

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zavesca 100 mg tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje miglustatum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílé tobolky s černě vytištěným nápisem “OGT 918” na vrchní části a s černě vytištěným nápisem “100” na spodní části tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zavesca je indikován k perorální léčbě dospělých pacientů s mírnou až střední formou Gaucherovy choroby typu 1. Přípravek Zavesca může být použit pouze k terapii pacientů, pro které není vhodná enzymatická substituční terapie (viz bod 4.4 a 5.1).

Přípravek Zavesca je indikován k léčbě progredujících neurologických projevů u dospělých a dětských pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dávkování u Gaucherovy choroby typu 1

Dospělí

Doporučená úvodní dávka pro terapii dospělých pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 je 100 mg třikrát denně.

Kvůli průjmům může být u některých pacientů nutné dočasné snížení dávky na 100 mg jednou nebo dvakrát denně.

Pediatrická populace

Účinnost přípravku Zavesca u dětí a dospívajících ve věku 0-17 let s Gaucherovou chorobou typu 1 nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Dávkování u Niemannovy-Pickovy choroby typu C

Dospělí

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

Pediatrická populace

Doporučená dávka pro léčbu mladistvých pacientů (ve věku 12 let a starší) s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg třikrát denně.

Dávkování u pacientů mladších 12 let by se mělo upravit vzhledem k povrchu těla následujícím způsobem:

Plocha povrchu těla (m ²)	Doporučená dávka
> 1,25	200 mg třikrát denně
> 0,88 – 1,25	200 mg dvakrát denně
> 0,73 – 0,88	100 mg třikrát denně
> 0,47 – 0,73	100 mg dvakrát denně
≤ 0,47	100 mg jednou denně

U některých pacientů je nutné dočasné snížení dávky vzhledem k průjmu.

Prospěch léčby přípravkem Zavesca pro pacienta je třeba pravidelně vyhodnocovat (viz bod 4.4).

S použitím přípravku Zavesca u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C mladších 4 let jsou pouze omezené zkušenosti

Zvláštní populace

Starší pacienti

Neexistuje žádná zkušenost s použitím přípravku Zavesca u pacientů starších než 70 let.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické údaje naznačují zvýšenou systémovou expozici miglustatem u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů s upravenou clearance kreatininu 50–70 ml/min/1,73 m², musí být podávání zahájeno dávkou 100 mg dvakrát denně u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 a dávkou 200 mg dvakrát denně (upravenou vzhledem k tělesnému povrchu v případě pacientů mladších 12 let) u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.

U pacientů s upravenou clearance kreatininu 30–50 ml/min/1,73 m², musí být podávání zahájeno dávkou jednou 100 mg jednou denně u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 a dávkou 100 mg dvakrát denně (upravenou vzhledem k tělesnému povrchu v případě pacientů mladších 12 let) u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.

Užití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m²) se nedoporučuje (viz bod 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyl přípravek Zavesca hodnocen.

Způsob podání

Zavesca se může užívat s jídlem i bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Třes

Přibližně 37 % pacientů v klinických studiích s Gaucherovou chorobou typu 1 a 58 % pacientů v klinické studii s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C udávalo třes během léčby. Tyto třesy byly u typu 1 Gaucherovy choroby popsány jako přehnaný fyziologický třes rukou. Třes obvykle začal během prvního měsíce léčby a v mnoha případech ustoupil po 1 až 3 měsících pokračování léčby. Snížení dávky může třes zlepšit obvykle během několika dní, ale někdy může být nezbytné přerušit léčbu.

Poruchy gastrointestinálního traktu

Gastrointestinální příhody, zejména průjem, byly pozorovány u více než 80 % pacientů, ať už na začátku léčby nebo občas v průběhu léčby (viz bod 4.8). Mechanismem je nejpravděpodobněji inhibice střevních disacharidáz, jako je sacharáza-isomaltáza, v gastrointestinálním traktu, což vede ke snížené absorpci disacharidů z potravy. V klinické praxi bylo pozorováno, že miglustatem navozené gastrointestinální příhody reagují na individualizovanou úpravu diety (například na snížení příjmu sacharózy, laktózy a jiných sacharidů), na užívání přípravku Zavesca mezi jídly a/nebo na protiprůjmové léky jako loperamid. U některých pacientů může být nutné dočasné snížení dávky. Pacienti s chronickým průjmem nebo jinými přetrvávajícími gastrointestinálními příhodami, které nereagují na tyto zásahy, by měli být vyšetřeni podle klinické praxe. Přípravek Zavesca nebyl hodnocen u pacientů s anamnézou významného gastrointestinálního onemocnění včetně zánětlivého onemocnění střev.

U pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C léčených přípravkem Zavesca byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy Crohnovy choroby. Gastrointestinální poruchy jsou častými nežádoucími účinky přípravku Zavesca. Proto je třeba zvážit možnost Crohnovy choroby u pacientů s chronickým průjmem a/nebo bolestí břicha, kteří nereagují na zásahy, nebo v případě klinického zhoršení.

Vliv na spermatogenezi

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

Zvláštní populace

Kvůli omezeným zkušenostem musí být přípravek Zavesca opatrně používán u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Je úzký vztah mezi renální funkcí a clearance miglustatu, přičemž expozice

miglustatu je nápadně zvýšena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). V této době neexistují u těchto pacientů dostatečné klinické zkušenosti, aby mohlo být stanoveno jeho dávkování. Užití přípravku Zavesca u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) se nedoporučuje.

Gaucherova choroba typu 1

Ačkoliv u dosud neléčených pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 nebylo provedeno žádné přímé srovnání s enzymatickou substituční terapií (Enzyme Replacement Therapy - ERT), neexistuje důkaz o tom, že je Zavesca v účinnosti a bezpečnosti prospěšnější než ERT. ERT je standardem péče pro pacienty, kteří vyžadují terapii Gaucherovy choroby typu 1 (viz bod 5.1). Účinnost a bezpečnost přípravku Zavesca nebyla specificky hodnocena u pacientů se závažnou Gaucherovou chorobou.

Vzhledem k vysoké prevalenci nedostatku vitamínu B₁₂ u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 se doporučují pravidelné kontroly hladiny vitamínu B₁₂.

U pacientů léčených přípravkem Zavesca byly hlášeny případy periferní neuropatie s nebo bez souběžných stavů, jako jsou nedostatek vitamínu B₁₂ a monoklonální gamapatie. Periferní neuropatie se zdá být častější u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 ve srovnání s celkovou populací. Všichni pacienti musí neurologické vyšetření podstoupit před zahájením léčby a dále opakovaně v průběhu léčby.

U pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 se doporučuje sledování počtu krevních destiček. U pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, kteří přešli z ERT na přípravek Zavesca, bylo pozorováno mírné snížení počtu destiček bez spojitosti s krvácením.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Přínos léčby neurologických projevů pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C přípravkem Zavesca by se měl pravidelně vyhodnocovat, například každých 6 měsíců; pokračování léčby by se mělo přehodnotit po uplynutí alespoň jednoho roku léčby přípravkem Zavesca.

U některých pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C léčených přípravkem Zavesca byla pozorována mírná snížení počtu krevních destiček bez souvislosti s krvácením. Z pacientů zahrnutých do klinické studie mělo 40 až 50 % počty krevních destiček pod spodní mezí normálu výchozích hodnot. U těchto pacientů se doporučuje sledování počtu destiček.

Zpomalení růstu u pediatrické populace

U některých pediatrických pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C byl v časných fázích léčby miglustatem hlášen zpomalený růst, kde počáteční snížený přírůstek tělesné hmotnosti může být doprovázen nebo následován sníženým přírůstkem tělesné výšky. V průběhu léčby přípravkem Zavesca by se měl u pediatrických pacientů a dospívajících monitorovat růst; rovnováha mezi prospěchem a rizikem by se měla u jednotlivých pacientů přehodnotit a mělo by se zvážit další pokračování léčby.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Omezené údaje naznačují, že současné podávání přípravku Zavesca a enzymatické substituce imiglucerázou u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 může mít za následek snížené působení miglustatu (v malé studii paralelních skupin bylo pozorováno snížení přibližně o 22 % C_{max} a o 14 % AUC). Tato studie také naznačuje, že přípravek Zavesca nemá žádný nebo pouze omezený vliv na farmakokinetiku imiglucerázy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dostatečné údaje o podávání miglustatu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly maternální a embryofetální toxicitu, včetně sníženého embryofetálního přežití (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Miglustat propustuje placentou a nesmí být užíván v těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je miglustat vylučován do mateřského mléka. Přípravek Zavesca nesmí být užíván během kojení.

Fertilita

Studie na potkanech prokázaly, že miglustat má nežádoucí účinky na parametry spermatu (motilita a morfologie), čímž snižuje fertilitu (viz body 4.4 a 5.3).

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy v reprodukčním věku musí používat účinnou antikoncepci. Pacienti mužského pohlaví mají během léčby přípravkem Zavesca a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení používat spolehlivé metody antikoncepce (viz body 4.4 a 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zavesca má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jako častý nežádoucí účinek byla hlášena závrať, a pacienti trpící závratí, nesmí řídit vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly hlášeny v klinických studiích s přípravkem Zavesca, byly průjem, flatulence, bolesti břicha, úbytek tělesné hmotnosti a třes (viz bod 4.4). Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem hlášeným při léčbě přípravkem Zavesca v klinických studiích byla periferní neuropatie (viz bod 4.4).

V 11 klinických studiích bylo přípravkem Zavesca léčeno 247 pacientů pro různé indikace při dávkách 50-200 mg třikrát denně, v průměru po dobu 2,1 roku. Z těchto pacientů mělo 132 Gaucherovu chorobu typu 1 a 40 pacientů mělo Niemannovu-Pickovu chorobu typu C. Nežádoucí účinky byly obecně mírné až středně závažné a vyskytovaly se s podobnou frekvencí u všech indikací a testovaných dávek.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií a ze spontánních hlášení vyskytující se u >1 % pacientů jsou uvedeny v tabulce podle třídy orgánových systémů a četnosti (velmi časté: $\geq 1/10$, časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$, vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$, velmi vzácné: $< 1/10\ 000$). V každé skupině četnosti se nežádoucí účinky uvádějí v pořadí klesající závažnosti.

<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	
Časté	trombocytopenie
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>	
Velmi časté	úbytek tělesné hmotnosti, pokles chuti k jídlu
<u>Psychiatrické poruchy</u>	
Časté	deprese, insomnie, pokles libida
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Velmi časté	třes
Časté	periferní neuropatie, ataxie, amnézie, parestézie, hypoestézie, bolest hlavy, závrat'
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	
Velmi časté	průjem, flatulence, bolest břicha,
Časté	nauzea, zvracení, břišní distenze/diskomfort, zácpa, dyspepsie
<u>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně</u>	
Časté	svalové křeče, svalová slabost
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>	
Časté	únava, astenie, zimnice a malátnost
<u>Vyšetření</u>	
Časté	abnormální výsledky studií nervového vedení

Popis vybraných nežádoucích účinků

Úbytek tělesné hmotnosti byl hlášen u 55 % pacientů. Nejvyšší prevalence byla pozorována mezi 6. a 12. měsícem.

Přípravek Zavesca byl studován při indikacích, při kterých některé příhody udávané jako nežádoucí účinky, jako jsou neurologické a neuropsychologické symptomy/známky, kognitivní dysfunkce a trombocytopenie, mohly být též následkem základních stavů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Akutní příznaky předávkování nebyly zjištěny. Přípravek Zavesca byl během klinického hodnocení u HIV pozitivních pacientů podáván v dávkách do 3000 mg/den po dobu až šesti měsíců. Pozorované nežádoucí účinky zahrnovaly granulocytopenii, závratě a parestézie. U podobné skupiny pacientů, kteří dostávali 800 mg/den nebo vyšší dávku, byly pozorovány rovněž leukopenie a neutropenie.

Opatření

V případě předávkování se doporučuje obecná lékařská péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva.

ATC kód: A16AX06

Gaucherova choroba typu 1

Gaucherova choroba je vrozená metabolická porucha, způsobená selháním degradace glukosylceramidu, mající za následek lysozomální strádání glukosylceramidu a z toho plynoucí širokou patologií. Miglustat je inhibítozem glukosylceramidsyntázy, enzymu odpovědného za první krok v syntéze většiny glykolipidů. Glukosylceramidsyntáza se inhibuje *in vitro* miglustatem s IC_{50} 20-37 μ M. Navíc bylo inhibiční působení nelysozomální glykosylceramidázy prokázáno experimentálně *in vitro*. Toto inhibiční působení na glukosylceramidsyntázu je základním principem léčby Gaucherovy choroby zaměřené na redukci substrátu.

Pilotní studie s přípravkem Zavesca byla provedena u pacientů, kteří nemohli nebo nechtěli přijmout léčbu ERT. Důvody pro nepřijetí ERT zahrnovaly zátěž nitrožilních infuzí a nesnadnost žilního přístupu. Do této dvanáctiměsíční nesrovnávací studie bylo zařazeno dvacet osm pacientů s mírnou až střední Gaucherovou chorobou typu 1, z nichž 22 pacientů studii dokončilo. Ve dvanáctém měsíci činilo průměrné zmenšení objemu jater 12,1 % a průměrné zmenšení objemu sleziny 19,0 %. Bylo zaznamenáno zvýšení koncentrace hemoglobinu v průměru o 0,26 g/dl a zvýšení počtu destiček v průměru o $8,29 \times 10^9/l$. Osmnáct pacientů potom pokračovalo v léčbě přípravkem Zavesca podle dobrovolného, rozšířeného protokolu. Klinický přínos byl u třinácti pacientů hodnocen ve dvacátém čtvrtém a třicátém šestém měsíci. Po třech letech trvající léčby přípravkem Zavesca bylo průměrné zmenšení objemu jater 17,5 % a sleziny 29,6 %. Průměrné zvýšení počtu destiček dosáhlo $22,2 \times 10^9/l$ a průměrné zvýšení koncentrace hemoglobinu dosáhlo 0,95 g/dl.

Ve druhé otevřené kontrolované studii bylo 36 pacientů, kteří byli minimálně 2 roky léčeni ERT, randomizováno do tří terapeutických skupin: pokračování s imiglucerázou, imigluceráza v kombinaci s přípravkem Zavesca, anebo převedení na přípravek Zavesca. Tato studie byla prováděna po dobu 6-ti měsíčního randomizovaného porovnávání s následujícím 18-ti měsíčním prodloužením, při kterém všichni pacienti dostávali přípravek Zavesca jako monoterapii. Během prvních 6 měsíců byly objemy jater a sleziny a hladiny hemoglobinu u pacientů, kteří byli převedeni na přípravek Zavesca, nezměněny. U některých pacientů došlo nicméně ke snížení počtu destiček a zvýšení aktivity chitotrioxidázy, což naznačuje, že monoterapie přípravkem Zavesca nemusí udržet stejnou kontrolu nad aktivitou onemocnění u všech pacientů. V terapii nadále pokračovalo 29 pacientů. Ve srovnání s hodnotami po 6 měsících

zůstalo potlačení choroby po 18 a 24 měsících monoterapie přípravkem Zavesca beze změny (u 20 resp. 6 pacientů). Po přechodu na monoterapii přípravkem Zavesca nedošlo u žádného pacienta ke zhoršení Gaucherovy choroby typu 1.

Ve dvou výše zmíněných studiích byla užita celková denní dávka 300 mg přípravku Zavesca podaná ve třech rozdělených dávkách. Další studie s monoterapií byla provedena u osmnácti pacientů s celkovou denní dávkou 150 mg a výsledky, ve srovnání s celkovou denní dávkou 300 mg, naznačují sníženou účinnost.

Otevřená, nekomparativní dvouletá studie zahrnuje 42 pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, kteří byli léčeni nejméně 3 roky ERT a kteří splňovali kritéria stabilní nemoci po dobu nejméně 2 let. Pacienti byli převedeni na monoterapii miglustatem v dávce 100 mg třikrát denně. Výchozí hodnoty objemu jater (primární proměnná měření účinnosti) se do konce léčby nezměnily. Šest pacientů léčbu miglustatem předčasně ukončilo kvůli potenciálnímu zhoršení choroby, jak bylo ve studii definováno. Třináct pacientů ukončilo léčbu kvůli nežádoucí příhodě. Mezi začátkem a koncem studie se pozorovaly malé střední hodnoty snížení hemoglobinu [$-0,95$ g/dl (95% interval spolehlivosti: $-1,38$, $-0,53$)] a počtu destiček [$-44,1 \times 10^9/l$ (95% interval spolehlivosti: $-57,6$, $-30,7$)]. Dvacet čtyři měsíců léčby miglustatem dokončil dvacet jeden pacient. Z nich 18 bylo na začátku ve stanovených terapeutických cílech ohledně objemu jater a sleziny, hladin hemoglobinu a počtu destiček, přičemž 16 pacientů za 24 měsíců zůstalo v mezích všech těchto terapeutických cílů.

Kostní projevy Gaucherovy choroby typu 1 byly hodnoceny ve 3 otevřených klinických studiích u pacientů léčených miglustatem 100 mg 3x denně po dobu 2 let ($n = 72$). Ve společné analýze se hodnoty Z-skóre denzity kostního minerálu v lumbální páteři a v krčku femuru zvýšily o více než 0.1 jednotky oproti výchozí hodnotě u 27 (57 %) respektive 28 (65 %) pacientů, u kterých se prováděla longitudinální měření kostní denzity. Během léčebného období se nevyskytly žádné případy bolesti kostí (kostní krize), avaskulární nekrózy nebo zlomeniny.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Niemannova-Pickova choroba typu C je velice vzácnou, invariabilně progredující a případně smrtelnou neurodegenerativní poruchou charakterizovanou poruchou pohybu lipidů uvnitř buňky. Neurologické projevy se uvažují jako sekundární po abnormální akumulaci glykosfingolipidů v neuronových a gliových buňkách.

Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost přípravku Zavesca při Niemannově-Pickově chorobě typu C pocházejí z prospektivní otevřené klinické studie a retrospektivního rozboru. Tato klinická studie zahrnovala 29 dospělých a nedospělých pacientů v rámci 12 měsíčního kontrolovaného období s následnou prodlouženou léčbou v průměru na celkovou dobu 3,9 let až 5,6 let. Navíc bylo zahrnuto 12 pediatrických pacientů do nekontrolované dílčí studie trvající v průměru celkem 3,1 let a až 4,4 let. Z těchto pacientů o celkovém počtu 41 zahrnutých do studie bylo 14 pacientů léčeno přípravkem Zavesca po dobu delší než 3 roky. Analýza zahrnovala případy 66 pacientů léčených přípravkem Zavesca mimo tuto klinickou studii po střední dobu trvání 1,5 roku. Oba soubory dat zahrnovaly pediatrické, dospívající a dospělé pacienty v rozmezí věku 1 rok až 43 let. Obvyklá dávka přípravku Zavesca u dospělých pacientů byla 200 mg třikrát denně a u pediatrických pacientů byla upravována podle tělesného povrchu.

Celkově tyto údaje ukazují, že léčba přípravkem Zavesca může snižovat progresi klinicky relevantních neurologických symptomů u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C.

Přínos léčby přípravkem Zavesca týkající se neurologických projevů u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C by se měl pravidelně hodnotit, například každých 6 měsíců; pokračování terapie by se mělo přehodnotit po období léčby přípravkem Zavesca trvajícím alespoň 1 rok (viz bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry miglustatu byly stanoveny u zdravých osob, na malém počtu pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, Fabryho chorobou, u pacientů infikovaných virem HIV a u dospělých, dospívajících a dětí s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C nebo s Gaucherovou chorobou typu 3.

Zdá se, že kinetika miglustatu je lineárně závislá na dávce a nezávislá na čase. Miglustat je u zdravých osob rychle absorbován. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo přibližně za 2 hodiny po podání. Absolutní biologická dostupnost nebyla určena. Souběžné podání potravy snižuje rychlost absorpce (C_{\max} bylo sníženo o 36 % a t_{\max} prodlouženo o 2 hodiny), ale nemá statisticky významný účinek na rozsah absorpce miglustatu (AUC sníženo o 14 %).

Zdánlivý distribuční objem miglustatu činí 83 l. Miglustat se neváže na plazmatické bílkoviny. Miglustat se eliminuje hlavně renální exkrecí a množství nezměněného léku vyloučeného močí je 70 – 80 % podané dávky. Clearance po perorálním podání (Cl/F) činí 230 ± 39 ml/min. Průměrný biologický poločas je 6–7 hodin.

Po podání jednotlivé dávky 100 mg miglustatu značeného radionuklidem ^{14}C zdravým dobrovolníkům lze nalézt 83 % podaného radionuklidu v moči a 12 % ve stolici. V moči a stolici bylo zjištěno několik metabolitů. Nejčastějším metabolitem v moči byl glukuronid miglustatu, který představoval 5 % podané dávky. Terminální poločas radioaktivity v krevní plazmě byl 150 h, což ukazovalo na přítomnost jednoho či více metabolitů s velmi dlouhým poločasem. Metabolity, které k tomu přispívaly, nebyly identifikovány, avšak mohou se hromadit a dosahovat koncentrací převyšujících koncentrace miglustatu v ustáleném stavu.

Farmakokinetika miglustatu přípravkem Zavesca u dospělých pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 a pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je podobná jako u zdravých osob.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje byly obdrženy u pediatrických pacientů s Gaucherovou chorobou typu 3 ve stáří 3 až 15 let a u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C ve stáří 5 až 16 let. Dávkování u dětí 200 mg třikrát denně upravené vzhledem k tělesnému povrchu vedlo k hodnotám C_{\max} a AUC_t , které byly zhruba dvojnásobkem hodnot dosažených po dávkování 100 mg třikrát denně u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, konzistentně s dávkově lineární farmakokinetikou miglustatu. V ustáleném stavu byla koncentrace miglustatu v mozkomíšním moku 6 pacientů s Gaucherovou chorobou typu 3 31,4–67,2 % koncentrace v krevní plazmě.

Omezené údaje u pacientů s Fabryho chorobou a poruchou funkce ledvin ukázaly, že Cl/F se snižuje se sníženou funkcí ledvin. Ačkoliv počty jedinců s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin byly velmi malé, údaje svědčí pro snížení Cl/F přibližně o 40 % u lehké a o 60 % u středně těžké poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2). Údaje pro těžkou poruchu funkce ledvin jsou omezeny na dva pacienty s clearance kreatininu v rozmezí 18 – 29 ml/min a nemohou být extrapolovány na nižší hodnoty. Tyto údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin svědčí pro snížení Cl/F nejméně o 70 %.

Mimo rozmezí údajů, které jsou k dispozici, nebyly zaznamenány žádné významné vztahy nebo trendy mezi farmakokinetickými parametry miglustatu a demografickými proměnnými (věk, BMI, pohlaví nebo rasa).

K dispozici nejsou žádné farmakokinetické údaje u pacientů s poruchou funkce jater nebo pacientů pokročilejšího věku (> 70 let).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejdůležitější účinky společné pro všechny druhy byly úbytek hmotnosti a průjem, a při vyšších dávkách poškození gastrointestinální sliznice (eroze a ulcerace). Další účinky pozorované u zvířat při vystavení podobným dávkám nebo mírně vyšším dávkám než vystavení dávkám v klinické praxi, byly: změny lymfatických orgánů u všech testovaných druhů, změny transamináz, vakuolizace štítné žlázy a slinivky břišní, katarakta, nefropatie a změny myokardu u potkanů. Tyto nálezy byly považovány za druhotné při oslabení organismu.

Podávání miglustatu samcům a samicím potkanů Sprague-Dawley žaludeční sondou po dobu 2 let v dávkách 30, 60 a 180 mg/kg/den mělo za následek zvýšený výskyt hyperplazie testikulárních intersticiálních buněk (Leydigovy buňky) a adenomů u samců potkanů u všech podávaných dávek. Systemová expozice po nejnižší dávce byla nižší nebo srovnatelná s expozicí pozorovanou u lidí (na základě $AUC_{0-\infty}$) při dávce doporučené pro použití u lidí. Dávka nevyvolávající žádný efekt (NOEL) nebyla zjištěna a účinek nebyl závislý na dávce. U samců nebo samic potkanů nebyl pozorován nárůst výskytu nádorů v souvislosti s lékem v žádném jiném orgánu. Mechanistické studie ukázaly na mechanismus specifický pro krysy, které jsou všeobecně považovány za málo důležité pro člověka.

Podávání miglustatu samcům a samicím myši CD1 žaludeční sondou po dobu 2 let v dávkách 210, 420 a 840/500 mg/kg/den (snížení dávky po půl roce) mělo za následek zvýšený výskyt zánětlivých a hyperplastických lézí v tlustém střevě u obou pohlaví. Na základě dávkování v mg/kg/den upraveného podle rozdílů ve vylučování stolici odpovídaly dávky 8, 16 a 33/19 násobku nejvyšší doporučené dávky pro lidi (200 mg třikrát denně). Příležitostně se vyskytly karcinomy tlustého střeva u všech dávek, se statisticky významným nárůstem výskytu ve skupině nejvyšší dávky. Relevanci těchto nálezů pro lidi nelze vyloučit. V souvislosti s lékem nebylo zjištěno žádné zvýšení výskytu nádorů v žádném jiném orgánu.

Miglustat nevykázal žádný potenciál pro mutagenní nebo klastogenní účinky ve standardní řadě testů genotoxicity.

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

V jednorocní studii byly pozorovány změny laktace u samic potkanů. Mechanismus tohoto účinku není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

sodná sůl karboxymethylškrobu,
povidon (K 30),
magnesium-stearát.

Plášť tobolky

želatina,
oxid titaničitý (E171).

Inkoust na potisk

černý oxid železitý (E172),
šelak.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

ACLAR/Al blistr dodávaný jako krabička se čtyřmi blistry, každý blistr obsahuje 21 tobolek, celkem 84 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/02/238/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. listopadu 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 8. prosince 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.