované zmeny v laktácii. Mechanizmus tohto účinku nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kapsula obsahuje

stearát horečnatý

Obal kapsuly

želatína

oxid titaničitý (E171)

Tlačová farba

čierny oxid železitý (E172)

hydroxid draselný

šelak

propylénglykol (E1520)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenia z PCTFE/PVC a hliníka, obsahujúce 12 (perforované s jednotlivými dávkami) alebo 21 (neperforované) kapsúl.

Veľkosť balenia 84 tvrdých kapsúl v neperforovaných blistroch v škatuli.

Veľkosť balenia 84 x 1 tvrdých kapsúl v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami v škatuli.

Veľkosť balenia 84 tvrdých kapsúl v neperforovaných blistroch v sekundárnom zatavenom balení v papierovej skladačke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1346/001

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. februára 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE
POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé kapsuly

miglustat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg miglustatu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

84 tvrdých kapsúl

84 x 1 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Miglustat Dipharma

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé kapsuly

miglustat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ SA MAJÚ UVÁDZAŤ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL (blister v papierovej skladačke)

1. NÁZOV LIEKU

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé kapsuly

miglustat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg miglustatu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

84 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1346/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Miglustat Dipharma

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ PAPIEROVEJ SKLADAČKE

1. NÁZOV LIEKU

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé kapsuly

miglustat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER ZATAVENÝ V PAPIEROVEJ SKLADAČKE

1. NÁZOV LIEKU

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé kapsuly

miglustat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Miglustat Dipharma 100 mg tvrdé kapsuly miglustat

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je liek Miglustat Dipharma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Miglustat Dipharma
3. Ako užívať liek Miglustat Dipharma
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Miglustat Dipharma
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Miglustat Dipharma a na čo sa používa

Liek Miglustat Dipharma obsahuje liečivo miglustat, ktoré patrí do skupiny liekov ovplyvňujúcich metabolizmus. Miglustat Dipharma sa používa na liečbu dvoch chorôb:

- **Miglustat Dipharma je určený na liečbu dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, mierneho až stredného stupňa.**

Pri Gaucherovej chorobe typu 1 sa chemická látka nazývaná glukozylceramid nevylučuje z vášho tela. Začína sa ukladať do niektorých buniek imunitného systému tela. To môže vyvolať zväčšenie pečene a sleziny, zmeny v krvi a chorobu kostí.

Obvyklý spôsob liečby Gaucherovej choroby typu 1 je substitučná (náhradná) enzýmová terapia. Liek Miglustat Dipharma sa používa iba vtedy, ak liečba substitučnou enzýmovou terapiou nie je u pacienta vhodná.

- **Miglustat Dipharma je tiež určený na liečbu progredujúcich neurologických príznakov u dospelých a detských pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.**

Ak máte Niemannovu-Pickovu chorobu typu C, tuky (ako napríklad glykosfingolipidy) sa ukladajú do buniek Vášho mozgu. Toto môže mať za následok poruchy neurologických funkcií ako je pomalý pohyb očí, rovnováha, prehĺtanie, pamäť, a krčce.

Miglustat Dipharma inhibuje enzým glukozylceramid syntázu, ktorý je zodpovedný za prvý krok syntézy väčšiny glykosfingolipidov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Miglustat Dipharma

Neužívajte liek Miglustat Dipharma:

- ak ste alergický na miglustat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Miglustat Dipharma obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- ak trpíte chorobou obličiek
- ak trpíte chorobou pečene

Váš lekár pred liečbou a počas liečby liekom Miglustat Dipharma vykoná nasledujúce testy:

- vyšetrenie na kontrolu nervov v horných a dolných končatinách
- meranie hladiny vitamínu B₁₂
- ak ste dieťa alebo dospelávajúci chlapec/dievča s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C, bude sledovať rast
- sledovanie počtu krvných doštičiek (trombocytov)

Skúšky sa vykonávajú, pretože niektorí pacienti počas liečby liekom Miglustat Dipharma cítili mravčenie alebo trpnutie v rukách a nohách alebo sa u nich zaznamenal pokles telesnej hmotnosti. Skúšky pomôžu lekárovi rozhodnúť, či tieto účinky vyplývajú z vášho ochorenia alebo iných prítomných stavov, alebo sa jedná o vedľajšie účinky lieku Miglustat Dipharma (pre ďalšie podrobnosti, pozri časť 4).

Ak máte hnačku, váš lekár vás môže požiadať o zmenu stravy za účelom zníženia príjmu laktózy a cukrov ako napríklad sacharózy (trstinový cukor) alebo aby ste neužívali liek Miglustat Dipharma spolu s jedlom, alebo o dočasné zníženie dávky. V niektorých prípadoch lekár môže predpísať lieky proti hnačke ako je loperamid. U pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C liečených Miglustatom boli pozorované prípady Crohnovej choroby (zápalového ochorenia postihujúce črevo). Ak hnačka nereaguje na tieto opatrenia alebo máte akékoľvek iné brušné problémy, obráťte sa na svojho lekára. V takomto prípade môže lekár rozhodnúť o vykonaní ďalších vyšetrení, aby sa zistilo, či existuje iná príčina vašich príznakov.

Pacienti mužského pohlavia majú počas liečby liekom Miglustat Dipharma a 3 mesiace po jej ukončení používať spoľahlivú kontrolu počatia (antikoncepčnú metódu).

Deti a dospelávajúci

Nedávajte tento liek deťom a dospelávajúcim (mladším ako 18 rokov) s Gaucherovou chorobou typu 1, pretože nie je známe či účinkuje pri tejto chorobe.

Iné lieky a liek Miglustat Dipharma

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Oznámte svojmu lekárovi, ak užívate lieky s obsahom imiglucerázy, ktoré sa niekedy užívajú súčasne s liekom Miglustat Dipharma. Tieto lieky môžu znižovať množstvo lieku Miglustat Dipharma vo vašom tele.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Nesmiete užívať liek Miglustat Dipharma, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Váš lekár vám poskytne viac informácií. Počas liečby liekom Miglustat Dipharma musíte používať účinnú ochrannú metódu pred otehotnením. Nedoďte, ak užívate liek Miglustat Dipharma.

Pacienti mužského pohlavia majú počas liečby liekom Miglustat Dipharma a 3 mesiace po jej ukončení používať spoľahlivú kontrolu počatia (antikoncepčnú metódu).

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Miglustat Dipharma môže u vás vyvolať závraty. Ak máte závraty, neved'te vozidlá ani nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať liek Miglustat Dipharma

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- **Gaucherova choroba typu 1:** Zvyčajná dávka pre dospelých je 1 kapsula (100 mg) trikrát denne (ráno, na obed a večer). To znamená maximálne 3 kapsuly (300mg) denne.
- **Niemannova-Pickova choroba typu C:** Zvyčajná dávka pre dospelých a dospievajúcich (starších ako 12 rokov) je 2 kapsuly (200 mg) trikrát denne (ráno, na obed a večer). To znamená maximálne 6 kapsúl (600 mg) denne.

Lekár upraví dávku deťom **mladším ako 12 rokov** s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.

Ak máte problémy s vašimi obličkami, môžete dostať nižšiu začiatočnú dávku. Ak užívate liek Miglustat Dipharma a máte hnačky, váš lekár vám možno zníži vašu dávku, napr. na jednu kapsulu (100 mg) jeden alebo dvakrát denne (pozri časť 4). Váš lekár vám oznámi ako dlho bude vaša liečba trvať.

Liek Miglustat Dipharma sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Prehltnite celú kapsulu a zapite ju pohárom vody.

Ak užijete viac lieku Miglustat Dipharma, ako máte

Ak užijete viac kapsúl, než vám bolo predpísané, poraďte sa ihneď so svojím lekárom. Miglustat bol v klinických skúškaniach užívaný v dávkach do 3 000 mg; toto spôsobilo pokles počtu bielych krviniek a ďalšie vedľajšie účinky podobné tým, ktoré sú popísané v časti 4.

Ak zabudnete užiť liek Miglustat Dipharma

Užite ďalšiu kapsulu vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať liek Miglustat Dipharma

Neprestaňte užívať liek Miglustat Dipharma bez vedomia svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky:

Niektorí pacienti pociťovali trpnutie alebo mravčenie vo svojich rukách a nohách (pozorované často). Toto môžu byť prejavy periférnej neuropatie, ako vedľajšieho účinku lieku Miglustat Dipharma alebo môžu vyplývať z aktuálneho stavu pacienta. Na sledovanie týchto vedľajších účinkov vám váš lekár vykoná niekoľko testov pred a počas liečby liekom Miglustat Dipharma (pozri časť 2).

Pokiaľ sami spozorujete niektorý z účinkov uvedených nižšie, oznámte to čím skôr svojmu lekárovi.

Pokiaľ pocítíte slabý tras, zvyčajne v **rukách**, **ohláste** to čo najskôr svojmu lekárovi. Tras často vymizne aj bez potreby ukončenia liečby. Niekedy však bude musieť váš lekár kvôli trasu dávku znížiť alebo liečbu liekom Miglustat Dipharma ukončiť.

Veľmi časté vedľajšie účinky – môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

Najčastejšie vedľajšie účinky sú hnačka, nadúvanie (vetry), bolesti brucha (žalúdka), zníženie telesnej hmotnosti a zníženie chuti do jedla.

Ak na začiatku liečby Miglustat Dipharma **chudnete**, neobávajte sa. Ľudia väčšinou počas liečby prestanú chudnúť.

Časté vedľajšie účinky – môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

Časté vedľajšie účinky liečby zahŕňajú bolesť hlavy, závraty, parestéziu (trpnutie alebo mravčenie), poruchy koordinácie, zníženie citlivosti (hmatu), dyspepsi (pálenie záhy), pocit nevoľnosti (nutkanie na vracanie), zápchu a vracanie, opuch alebo diskomfort (ťažkosti) v bruchu (žalúdku) a trombocytopénii (pokles počtu krvných doštičiek). Neurologické príznaky a trombocytopénia môžu vyplývať aj zo samotného ochorenia.

Iné vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, sú svalové kŕče alebo slabosť, únava, zimnica a celková nevoľnosť, depresia, poruchy spánku, zábudlivosť a pokles libida (sexuálnej túžby).

Väčšina pacientov zaznamená jeden alebo viac vedľajších účinkov uvedených vyššie, obvykle na začiatku alebo občas v priebehu liečby. Väčšina prípadov má mierny priebeh a celkom rýchlo odoznie. Pokiaľ vám niektoré z týchto vedľajších účinkov spôsobujú problémy, oznámte to svojmu lekárovi. Lekár(ka) môže znížiť dávku lieku Miglustat Dipharma alebo odporučiť iné lieky na potlačenie vedľajších účinkov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Miglustat Dipharma

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po “EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Miglustat Dipharma obsahuje

- Liečivo je miglustat. Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg miglustatu.
- Ďalšie zložky sú stearát horečnatý, želatína, oxid titaničitý (E171), tlačová farba (pozostávajúca z čierneho oxidu železitého (E172), propylénglykolu (E1520), hydroxidu draselného, šelaku).

Ako vyzerá liek Miglustat Dipharma a obsah balenia

Miglustat Dipharma je biela nepriehľadná 100 mg tvrdá kapsula s čiernym vytlačeným nápisom "DPH02" na vrchnej časti kapsuly a s čiernym vytlačeným nápisom "100" na spodnej časti kapsuly.

Kapsuly sa dodávajú v blistrových baleniach z PCTFE/PVC a hliníka, vo veľkosti balenia 84 tvrdých kapsúl v neperforovaných blistroch v škatuli alebo papierovej skladačke a 84 x 1 tvrdých kapsúl v perforovaných blistroch v škatuli s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
http: <http://www.ema.europa.eu>.