**Súhrn charakteristických vlastností lieku**

# 1. Názov lieku

#### Miglustat G.L. Pharma 100 mg tvrdé kapsuly

**2. kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

Každá kapsula obsahuje 100 mg miglustatu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá kapsula obsahuje 0,23 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. Lieková forma**

Tvrdá kapsula.

Biele nepriehľadné tvrdé kapsuly veľkosti 4, naplnené bielym až takmer bielym granulátom.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Miglustat G.L. Pharma je indikovaný na perorálnu liečbu 1. typu Gaucherovej choroby , mierneho až stredného stupňa u dospelých pacientov. Miglustat G.L. Pharma sa môže použiť iba na terapiu pacientov, pre ktorých nie je vhodná substitučná enzýmová terapia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Miglustat G.L. Pharma je indikovaný na liečbu progredujúcich neurologických symptómov dospelých a pediatrických pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C (pozri časť 4.4, a 5.1).

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Terapiu majú viesť lekári, ktorí majú primerané skúsenosti s liečbou Gaucherovej choroby alebo Niemannovej-Pickovej choroby typu C .

Dávkovanie

Dávkovanie u pacientov s 1. typom Gaucherovej choroby.

*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 1. typom Gaucherovej choroby 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 dospievajúcich (vek 12 rokov a viac) s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg trikrát denne.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Plocha tela (m2)** | **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 Miglustatom G.L. Pharma je potrebné pravidelne prehodnocovať (pozri časť 4.4).

Skúsenosti s podávaním Miglustatu G.L. Pharma pacientom mladším ako 4 roky, s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C, , sú obmedzené.

***Špeciálne populácie***

***Starší pacienti***

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

***Pacienti s poruchou funkcie obličiek***

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

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).

***Pacienti s poruchou funkcie pečene***

Miglustat nebol hodnotený u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Miglustat G.L. Pharma možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

**4.3 Kontraindikácie**

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

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Tremor

V klinických štúdiách udávalo počas liečby približne 37 % pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 a približne 58 % pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C trasenie. U pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 bolo toto trasenie popisované ako zosilnený fyziologický tras rúk. Trasenie obvykle začalo v priebehu prvého mesiaca liečby a v mnohých prípadoch sa vyriešilo medzi prvým až tretím mesiacom liečby. Zníženie dávky môže viesť k zlepšeniu trasenia 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 individualizovanú úpravu diéty (ako napríklad zníženie príjmu sacharózy, laktózy a iných sacharidov), na 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 lebo 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.

Ovplyvnenie spermatogenézy

Pacienti mužského pohlavia by mali počas terapie používať spoľahlivú antikoncepciu. Štúdie na potkanoch ukázali, že miglustat nepriaznivo ovplyvňuje spermatogenézu a parametre spermií a znižuje plodnosť (pozri časti 4.6 a 5.3). Skôr ako budú k dispozícii ďalšie informácie, odporúča sa, aby pacienti mužského pohlavia pred splodením dieťaťa prerušili liečbu miglustatom a používali spoľahlivú antikoncepciu ešte ďalšie 3 mesiace.

Osobitné populácie

Kvôli nedostatočným skúsenostiam by mali miglustat obozretne užívať pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Existuje úzky vzťah medzi renálnou funkciou a klírensom miglustatu. Systémová expozícia miglustatu je u pacientov so závažnou poruchou 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 ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m2) sa neodporúča.

1. typ Gaucherovej choroby

Aj keď sa u pacientov s 1. typom Gaucherovej choroby neuskutočnilo žiadne bezprostredné porovnanie so substitučnou enzýmovou terapiou pri liečbe dovtedy neliečených pacientov, neexistuje žiadny dôkaz o výhode miglustatu z hľadiska účinnosti alebo bezpečnosti oproti substitučnej enzýmovej terapii.

Substitučná enzýmová terapia 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, so sprievodnými stavmi ako sú deficit vitamínu B12 a monoklonálna gamapatiou alebo bez nich. 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 sledovanie počtu krvných doštičiek. V skupine pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, u ktorých došlo k zmene liečby zo substitučnej enzýmovej terapie na liečbu miglustatom, bolo pozorované mierne zníženie počtu krvných doštičiek bez spojitosti s krvácaním.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Prínos liečby miglustatom 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 miglustatom 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.

Pediatrická populácia

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

Tento liek obsahuje 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 substitúcie imiglucerázou pacientom s 1. typom Gaucherovej choroby môže mať za následok zníženie účinku miglustatu (približné zníženie o 22 % Cmax 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 ukázali reprodukčnú toxicitu, vrátane ťažkého priebehu pôrodu (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. Miglustat 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).

Kým nebudú dostupné ďalšie informácie, odporúča sa, aby pred snahou o oplodnenie pacienti mužského pohlavia miglustat vysadili a ďalšie 3 mesiace používali spoľahlivú antikoncepciu.

Ženy v reprodukčnom veku by mali používať antikoncepciu. Muži by počas užívania miglustatu mali používať spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 5.3).

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Miglustat má zanedbateľný účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ako častý nežiaduci účinok boli hlásené závraty, a pacienti trpiaci závratmi nemajú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky v klinických štúdiách s miglustatom boli hnačky, flatulencia, bolesť brucha, strata telesnej hmotnosti a tras (pozri časť 4.4). Najčastejšie hláseným vážnym nežiaducim účinkom v klinických štúdiách bola periférna neuropatia (pozri časť 4.4).

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

Zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky z klinických štúdií a spontánnych hlásení (po uvedení lieku na trh), vyskytujúce sa u > 1 % pacientov, sú zoradené v nasledujúcej tabuľke podľa systému orgánovej triedy a frekvencie výskytu:

Veľmi časté ≥ 1/10

Časté ≥ 1/100 až < 1/10

Menej časté ≥ 1/1000 až < 1/100

Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000

Veľmi zriedkavé <1/10 000)

Neznáme nedá sa stanoviť z dostupných údajov.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| **Trieda orgánových systémov** | **Nežiaduci účinok** | **Frekvencia** |
| --- | --- | --- |
| *Poruchy krvi a lymfatického systému* | Trombocytopénia | Časté |
| *Poruchy metabolizmu a výživy* | Úbytok telesnej hmotnosti Znížená chuť do jedla | Veľmi časté |
| *Psychické poruchy* | DepresiaInsomniaZníženie libida  | Časté |
| *Poruchy nervového systému* | Trasenie | Veľmi časté |
| Periférna neuropatiaAtaxiaAmnéziaParestéziaHypoestéziaBolesti hlavyZávraty  | Časté |
| *Poruchy gastrointestinálneho traktu* | HnačkaFlatulenciaBolesti brucha | Veľmi časté |
| NevoľnosťVracanieAbdominálna distenzia/diskomfortZápchaDyspepsia  | Časté |
| *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*  | Svalové kŕčeSvalová slabosť  | Časté |
| *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania* | ÚnavaSlabosťZimnicaCelková nevoľnosť  | Časté |
| *Laboratórne a funkčné vyšetrenia* | abnormálne vedenia nervového impulzu  | Časté |

Popis vybraných nežiaducich účinkov

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

Miglustat bol sledovaný aj v indikáciách, kedy hlásené nežiaduce udalosti ako napríklad nežiaduce účinky: neurologické a neuropsychologické symptómy/znaky, kognitívna dysfunkcia a trombocytopénia, ktoré 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Symptómy

Akútne príznaky z predávkovania neboli zistené. Počas klinického skúšania 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 liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, ATC kód: A16AX06

1. typ Gaucherovej choroby

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 glukozylceramid syntázy, 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 substitučnou enzýmovou terapiou. Dôvody pre neprijatie substitučnej enzýmovej terapie 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 × 109/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 krvných doštičiek bol priemerne zvýšený o 22,2 × 109/l a koncentrácia hemoglobínu priemerne o 0,95 g/dl.

Druhá otvorená kontrolovaná štúdia randomizovala 36 pacientov, ktorí boli liečení minimálne dva roky substitučnou enzýmovou terapiou v troch skupinách: pokračovanie s imiglucerázou, imigluceráza v kombinácii s miglustatom alebo prechod na miglustat. Táto štúdia prebehla ako 6 mesačná randomizovaná porovnávacia 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 krvných doštičiek 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 obidvoch 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 3 rokov substitučnú enzýmovú terapiu 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. 6 pacientov prerušilo liečbu miglustatom predčasne v súvislosti s potenciálnym zhoršením ochorenia, tak ako to bolo zadefinované v štúdii. Trinásti pacienti prerušili 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 krvných doštičiek [-44,1 × 109/l (95 % CI: –57,6 – 30,7)]. 21 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 24. 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 spoločnej analýzy nekontrolovaných údajov ukázali zvýšenie Z-skóre kostnej minerálovej denzity v driekovej chrbtici a krčku femuru o viac ako 0,1 jednotiek oproti pôvodnej hodnote u 27 (57 %) a 28 (65 %) pacientov u ktorých sa uskutočnilo longitudinálne meranie kostnej denzity. Počas terapie neboli zaznamenané žiadne záchvaty bolesti kostí (kostné krízy), nevaskulárne nekrózy ani zlomeniny.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Niemannova-Pickova choroba typu C je veľmi vzácna, invariabilne/konštantne progredujúca choroba s eventuálne smrteľnou neurodegeneratívnou poruchou, charakterizovaná poruchou intracelulárneho

pohybu lipidov. Neurologické symptómy sú sekundárne k abnormálnej akumulácii glykosfingolipidov v neuronálnych bunkách a gliach.

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 pediatrických 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 pediatrických, dospievajúcich a dospelých pacientov vo veku od 1 – 43 rokov. Obvyklá dávka miglustatu u dospelých pacientov bola 200 mg trikrát denne a u pediatrických 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 symptómov.

Prínos liečby miglustatom 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 miglustatom (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, dospievajúcich a detí s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C alebo 3. typom Gaucherovej choroby .

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 (Cmax bolo znížené o 36 % a tmax oneskorené o 2 h), 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 nezmeneného liečiva v moči je 70 – 80 % podanej dávky. Perorálny klírens (CL/F) je 230 ± 39 ml/min. Priemerný biologický polčas 6–7 h.

Po podaní jednotlivej dávky 100 mg miglustatu označeného rádionuklidom 14C 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, naznačujúci 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 dobrovoľníkov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u pediatrických 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 viedlo k hodnotám Cmax a AUC, ktoré prestavujú 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 poruchou funkcie 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 pacientov (> 70 rokov) nie sú dostupné.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Najdôležitejšími účinkami spoločnými u všetkých druhov boli úbytok hmotnosti a hnačka, a pri vyšších dávkach poškodenie sliznice gastrointestinálneho traktu (erózie a ulcerácie). Ďalšie účinky pozorované na zvieratách pri dávkach, ktoré majú pri plazmatických hladinách 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 hyperplázie 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 AUC0-∞) 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 myší CD1 perorálnou 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 stolicou odpovedali dávky 8, 16 a 33/19 násobku najvyššej odporúčanej dávky pre ľudí (200 mg trikrát denne). Niekedy sa vyskytli karcinómy hrubého čreva 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 vplyv na semenotvorný epitel semenníkov. Iné štúdie, v súlade s pozorovaným znížením plodnosti, odhalili zmeny parametrov spermií (pohyblivosti a štruktúry). Tieto následky sa vyskytli pri expozícii hladinám podobným plazmatickým hladinám u pacientov, ale vykazovali reverzibilitu. Miglustat ovplyvnil prežívanie embrya a plodu potkanov a králikov, bolo pozorované narušenie priebehu pôrodu, 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 sodná soľ karboxymetylškrobu

povidón

stearan horečnatý

Obal kapsuly oxid titaničitý (E171)

želatína

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PE/PCTFE-Alu blister obsahujúci 84 kapsúl.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

**7. DRŽITEĽ Rozhodnutia o registrácii**

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach

Rakúsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

87/0438/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. septembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. októbra 2019

1. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2020