

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Miglustat Accord 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.

Tvrdé želatínové kapsuly (bielej nepriehľadnej farby) veľkosti 4 naplnené homogénnym bielym až šedo-bielym granulátom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Miglustat Accord je indikovaný na liečbu progredujúcich neurologických prejavov u dospelých a pediatrických 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 má skúsenosti s liečbou Gaucherovej choroby alebo ak je to vhodné 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 Accord 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 liečbu dospelých pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200

mg trikrát denne.

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka pre liečbu dospievajúcich pacientov (vo veku 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 podľa plochy povrchu tela na základe 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 liečby Miglustatom Accord je potrebné pravidelne prehodnocovať (pozri časť 4.4).

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

Osobitné populácie

Starší ľudia

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

Poškodenie 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 na začiatku musí podať dávka 100 mg dvakrát denne a dávka 200 mg dvakrát denne (u pacientov mladších ako 12 rokov upravená podľa plochy povrchu tela) pacientom 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 a dávka 100 mg dvakrát denne (u pacientov mladších ako 12 rokov upravená podľa plochy povrchu tela) pacientom s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C. U pacientov s vážnym poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m²) sa užívanie neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Poškodenie pečene

Miglustat Accord nebol hodnotený u pacientov s poškodením pečene.

Spôsob podávania

Miglustat Accord je možné užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť 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 tremor. 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 po prvom až treťom mesiaci pokračujúcej 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 individuálne zmeny stravovania (ako napríklad zníženie príjmu sacharózy, laktózy a iných glycidov), užívanie miglustatu medzi jedlami a/alebo s liekmi 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 vyšetrení v súlade s klinickou praxou. Miglustat nebol hodnotený u pacientov s anamnézou závažného gastrointestinálneho ochorenia vrátane zápalového ochorenia čriev.

Ovplyvnenie spermatogenézy

Pacienti mužského pohlavia majú používať spoľahlivé antikoncepčné metódy počas liečby Miglustatom Accord a 3 mesiace po jej ukončení. Liečba Miglustatom Accord 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 spermatogézu, parametre spermií a znižuje plodnosť (pozri časti 4.6 a 5.3).

Osobitné populácie

Kvôli nedostatočným skúsenostiam majú Miglustat Accord obozretne užívať pacienti s poškodením obličiek alebo pečene. Existuje úzky vzťah medzi renálnou funkciou a klírensom miglustatu. Systémová expozícia miglustatu je u pacientov so závažným poškodením 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 Accord pacientmi so závažným 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 Accord 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 Accord 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.

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 sa majú 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 zo SET na liečbu Miglustatom Accord, bolo pozorované mierne zníženie počtu

trombocytov bez spojitosti s krvácaním.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Priaznivý účinok liečby Miglustatom Accord na neurologické prejavy u pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je potrebné pravidelne prehodnotiť, napríklad každých 6 mesiacov; pokračovanie liečby sa má prehodnotiť najmenej po jednom roku liečby Miglustatom Accord.

U niektorých pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C liečených Miglustatom Accord bol zaznamenaný mierny pokles počtu trombocytov, bez asociácie s krvácaním. V klinických štúdiách bol u 40 % – 50 % 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 choroby liečení miglustatom, bolo hlásené spomalenie rastu, pričom úvodná redukcia prírastku hmotnosti môže byť sprevádzaná alebo nasledovaná redukciou rastu. U pediatrických pacientov a dospievajúcich liečených Miglustatom Accord je potrebné monitorovať rast; je potrebné individuálne zvážiť pomer prínos/riziko a rozhodnúť o pokračovaní liečby.

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 účinku miglustatu (približné zníženie o 22 % C_{max} a o 14 % AUC bolo pozorované v malej štúdiu 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 toxicitu matky a embryofetálnu toxicitu, vrátane zníženého embryofetálneho prežívania (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Miglustat prechádza placentou. Miglustat Accord sa nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či miglustat prechádza do materského mlieka. Miglustat Accord 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 reprodukčnom veku majú používať antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia majú používať spoľahlivé antikoncepčné metódy počas liečby Miglustatom Accord a 3 mesiace po jej ukončení (pozri časti 4.4 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Miglustat Accord má zanedbateľný účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ako častý nežiaduci účinok boli hlásené závraty, a pacienti trpiaci závratmi by nemali viesť vozidlá ani 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 závažným nežiaducim účinkom miglustatu v klinických štúdiách 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 účinky boli miernej až strednej závažnosti. Vyskytovali sa s podobnou frekvenciou pri všetkých indikáciách a testovaných dávkach.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky 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 účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: trombocytopenia

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: trasenie

Časté: periférna neuropatia, ataxia, amnézia, parestézia, hypoestézia, 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, celková nevoľnosť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: abnormálne vedenia nervového impulzu

Popis vybraných nežiaducich účinkov

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 účinky ako napríklad

neurologické a neuropsychologické symptómy/prejavy, kognitívna dysfunkcia a trombocytopenia 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 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

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 IC_{50} 20-37 μ M 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 ťažkosť 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 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 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 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 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 zadefinované 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 a časom smrteľná neurodegeneratívna porucha, charakterizovaná poruchou intracelulárneho pohybu lipidov. Neurologické prejavy sú sekundárne k abnormálnej akumulácii glykosfingolipidov v neuronálnych bunkách a gliách.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti Miglustatu Accord v liečbe Niemannovej-Pickovej choroby typu C pochádzajú z prospektívnej otvorenej klinickej štúdie a retrospektívneho prieskumu. Klinická štúdia zahŕňala 29 dospelých a mladistvých pacientov počas 12 mesiacov kontrolovaného obdobia, po ktorom nasledovala predĺžená liečba o priemernej dĺžke 3,9 až 5,6 rokov. Navyše bolo 12 pediatrických pacientov zaradených do nekontrolovanej podštúdie trvajúcej v priemere celkom 3,1 až 4,4 rokov. Z 41 pacientov zaradených do štúdie bolo 14 pacientov liečených Miglustatom Accord viac ako 3 roky. Analýza zahŕňala zhodnotenie terapie 66 pacientov, ktorí boli liečení Miglustatom Accord priemerne 1,5 roka mimo klinickej štúdie. Údaje z obidvoch sledovaní zahŕňali pediatrických, dospievajúcich a dospelých pacientov vo veku od 1 – 43 rokov. Obvyklá dávka Miglustatu Accord u dospelých pacientov bola 200 mg trikrát denne a u pediatrických pacientov bola upravená podľa plochy povrchu tela.

Údaje celkovo ukazujú, že liečba Miglustatom Accord môže znížiť progresiu klinicky relevantných neurologických symptómov u pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.

Priaznivý účinok liečby Miglustatom Accord pre neurologické prejavy u pacientov s Niemann-

Pickovou chorobou typu C je potrebné pravidelne prehodnotiť, napríklad každých 6 mesiacov, pokračovanie liečby sa má prehodnotiť najmenej po jednom roku liečby Miglustatom Accord (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 liečiva 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. Elimináčny 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 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 pacientov 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 $AUC_{0-\infty}$, 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 poškodením obličiek ukázali, že CL/F sa s klesajúcou funkciou obličiek znižuje. Aj keď počty jedincov s miernym a stredne závažným stupňom poškodenia obličiek boli veľmi nízke, údaje naznačujú približné zníženie CL/F o 40 % pri miernom a o 60 % pri stredne závažnom stupni poškodenia obličiek (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, 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 $AUC_{0-\infty}$) 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 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 degeneráciu a atrofiu semenných kanálikov. Iné štúdie, v súlade s pozorovaným znížením plodnosti, odhalili zmeny parametrov spermii (koncentrácia spermii, pohyblivosť a štruktúra). Tieto následky sa vyskytli pri plazmatických hladinách dávok upravených pre plochu povrchu tela podobných plazmatickým 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

Granulát pre enkapsuláciu

karboxymetyľškrob, sodná soľ (typ A),
povidón K30,
stearan horečnatý.

Obal kapsuly

Telo kapsuly

želatína,
oxid titaničitý (E171).

Hlavica kapsuly
želatína,
oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PCTFE-Alu blistre, dodávané ako škatuľa so 14 x 1 alebo 84 x 1 kapsulami.

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 REGISTRÁCI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0008/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24.január 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023