

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zavesca 100 mg kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg miglustatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Białe kapsułki z czarnym nadrukiem „OGT 918” na wieczku i z czarnym nadrukiem „100” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zavesca jest wskazany do stosowania doustnego w leczeniu łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych. Produkt Zavesca może być stosowany wyłącznie w leczeniu pacjentów, u których nie może być prowadzona enzymatyczna terapia zastępcza (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt Zavesca jest wskazany do stosowania w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera lub chorobą Niemann-Picka typu C.

Dawkowanie

Dawkowanie w chorobie Gauchera typu I

Dorośli

Zalecana dawka początkowa w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Gauchera typu I wynosi 100 mg trzy razy na dobę.

U niektórych pacjentów, z powodu biegunki, konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki do 100 mg raz lub dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności produktu Zavesca u dzieci i młodzieży z chorobą Gauchera typu I w wieku od 0 do 17 lat. Brak dostępnych danych.

Dawkowanie w chorobie Niemann-Picka typu C

Dorośli

Zalecana dawka w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Niemann-Picka typu C wynosi 200 mg trzy razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka w leczeniu młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) z chorobą Niemann-Picka typu C wynosi 200 mg trzy razy na dobę.

Dawkowanie u pacjentów w wieku poniżej 12 lat należy ustalić w zależności od powierzchni ciała, jak przedstawiono poniżej:

Powierzchnia ciała (m ²)	Zalecana dawka
> 1,25	200 mg trzy razy na dobę
> 0,88 – 1,25	200 mg dwa razy na dobę
> 0,73 – 0,88	100 mg trzy razy na dobę
> 0,47 – 0,73	100 mg dwa razy na dobę
≤ 0,47	100 mg raz na dobę

U niektórych pacjentów konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki z powodu biegunki.

Skuteczność leczenia produktem Zavesca należy regularnie oceniać u każdego pacjenta (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Zavesca u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C w wieku poniżej 4 lat jest ograniczone.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu Zavesca u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

Zaburzenie czynności nerek

Dane farmakokinetyczne wskazują na zwiększoną ogólnoustrojową ekspozycję na miglustat u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. U pacjentów, u których klirens kreatyniny w przeliczeniu na powierzchnię ciała wynosi 50–70 ml/min/1,73 m², leczenie rozpoczyna się od podania dawki 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz 200 mg dwa razy na dobę (u pacjentów w wieku poniżej 12 lat w przeliczeniu na powierzchnię ciała) u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C.

U pacjentów, u których klirens kreatyniny w przeliczeniu na powierzchnię ciała wynosi 30–50 ml/min/1,73 m² pc., leczenie rozpoczyna się od podania dawki 100 mg raz na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz dawki 100 mg dwa razy na dobę (u pacjentów w wieku poniżej 12 lat w przeliczeniu na powierzchnię ciała) u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m² pc.), (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono oceny produktu Zavesca u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt Zavesca można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Drżenie

U około 37% pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz 58% pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C, uczestniczących w badaniach klinicznych, zanotowano drżenie w trakcie leczenia. Tego rodzaju drżenie w przypadku choroby Gauchera typu I opisano jako nadmierne drżenie fizjologiczne rąk. Drżenie zazwyczaj rozpoczyna się w pierwszym miesiącu leczenia i w wielu przypadkach ustępuje po 1 do 3 miesiącach leczenia. Zmniejszenie dawki zwykle w ciągu kilku dni może złagodzić drżenie, lecz czasami konieczne może być przerwanie leczenia.

Zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego

Zdarzenia związane z przewodem pokarmowym, głównie biegunkę, obserwowano u ponad 80% pacjentów na początku leczenia lub okresowo w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8). Etiologia biegunki jest najprawdopodobniej związana z jelitowym hamowaniem aktywności jelitowych disacharydaz, takich jak sacharaza-izomaltaza w obrębie przewodu pokarmowego, prowadząc do zmniejszenia wchłaniania disacharydów z pokarmu. Z obserwacji klinicznych wynika, że wywołane przez miglustat działania dotyczące układu pokarmowego ustępowały po indywidualnej zmianie diety (np. zmniejszeniu spożycia sacharozy, laktozy i innych węglowodanów), zażywaniu produktu Zavesca pomiędzy posiłkami i (lub) po podaniu leków przeciwbiegunkowych, np. loperamidu. U niektórych pacjentów konieczne może być przejściowe zmniejszenie dawki. U pacjentów z przewlekłą biegunką lub innego rodzaju uporczywymi objawami ze strony przewodu pokarmowego, u których opisane postępowanie nie przyniosło poprawy, należy przeprowadzić diagnostykę zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. Nie prowadzono badań produktu Zavesca u pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano ciężkie choroby przewodu pokarmowego, w tym chorobę zapalną jelita grubego.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C, leczonych produktem leczniczym Zavesca, zgłaszano przypadki choroby Leśniowskiego-Crohna. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe są częstymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Zavesca. Dlatego u pacjentów z przewlekłą biegunką i (lub) bólem brzucha, którzy nie reagują na leczenie lub w przypadku pogorszenia stanu klinicznego, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wpływ na spermatogenezę

Podczas stosowania produktu leczniczego Zavesca przez mężczyzn oraz przez 3 miesiące po jego odstawieniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zavesca i stosować skuteczne metody antykoncepcyjne przez następne 3 miesiące przed podjęciem próby zapłodnienia (patrz punkty 4.6 i 5.3). Badania na szczurach wykazały, że miglustat wywiera szkodliwy wpływ na spermatogenezę i właściwości spermy oraz zmniejsza płodność (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Specjalne populacje pacjentów

Z powodu ograniczonego doświadczenia, produkt Zavesca należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Istnieje ścisła zależność między czynnością nerek, a klirensiem miglustatu. Ekspozycja na miglustat znacznie zwiększa się u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Niewystarczające obecnie doświadczenie

kluczowe nie pozwala na określenie zalecanego dawkowania dla tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu Zavesca u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m² pc.).

Choroba Gauchera typu I

Mimo, że nie przeprowadzono żadnych bezpośrednich porównań z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) w terapii nieleczonych wcześniej pacjentów z chorobą Gauchera typu I, nie ma dowodu na przewagę tak skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania produktu Zavesca nad enzymatyczną terapią zastępczą. Enzymatyczna terapia zastępcza to standardowy sposób opieki nad pacjentami, którzy wymagają leczenia w chorobie Gauchera typu I (patrz punkt 5.1). Nie przeprowadzono konkretnych badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Zavesca u pacjentów z ciężką postacią choroby Gauchera.

Zaleca się regularne monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ w związku z często występującym niedoborem witaminy B₁₂ u pacjentów z chorobą Gauchera typu I.

Zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zavesca z równocześnie występującymi stanami, takimi jak niedobór witaminy B₁₂ i monoklonalna gammopatia lub bez takich stanów. Neuropatia obwodowa wydaje się występować częściej u pacjentów z chorobą Gauchera typu I w porównaniu do populacji ogólnej. U wszystkich pacjentów należy wykonać ocenę neurologiczną przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia.

U pacjentów z chorobą Gauchera typu I zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi. U pacjentów z chorobą Gauchera typu I, u których zmieniono leczenie ETZ na produkt Zavesca, zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi niezwiązane z występowaniem krwawień.

Choroba Niemann-Picka typu C

Skuteczność leczenia objawów neurologicznych produktem Zavesca u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C powinna być badana regularnie, np. co 6 miesięcy; kontynuacja leczenia powinna być ponownie zatwierdzona po upływie co najmniej 1 roku leczenia produktem Zavesca.

U niektórych pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C leczonych produktem Zavesca, zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi, niezwiązane z występowaniem krwawień. Liczba płytek krwi u 40-50% pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym, była mniejsza na początku badania niż dolna granica normy. U takich pacjentów zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi.

Spowolniony wzrost dzieci i młodzieży

U niektórych dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C we wczesnej fazie leczenia miglustatem zaobserwowano spowolnienie wzrostu, które może towarzyszyć lub następować po zmniejszonym przyroście masy ciała. Należy monitorować rozwój dzieci i młodzieży leczonych produktem Zavesca. W przypadku kontynuowania leczenia należy ponownie poddać indywidualnej ocenie stosunek korzyści do ryzyka.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce, więc uznaje się, że jest „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ograniczone dane sugerują, że jednoczesne podawanie produktów Zavesca i imiglucerazy w ramach enzymatycznej terapii zastępczej pacjentom z chorobą Gauchera typu I, może powodować zmniejszoną ekspozycję na miglustat (w czasie badania w małych grupach równoległych

zaobserwowano zmniejszenie wartości C_{max} o około 22% i wartości AUC o ok. 14%). To badanie wskazało również, że Zavesca nie wywiera żadnego wpływu lub wywiera ograniczony wpływ na farmakokinetykę imiglucerazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania miglustatu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na matkę oraz zarodek i płód, w tym zmniejszoną przeżywalność zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Miglustat przenika przez barierę łożyskową i nie należy go stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy miglustat przenika do mleka kobiet. Produktu Zavesca nie należy przyjmować w czasie karmienia piersią.

Płodność

Badania na szczurach wykazały niekorzystne działania miglustatu na parametry nasienia (ruchliwość i morfologię), prowadzące do zmniejszenia płodności (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować środki antykoncepcyjne. Podczas stosowania produktu leczniczego Zavesca przez mężczyzn oraz przez 3 miesiące po jego odstawieniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne (patrz punkty 4.4 i 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Zavesca wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Często obserwowanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy i pacjenci, u których występują zawroty głowy, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych produktu leczniczego Zavesca były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała i drżenie (patrz punkt 4.4). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym podczas leczenia produktem leczniczym Zavesca w badaniach klinicznych była neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.4).

W 11 badaniach klinicznych w różnych wskazaniach 247 pacjentów było leczonych produktem Zavesca w dawkach 50–200 mg trzy razy na dobę, średnio przez okres 2,1 roku. Spośród tych pacjentów 132 miało chorobę Gauchera typu I, natomiast 40 chorobę Niemann-Picka typu C. Działania niepożądane na ogół były nasilone w stopniu łagodnym do umiarkowanego i występowały z podobną częstością w poszczególnych wskazaniach i badanych dawkach.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, występujące u >1% pacjentów, są wymienione w poniższej tabeli, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania (bardzo często: $\geq 1/10$, często: $\geq 1/100$, < 1/10, niezbyt często: $\geq 1/1000$ do < 1/100, rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do < 1/1000, bardzo rzadko: < 1/10 000). W obrębie każdej

grupy o określonej częstotliwości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często małopłytkowość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu

Zaburzenia psychiczne

Często depresja, bezsenność, osłabienie libido

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często drżenie

Często neuropatia obwodowa, ataksja, niepamięć, parestezje, niedoczulica, ból głowy, zawroty głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha

Często nudności, wymioty, wzdęcia brzucha/dyskomfort, zaparcie, niestrawność

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często skurcze mięśni, osłabienie mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często zmęczenie, astenia, dreszcze i złe samopoczucie

Badania diagnostyczne

Często nieprawidłowe wyniki badań przewodzenia nerwowego

Opis wybranych działań niepożądanych

U 55% pacjentów zgłaszano zmniejszenie masy ciała. Najczęściej było ono obserwowane pomiędzy 6. i 12. miesiącem.

Produkt Zavesca badano we wskazaniach, w których niektóre zdarzenia zgłaszane jako działania niepożądane, takie jak neurologiczne i neuropsychologiczne objawy przedmiotowe/podmiotowe, zaburzenia czynności poznawczych i małopłytkowość, mogą być również spowodowane chorobą podstawową.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie zidentyfikowano ostrych objawów przedawkowania. W czasie badań klinicznych produkt Zavesca podawano w dawkach do 3000 mg/dobę przez okres do sześciu miesięcy pacjentom zakażonym wirusem HIV. Zaobserwowane działania niepożądane to: granulocytopenia, zawroty głowy oraz parestezje. Leukopenię i neutropenię zaobserwowano także w podobnej grupie pacjentów, którym podawano dawkę 800 mg na dobę lub większą.

Leczenie

W razie przedawkowania zaleca się ogólną opiekę medyczną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty lecznicze wpływające na układ pokarmowy i metabolizm.

Kod ATC: A16AX06

Choroba Gauchera typu I

Choroba Gauchera jest wrodzonym zaburzeniem metabolicznym, spowodowanym przez niemożność rozkładu glukozyloceramidu, co powoduje jego odkładanie się w lizosomach i wielonarządowe zmiany chorobowe. Miglustat jest inhibitorem syntazy glukozyloceramidu, enzymu odpowiedzialnego za pierwszy etap syntezy większości glikolipidów. *In vitro* syntaza glukozyloceramidu jest hamowana przez miglustat z IC_{50} wynoszącym 20-37 μ M. Dodatkowo zostało wykazane eksperymentalnie *in vitro* działanie hamujące Nielizosomalną glikozyloceramidazę. Działanie hamujące syntazę glukozyloceramidu jest podstawą terapii polegającej na redukcji substratów w chorobie Gauchera.

Decydujące badanie produktu Zavesca przeprowadzono u pacjentów, którzy nie byli w stanie lub poddawali się niechętnie enzymatycznej terapii zastępczej. Powodem niepoddania się enzymatycznej terapii zastępczej było obciążenie wlewami dożylnymi oraz trudności z dostępem do żył. W tych 12-miesięcznych nieporównawczych badaniach wzięło udział dwudziestu ośmiu pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą Gauchera typu I; badania ukończyło 22 pacjentów. W 12. miesiącu zaobserwowano średnie zmniejszenie objętości wątroby o 12,1% oraz średnie zmniejszenie objętości śledziony o 19,0%. Zaobserwowano średnie zwiększenie stężenia hemoglobiny o 0,26 g/dl i średnie zwiększenie liczby płytek krwi o $8,29 \times 10^9/l$. Następnie, osiemnastu pacjentów nadal przyjmowało produkt Zavesca zgodnie z protokołem przewidzianym dla opcjonalnego rozszerzenia badania. Ocena korzyści klinicznych sporządzono w 24. i 36. miesiącu u 13 pacjentów. Po 3 latach nieprzerwanego leczenia produktem Zavesca, średnie zmniejszenie objętości wątroby i śledziony wynosiło, odpowiednio, 17,5% oraz 29,6%. Zaobserwowano średnie zwiększenie liczby płytek krwi o $22,2 \times 10^9/l$ oraz średnie zwiększenie stężenia hemoglobiny o 0,95 g/dl.

W drugim otwartym badaniu z grupą kontrolną 36 pacjentów, których poddawano trwającemu minimum 2 lata leczeniu za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej, przydzielono losowo do trzech grup leczenia: kontynuacja za pomocą imiglucerazy, imigluceraza w skojarzeniu z produktem Zavesca lub zmiana na produkt Zavesca. To badanie przeprowadzono w randomizowanym 6-miesięcznym okresie porównawczym, po którym nastąpiło 18-miesięczne rozszerzenie badania, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Zavesca w monoterapii. W trakcie pierwszych 6 miesięcy u pacjentów, którzy przeszli na produkt Zavesca, objętość wątroby i śledziony oraz stężenia hemoglobiny pozostały bez zmian. U niektórych pacjentów zaobserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi oraz zwiększenie aktywności chitotriozydazy, co wskazuje, że monoterapia produktem Zavesca może nie zapewniać utrzymania takiej samej kontroli aktywności choroby u wszystkich pacjentów. W badaniu rozszerzonym udział kontynuowało 29 pacjentów. W porównaniu z danymi zgromadzonymi po 6 miesiącach, kontrola choroby pozostała bez zmian po 18 i 24 miesiącach monoterapii produktem

Zavesca (odpowiednio, 20 i 6 pacjentów). U żadnego pacjenta nie nastąpiło gwałtowne pogorszenie się choroby Gauchera typu I po zmianie na monoterapię produktem Zavesca.

W dwóch wymienionych wyżej badaniach zastosowano całkowitą dawkę dobową 300 mg produktu Zavesca, podawaną w trzech dawkach podzielonych. U 18 pacjentów zastosowano dodatkową monoterapię z całkowitą dawką dobową 150 mg, której wyniki wskazują na zmniejszoną skuteczność w porównaniu do całkowitej dawki dobowej 300 mg.

Do otwartego, nieporównawczego, trwającego 2 lata badania włączono 42 pacjentów z chorobą Gauchera typu I, którzy przez minimum 3 lata byli leczeni ETZ i spełniali kryteria stabilnej choroby przez co najmniej 2 lata. U pacjentów zmieniono leczenie na monoterapię miglustatem w dawce 100 mg trzy razy na dobę. Objętość wątroby (podstawowa zmienna skuteczności) pozostawała niezmienną od pomiaru początkowego do zakończenia leczenia. U sześciu pacjentów przerwano leczenie miglustatem przed terminem w związku z potencjalnym nasileniem choroby, jak określono w badaniu. Trzynastu pacjentów przerwało leczenie w związku z działaniem niepożądanym. Niewielkie zmniejszenie średniej wartości hemoglobiny [$-0,95$ g/dl (95% CI: $-1,38, -0,53$)] i liczby płytek [$-44,1 \times 10^9/l$ (95% CI: $-57,6, -30,7$)] obserwowano pomiędzy pomiarem początkowym, a zakończeniem badania. Dwudziestu jeden pacjentów ukończyło 24 miesiące leczenia miglustatem. 18 z nich w pomiarze początkowym mieściło się w ustalonych celach terapeutycznych objętości wątroby i śledziony, stężenia hemoglobiny i liczby płytek, a 16 pacjentów pozostawało w zakresie tych celów terapeutycznych po 24 miesiącach.

Objawy kostne choroby Gauchera typu I oceniono w 3 otwartych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych miglustatem w dawce 100 mg 3 razy na dobę przez okres do 2 lat ($n = 72$). W połączonej analizie niepoddanych kontroli danych, wyniki Z-score gęstości mineralnej kości dla kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej zwiększyły się o ponad 0,1 jednostki w porównaniu z wartością wyjściową u 27 (57%) i 28 (65%) pacjentów, u których prowadzono przez dłuższy czas pomiary gęstości mineralnej kości. W okresie leczenia nie wystąpiły kryzy kostne, martwica wywołana brakiem unaczynienia lub złamania.

Choroba Niemann-Picka typu C

Choroba Niemann-Picka typu C jest bardzo rzadką, w każdym przypadku postępującą i ostatecznie prowadzącą do śmierci chorobą neurodegeneracyjną, spowodowaną zaburzeniem wewnątrzkomórkowego transportu lipidów. Objawy neurologiczne uważa się za wtórne w stosunku do nieprawidłowego gromadzenia glikosfingolipidów w komórkach nerwowych i glejowych.

Dane potwierdzające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Zavesca w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C pochodzą z prospektywnego, otwartego badania klinicznego oraz badania retrospektywnego. Badanie kliniczne obejmowało 29 pacjentów dorosłych i małoletnich w ciągu kontrolowanego okresu 12 miesięcy, a następnie leczenia przedłużonego, o średniej długości całkowitej wynoszącej od 3,9 roku i do 5,6 roku. Ponadto, do niekontrolowanego badania, trwającego średnio od 3,1 roku i do 4,4 roku, włączono podgrupę 12 dzieci. Spośród 41 pacjentów zakwalifikowanych do badania, 14 pacjentów leczono produktem Zavesca przez okres dłuższy niż 3 lata. Badanie objęło 66 pacjentów leczonych produktem Zavesca poza badaniem klinicznym przez średni okres 1,5 roku. Oba zestawy danych dotyczyły dzieci, młodzieży i pacjentów dorosłych w przedziale wiekowym od 1 roku do 43 lat. Zwykle stosowana dawka produktu Zavesca u pacjentów dorosłych wynosiła 200 mg trzy razy na dobę i była przeliczana na powierzchnię ciała w przypadku dzieci.

Zgromadzone dane wykazały, że leczenie produktem Zavesca może zmniejszyć postęp klinicznie istotnych objawów neurologicznych u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C.

Skuteczność leczenia produktem Zavesca objawów neurologicznych u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C należy regularnie poddawać ocenie, np. co 6 miesięcy; kontynuacja leczenia powinna zostać ponownie zatwierdzona po co najmniej 1 roku leczenia produktem Zavesca (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne miglustatu poddano ocenie u zdrowych pacjentów, w małej grupie pacjentów z chorobą Gauchera typu I, chorobą Fabry'ego, pacjentów zakażonych wirusem HIV oraz pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C lub chorobą Gauchera typu III.

Kinetyka miglustatu wydaje się być zależna liniowo od dawki i niezależna od czasu. Miglustat jest szybko wchłaniany u zdrowych pacjentów. Maksymalne stężenie w osoczu występuje około 2 godziny po zażyciu dawki. Nie określano bezwzględnej dostępności biologicznej. Jednoczesne podawanie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania (C_{max} zmniejszyło się o 36%, a t_{max} wydłużył się o 2 godziny), lecz nie ma statystycznie istotnego wpływu na stopień wchłaniania miglustatu (wartość AUC zmniejszyła się o 14%).

Pozorna objętość dystrybucji miglustatu wynosi 83 l. Miglustat nie wiąże się z białkami osocza. Miglustat jest głównie wydalany przez nerki z moczem zawierającym 70-80% dawki leku w niezmienionej postaci. Pozorny klirens (CL/F) po doustnym podaniu wynosi 230 ± 39 ml/min. Średni okres półtrwania wynosi 6-7 godzin.

Po podaniu jednej dawki 100 mg ^{14}C -miglustatu zdrowym ochotnikom 83% radioaktywności zostało wydalone z moczem i 12% z kałem. W moczu i kale zidentyfikowano kilka metabolitów. Najwięcej w moczu było glukuronidu miglustatu - 5% dawki. Końcowy okres połowicznego rozpadu w osoczu wynosił 150 godzin, co sugeruje obecność jednego lub więcej metabolitów o bardzo długim okresie półtrwania. Nie zidentyfikowano tego metabolitu, lecz stwierdzono, że może być gromadzony i osiągać stężenia przekraczające stężenie miglustatu w stanie stacjonarnym.

Dane farmakokinetyczne miglustatu są podobne u pacjentów z chorobą Gauchera typu I i pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C w porównaniu do zdrowych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne zostały uzyskane od dzieci w wieku 3-15 lat z chorobą Gauchera typu III oraz od pacjentów w wieku 5-16 lat z chorobą Niemann-Picka typu C. Dawka 200 mg trzy razy na dobę u dzieci, po przeliczeniu na powierzchnię ciała, powodowała wartości C_{max} i AUC: około dwa razy większe niż w przypadku dawki 100 mg trzy razy na dobę u pacjentów z chorobą Gauchera typu I, co jest zgodne z liniową farmakokinetyką dawki miglustatu. W stanie stacjonarnym stężenie miglustatu w płynie mózgowo-rdzeniowym sześciorga pacjentów z chorobą Gauchera typu III wynosiło 31,4-67,2% stężenia w osoczu.

Ograniczone dane u pacjentów z chorobą Fabry'ego i zaburzeniem czynności nerek wykazały, że CL/F zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem czynności nerek. Chociaż liczba badanych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek była bardzo mała, dane sugerują przybliżone zmniejszenie CL/F , odpowiednio, o 40% i 60%, w przypadku łagodnego i umiarkowanego zaburzenia czynności nerek (patrz: punkt 4.2). Dane dotyczące ciężkiego zaburzenia czynności nerek są ograniczone do dwóch pacjentów z klirensiem kreatyniny w zakresie 18-29 ml/min i nie można zastosować ekstrapolacji poniżej tego zakresu. Dane te sugerują zmniejszenie CL/F o co najmniej 70% u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Poza zakresem dostępnych danych, nie zanotowano znaczących zależności ani tendencji między parametrami farmakokinetycznymi miglustatu, a zmiennymi demograficznymi (wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, płcią czy rasą).

Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby oraz u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 70 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Głównymi działaniami niepożądanymi wspólnymi dla wszystkich gatunków były: zmniejszenie masy ciała i biegunka, a w większych dawkach, uszkodzenie błony śluzowej żołądka i jelit (nadżerki i owrzodzenie). Dalszymi działaniami obserwowanymi u zwierząt, po dawkach powodujących narażenie podobne lub umiarkowanie większe niż narażenie po zastosowaniu dawek klinicznych, były: zmiany w narządach limfatycznych u wszystkich badanych gatunków, zmiany aktywności aminotransferaz, wakuolizacja tarczycy i trzustki, zaćma, nefropatia i zmiany w mięśniu sercowym u szczurów. Te zmiany potraktowano jako wtórne w stosunku do osłabienia.

Po zastosowaniu miglustatu wprowadzanego do żołądka przez zgłębnik u samców i samic szczurów szczepu Sprague-Dawley przez okres 2 lat w dawkach 30, 60 i 180 mg/kg mc./dobę stwierdzono zwiększenie częstości występowania hiperplazji komórek śródmiąższowych jądra (komórek Leydiga) oraz gruczolaków u samców szczura. Ten efekt obserwowano we wszystkich grupach dawkowania. Na podstawie wartości $AUC_{0-\infty}$ ustalono, że ekspozycja układowa po podaniu najmniejszej dawki była mniejsza lub porównywalna do ekspozycji u ludzi otrzymujących zalecaną dawkę. Nie ustalono dawki, po której nie występuje działanie szkodliwe (ang. *No Observed Effect Level*, NOEL). Działanie to nie było zależne od dawki. Nie stwierdzono związanego z leczeniem zwiększenia częstości występowania nowotworów innych narządów u samców i samic szczurów. Badania mechanistyczne wykazały mechanizm swoisty u szczurów uważany za mało istotny dla ludzi.

Po zastosowaniu miglustatu wprowadzanego do żołądka przez zgłębnik u samców i samic myszy szczepu CD1 przez okres 2 lat w dawkach 210, 420 i 840/500 mg/kg mc./dobę (zmniejszenie dawki po upływie pół roku) stwierdzono zwiększenie częstości występowania zmian zapalnych i hiperplastycznych w obrębie jelita grubego u obu płci. Uwzględniając wartości w mg/kg/dobę, skorygowane względem różnic wydalania z kałem ustalono, że dawki były 8, 16 i 33/19 razy większe od największej zalecanej dawki u ludzi (200 mg trzy razy na dobę). Nowotwory jelita grubego sporadycznie występowały we wszystkich grupach dawkowania; statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania stwierdzono w grupie otrzymującej dużą dawkę. Nie można wykluczyć znaczenia tego mechanizmu u ludzi. Nie stwierdzono związanego z lekiem zwiększenia częstości występowania nowotworów innych narządów.

Miglustat nie wykazywał potencjalnego działania mutagennego ani klastogennego w standardowym zestawie testów badających genotoksyczność.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów wykazały zwyrodnienie i zanik kanalików nasiennych. Inne badania wykazały zmiany we właściwościach spermy (liczba plemników, ruchliwość i morfologia) zgodne z obserwowanym zmniejszeniem płodności. Te działania występowały po dawkach dostosowanych do powierzchni ciała, podobnych do tych u pacjentów, lecz wykazywały odwracalność. Miglustat zmniejszał przeżywalność zarodka/płodu u szczurów i królików. Obserwowano przedłużający się poród, zwiększyły się straty po implantacji oraz częściej występowały nieprawidłowości naczyniowe u królików. Te działania można częściowo powiązać z toksycznością leku u samic.

W czasie rocznego badania zaobserwowano zmiany w laktacji u samic szczura. Mechanizm tego działania jest nieznany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Karboksymetyloskrobia sodowa
Powidon (K30)
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

EMA/H/C/000435/II/0076 z dnia 09.11.2023

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku

Żelaza tlenek czarny (E172)
Szelak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry ACLAR/AI dostarczane w pudełkach zawierających po 4 blistry, każdy blister zawiera 21 kapsułek, co daje łącznie 84 kapsułki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/238/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopada 2002.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 grudnia 2012.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.11.2023

EMA/H/C/000435/II/0076 z dnia 09.11.2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.