

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg miglustatu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 4 s dĺžkou približne 14 mm s nepriehľadnou bielou čiapočkou aj telom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Miglustat Gen.Orph je indikovaný na liečbu Gaucherovej choroby typu 1, mierneho až stredného stupňa u dospelých pacientov. Liek Miglustat Gen.Orph sa môže použiť iba v terapii pacientov, pre ktorých nie je vhodná substitučná enzýmová terapia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Miglustat Gen.Orph je indikovaná na liečbu progredujúcich neurologických symptómov 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 o Niemannovej-Pickovej choroby typu C.

Dávkovanie

Dávka 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.

Dávka 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:

Tabuľka 1.- Pediatrická populácia

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 používaním miglustatu u pacientov starších ako 70 rokov.

Poškodenie obličiek

Farmakokinetické údaje u pacientov s poškodením obličiek naznačujú zvýšenú systémovú expozíciu miglustatu. Pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 a s upraveným klírensom kreatinínu 50-70 ml/min/1,73 m² sa na začiatku musí podať dávka 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 na začiatku musí podať dávka 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. Liečba pacientov s vážnym poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m²) sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Poškodenie pečene

Miglustatu nebol hodnotený u pacientov s poškodením pečene.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Miglustatu 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 štúdiách 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 bol tento tras popisovaný ako zosilnený fyziologický tras rúk. Tras obvykle začal v priebehu prvého mesiaca liečby a v mnohých prípadoch sa vyriešil po prvom až treťom mesiaci liečby. Zníženie dávky môže viesť k zlepšeniu trasu v priebehu niekoľkých dní, avšak v niektorých prípadoch je 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 glycidov), 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 Miglustat Gen.Orph boli po uvedení lieku na trh pozorované prípady Crohnovej choroby. Poruchy gastrointestinálneho traktu sú častým nežiaducim účinkom Miglustat Gen.Orph. 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 používať spoľahlivé antikoncepčné metódy počas liečby miglustatu a 3 mesiace po jej ukončení. Liečba miglustatu sa má ukončiť a spoľahlivá antikoncepcia sa má používať počas nasledujúcich 3 mesiacov pred pokusom o počatie (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 by mali miglustatu obozretne užívať pacienti s poškodením obličiek alebo pečene. Existuje úzky vzťah medzi renálnou funkciou a klírensom miglustatu. Systémová expozícia miglustatu je u pacientov s vážnym poškodením funkcie obličiek výrazne zvýšená (pozri časť 5.2). Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností nie sú v súčasnosti známe odporúčané dávkovania pre pacientov s poškodením obličiek a pečene. Užívanie miglustatu pacientmi s vážnym poškodením obličiek (klírens kreatinínu $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sa neodporúča.

Gaucherova choroba typu 1

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

Z dôvodu častého výskytu nedostatku vitamínu B₁₂ u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 sa odporúča pravidelné sledovanie hladiny vitamínu B₁₂.

U pacientov liečených miglustatom boli pozorované prípady periférnej neuropatie, niekedy sprevádzané deficitom vitamínu B₁₂ a monoklonálnou gamapatiou. Periférna neuropatia sa v porovnaní s celkovou populáciou zdá byť častejšia u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1. Všetci pacienti by sa mali podrobiť neurologickému vyšetreniu na začiatku a opätovne počas liečby.

U pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 sa odporúča pravidelné monitorovanie počtu trombocytov. V skupine pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, u ktorých došlo k zmene liečby z 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 miglustatom.

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 u pediatrickej populácie

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.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Obmedzené údaje naznačujú, že súčasné 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 iba 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 Gen.Orph by sa nemal 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 by mali používať antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia majú používať spoľahlivé antikoncepčné metódy počas liečby Miglustat Gen.Orph a 3 mesiace po jej ukončení (pozri časti 4.4 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Miglustatu má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ako časté nežiaduce reakcie boli hlásené závraty a pacienti trpiaci závratmi by nemali viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

V 11 klinických štúdiách 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 miernej až strednej závažnosti. Vyskytovali sa s podobnou frekvenciou pri všetkých indikáciách a testovaných dávkach.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií alebo spontánnych hlásení, vyskytujúce sa u > 1 % pacientov, sú zoradené v nasledujúcej tabuľke podľa systému a periodicity výskytu (veľmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, menej časté: $\geq 1/1000$ 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.

Tabuľka 2.– Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	abnormálne výsledky štúdií vedenia nervového impulzu
----------------------------------	-------	--

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

Miglustat bol sledovaný aj v indikáciách, kedy hlásené nežiaduce reakcie ako napríklad neurologické a neuropsychologické symptómy/znaky, kognitívna dysfunkcia a trombocytopénia mohli byť spôsobené 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 štúdií bol miglustat podávaný u HIV pozitívnych pacientov v dávkach do 3 000 mg/deň po dobu až šiestich mesiacov. Zistené nežiaduce účinky zahŕňali: granulocytopéniu, závraty a parestézie. V podobnej skupine pacientov, ktorí dostávali 800 mg/deň alebo vyššiu dávku, sa tiež zistili leukopénia a neutropénia.

Manažment

V prípade predávkovania sa odporúča štandardná lekárska starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné prípravky ovplyvňujúce tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne prípravky ovplyvňujúce tráviaci trakt a metabolizmus. ATC kód: A16AX06

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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.

Pivotná 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 prebehla ako 6 mesačná porovnávacía štúdia, 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 však znížil počet trombocytov a zvýšila aktivita chitotriozidázy, čo naznačuje, že monoterapia miglustatom nemusí udržať nezmenenú kontrolu nad aktivitou ochorenia u všetkých pacientov. V predĺženej terapii pokračovalo 29 pacientov.

Oproti výsledkom po 6 mesiacoch bola kontrola aktivity ochorenia po 18 a 24 mesiacoch liečby miglustatom v monoterapii nezmenená (u 20 resp. 6 pacientov). Po prechode na monoterapiu miglustatom sa u žiadneho z pacientov nezaznamenalo zhoršenie Gaucherovej choroby typu 1.

V oboch vyššie uvedených štúdiách bola použitá celková denná dávka 300 mg miglustatu, podávaná v 3 jednotlivých dávkach. Dodatočná štúdia monoterapie prebehla na 18 pacientoch 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 dvoch rokov spĺňali kritéria stabilného ochorenia. Terapia pacientov bola zmenená na monoterapiu miglustatom 100 mg trikrát denne. Veľkosť pečene (primárna premenná efektivity) sa nezmenila od začiatku sledovania až po jeho koniec. Šesť pacientov prerušilo liečbu miglustatom predčasne v súvislosti s potenciálnym zhoršením ochorenia, tak ako to bolo zadané v štúdiu. Trinásť pacientov prerušilo terapiu v súvislosti s nežiaducimi účinkami. Od začiatku do konca štúdie bolo zaznamenané mierne 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 z nich ostalo v rozmedzí týchto terapeutických cieľov aj v dvadsiatom štvrtom mesiaci.

Kostné prejavy Gaucherovej choroby typu 1 boli hodnotené v 3 otvorených klinických štúdiách u pacientov liečených miglustatom v dávke 100 mg trikrát denne počas 2 rokov ($n = 72$). Výsledky čiastkovej analýzy nekontrolovaných údajov ukázali zvýšenie Z skóre kostnej denzity v driekovej chrbtici a 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 so miglustatu môže redukovať progresiu klinicky relevantných neurologických symptómov.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre miglustatu boli stanovené u zdravých dobrovoľníkov 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 dobrovoľníkov sa miglustat rýchlo absorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje približne 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť nebola stanovená. Súčasné podanie potravy znižuje stupeň absorpcie ($C_{\max}$ bolo znížené o 36 % a $t_{\max}$ oneskorené o 2 h), ale nemá štatisticky významný vplyv na rozsah absorpcie miglustatu (AUC znížené o 14 %).

Distribučný objem miglustatu je 83 l. Miglustat sa neviaže na plazmatické bielkoviny. Miglustat sa vylučuje najmä renálnou exkréciou a množstvo nezmeneného účinnej látky v moči je 70 – 80 % podanej dávky. 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 Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je porovnateľná s farmakokinetikou zdravých dobrovoľníkov.

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 vážne 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 s vážnym poškodením obličiek.

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

Farmakokinetické údaje u pacientov s poškodením pečene, 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 poškodenia sliznice gastrointestinálneho traktu (erózie a ulcerácie). Ďalšie účinky pozorované na zvieratách pri dávkach, ktoré majú za následok podobnú až mierne vyššiu systémovú 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 žalúdočnou 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 výsledkami pozorovanými u ľudí (na základe AUC- ∞) pri dávke odporúčanej pre humánne použitie. Dávka nevyvolávajúca žiadny efekt (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 málo relevantný pre ľudí.

Podávanie miglustatu samcom a samiciam myši CD1 žalúdočnou 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 stolice odpovedali dávky 8, 16 a 33/19 násobku najvyššej odporúčanej dávky pre ľudí (200 mg trikrát denne). Niekedy sa vyskytli karcinómy hrubého čрева pri všetkých dávkach so štatisticky významným nárastom v skupine s najvyšším dávkovaním. Relevanciu týchto nálezov pre ľudí nie je možné vylúčiť. Nebolo zistené žiadne zvýšenie výskytu nádorov v akomkoľvek orgáne v súvislosti s účinnou látkou.

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

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch 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

karboxymetylškrob A, sodná soľ

povidón (K30)
stearan horečnatý

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyamid/hliník/PVC/hliník/ blister, obsahujúce 7 (perforovaná jednotková dávka) alebo 7 (neperforovaných) kapsúl.

Veľkosť balenia 84 kapsúl v neperforovaných blistroch.

Veľkosť balenia 84 x 1 kapsúl v perforovaný blister s jednotlivými dávkami.

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

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1232/001

EU/1/17/1232/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10 novembra 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19 septembra 2022

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. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ 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. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Delpharm Reims

10 rue Colonel Charbonneaux

51100 Reims

Francúzko

Centre Lab

ZA Granderaie

23000 Guéret

Francúzko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

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

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrdé kapsuly

miglustat

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg miglustatu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

84 kapsúl

84x1 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA 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 VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

Miglustat Gen.Orph

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE (neperforovaných blistroch)

BLISTRE (perforovaný blister s jednotlivými dávkami)

1. NÁZOV LIEKU

Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrdé kapsuly

miglustat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gen.Orph 

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrdé kapsuly miglustat

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, 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 Gen.Orph a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete liek Miglustat Gen.Orph
3. Ako užívať liek Miglustat Gen.Orph
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Miglustat Gen.Orph
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Miglustat Gen.Orph a na čo sa používa

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

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

U pacientov s Gaucherovu chorobou typu 1 sa chemická látka nazývaná glukozylceramid nevylučuje z tela. Začína sa ukladať do niektorých buniek imunitného systému. To môže vyvolať zväčšenie pečene a sleziny, zmeny v krvnom obraze a chorobu kostí.

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

- **Miglustat Gen.Orph je tiež určená 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 glukosfingolipidy) sa ukladajú do buniek Vášho mozgu. Toto môže mať za následok poruchy neurologických funkcií ako je pomalý pohyb očí, rovnováha, prehĺtanie, pamäť, a kŕče.

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

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete liek Miglustat Gen.Orph

Neužívajte liek Miglustat Gen.Orph:

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

Upozornenia a opatrenia

Skôr ako začnete užívať liek Miglustat Gen.Orph oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi

- či trpíte chorobou obličiek
- či trpíte chorobou pečene

Váš lekár pred začatím liečby liekom Miglustat Gen.Orph a v priebehu liečby vykoná tieto testy:

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

Skúšky sa vykonávajú, pretože niektorí pacienti počas liečby liekom Miglustat Gen.Orph cítili mravčenie alebo típnutie v rukách a nohách alebo sa u nich zaznamenal pokles telesnej hmotnosti. Skúšky pomôžu lekárovi pri rozhodovaní, či tieto účinky vyplývajú z ochorenia, celkového stavu pacienta alebo sa jedná o vedľajšie účinky lieku Miglustat Gen.Orph (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 sacharóza (trstinový cukor) alebo aby ste neužívali liek Miglustat Gen.Orph 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 Miglustat Gen.Orph boli pozorované prípady Crohnovej choroby (zápalové ochorenie postihujúce črevo). Ak hnačka nereaguje na tieto opatrenia alebo máte 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 užívania lieku Miglustat Gen.Orph a 3 mesiace po jej ukončení používať spoľahlivú kontrolu počatia (antikoncepčnú metódu).

Deti a dospievajúci

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

Iné lieky a liek Miglustat Gen.Orph

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

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

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

Pacienti mužského pohlavia majú počas užívania lieku Miglustat Gen.Orph 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 Gen.Orph môže u vás vyvolať závraty. Ak máte závraty, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

Liek Miglustat Gen.Orph obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať liek Miglustat Gen.Orph

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

- **Gaucherovej chorobe typu 1:** Zvyčajná dávka pre dospelých je 1 kapsula (100 mg) trikrát denne (ráno, na obed a večer). To znamená maximálne 3 kapsuly (300 mg) 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 obličkami, Váš lekár Vám možno zníži začiatočnú dávku. Ak užívate liek Miglustat Gen.Orph a máte hnačky, váš lekár vám možno zníži vašu dávku, napríklad na jednu kapsulu (100 mg) jeden alebo dvakrát denne (pozri časť 4). Váš lekár vám oznámi ako dlho bude vaša liečba trvať.

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

Ak ste užili viac lieku Miglustat Gen.Orph, ako ste mali:

Ak užijete viac kapsúl, než vám bolo predpísané, poraďte sa ihneď so svojím lekárom. Miglustat bol v klinických štúdiách 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 ste zabudli užiť liek Miglustat Gen.Orph:

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

Ak prestanete užívať liek Miglustat Gen.Orph:

Neprestaňte užívať liek Miglustat Gen.Orph bez vedomia svojho lekára.

Ak máte 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 neprejavia u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky:

Niektorí pacienti pociťovali trpnutie alebo mravčenie na rukách a nohách (pozorované často).

Toto môžu byť prejavy periférnej neuropatie, ako vedľajšieho účinku lieku Miglustat Gen.Orph alebo môžu vyplývať z aktuálneho stavu pacienta. Na sledovanie týchto vedľajších účinkov vám váš lekár vykoná niekoľko testov pred a počas liečby liekom Miglustat Gen.Orph (pozri časť 2).

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

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

Veľmi časté účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

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

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

Časté účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Časté vedľajšie účinky liečby zahŕňajú bolesť hlavy, závraty, parestéziu (tŕpnutie alebo mravčenie), poruchy koordinácie, zníženie citlivosti (hmatu), dyspepsiou (pálenie záhy), pocit nevoľnosti, zápchu, vracanie, nadúvanie alebo diskomfort (ťažkosti) v brušnej dutine (žalúdku) a trombocytopénii (pokles počtu krvných doštičiek). Neurologické poruchy a trombocytopénia môžu vyplývať aj zo samotného ochorenia.

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

Väčšina pacientov zaznamená jeden alebo viac vedľajších účinkov, obvykle na začiatku alebo občas v priebehu liečby. Väčšina prípadov má mierny priebeh a relatívne rýchlo odoznie. Pokiaľ vám niektoré z týchto vedľajších účinkov spôsobujú problémy, oznámte to svojmu lekárovi. Lekár(ka) môže znížiť dávku lieku Miglustat Gen.Orph alebo odporučiť liečbu 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 Prilohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Miglustat Gen.Orph

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli za “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 Gen.Orph obsahuje

Liečivo je miglustat 100 mg.

Ďalšie zložky sú:

karboxymetylškrob A, sodná soľ

povidón (K30)

stearan horečnatý

želatína

oxid titaničitý (E171)

Pozri časť 2 Liek Miglustat Gen.Orph obsahuje sodík

Ako vyzerá liek Miglustat Gen.Orph a obsah balenia

Liek Miglustat Gen.Orph 100 mg tvrdé kapsuly sú tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 4 s dĺžkou 14 mm s bielou nepriehľadnou čiapočkou aj telom.

Veľkosti balenia 84 kapsúl v neperforovaných blistroch a 84 x 1 kapsúl v perforovaný blister s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobcovia:

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Francúzsko
alebo
Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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.: +32 (0)496 85 87 49
email: reg@studiopharma.be

Česká republika

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

Magyarország

HMS Pharma Kft.
Tel.: +36 30 375 8124
e-mail: pharmacovigilance@hmspharma.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**Ελλάδα**

Gen.Orph

Τηλ: +33 (0)1 47 71 04 50

email: contact@gen-orph.com**España**

Biojam España, S.L.

Tel: +34 683 13 71 84

e-mail: drugsafety.es@phagecon.pt**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**Norge**

Gen.Orph

Tlf: +46 (0)8 21 54 45

e-mail: pharmacovigilance.SE@propharmagroup.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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{mesiac RRRR}>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky [http: http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Sú tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.