

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Miglustat Uni-Chem, 100 mg, kapsule, tvrde
INN: miglustat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 100 mg miglustata.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda
Bele, neprovidne kapsule (veličine 4, 14,3 ± 0,3 mm) na kojima su crnim mastilom odštampane oznake „DPH02” na kapi i „100” na telu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Miglustat Uni-Chem je indikovano za oralnu terapiju odraslih pacijenata sa blagom do umerenom Goševom bolešću tipa 1.

Lek Miglustat Uni-Chem se može koristiti samo za lečenje pacijenata kod kojih enzimski suspcituciono terapija nije odgovarajuća (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Lek Miglustat Uni-Chem je indikovano za lečenje progresivnih neuroloških manifestacija kod odraslih pacijenata i pedijatrijskih pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tipa C (videti odeljke 4.4 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da sprovode lekari sa odgovarajućim iskustvom u lečenju Goševove bolesti i/ili Niman-Pikove bolesti tipa C.

Doziranje

Doziranje kod Goševove bolesti tipa 1

Odrasli

Preporučena početna doza za terapiju odraslih pacijenata sa Goševom bolešću tipa 1 je 100 mg tri puta dnevno.

Kod nekih pacijenata zbog dijareje može biti neophodno privremeno smanjenje doze na 100 mg jednom ili dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost miglustata kod dece i adolescenata uzrasta 0-17 godina sa Goševom bolešću tipa 1 nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Doziranje kod Niman-Pikove bolesti tipa C

Odrasli

Preporučena doza za terapiju odraslih pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tipa C je 200 mg tri puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza za terapiju adolescenata (12 godina i starijih) sa Niman-Pikovom bolešću tipa C je 200 mg tri puta dnevno.

Doziranje kod pacijenata mlađih od 12 godina treba prilagoditi na osnovu površine tela kao što je prikazano u nastavku:

Površina tela (m ²)	Preporučena doza
> 1,25	200 mg tri puta dnevno
> 0,88 – 1,25	200 mg dva puta dnevno
> 0,73 – 0,88	100 mg tri puta dnevno
> 0,47 – 0,73	100 mg dva puta dnevno
≤ 0,47	100 mg jednom dnevno

Kod nekih pacijenata može biti neophodno privremeno smanjenje doze zbog dijareje.

Koristi od terapije miglustatom za pacijenta treba redovno procenjivati (videti odeljak 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo sa primenom miglustata kod pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tipa C mlađih od 4 godine.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nema iskustva sa primenom miglustata kod pacijenata starijih od 70 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički podaci ukazuju na povećanu sistemsku izloženost miglustatu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa prilagođenim klirensom kreatinina od 50-70 mL/min/1,73 m², davanje treba započeti sa dozom od 100 mg dva puta dnevno kod pacijenata sa Gošeove bolešću tipa 1 i sa dozom od 200 mg dva puta dnevno (prilagođeno površini tela kod pacijenata mlađih od 12 godina) kod pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tipa C.

Kod pacijenata sa prilagođenim klirensom kreatinina od 30–50 mL/min/1,73 m², davanje treba započeti sa dozom od 100 mg jednom dnevno kod pacijenata sa Gošeovom bolešću tipa 1 i sa dozom od 100 mg dva puta dnevno (prilagođeno površini tela kod pacijenata mlađih od 12 godina) kod pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tipa C. Ne preporučuje se upotreba kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Miglustat nije procenjivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Način primene

Oralna upotreba.

Lek Miglustat Uni-Chem se može uzeti sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tremor

Približno 37% pacijenata u kliničkim ispitivanjima sa Gošeovom bolešću tipa 1 i 58% pacijenata u kliničkom ispitivanju kod Niman-Pickove bolesti tipa C prijavilo je tremor tokom terapije. Kod Gošeove bolesti tipa 1, ovi tremori su opisani kao intenzivni fiziološki tremor šaka. Tremor je obično počeo tokom prvog meseca terapije, a u mnogim slučajevima se povukao nakon 1 do 3 meseca nastavka terapije. Smanjenje doze može ublažiti tremor, obično u roku od nekoliko dana, ali ponekad može biti potreban prekid terapije.

Gastrointestinalni poremećaji

Gastrointestinalni događaji, uglavnom dijareja, primećeni su kod više od 80% pacijenata, bilo na početku terapije ili povremeno tokom terapije (videti odeljak 4.8). Mehanizam je najverovatnije inhibicija intestinalnih disaharidaza kao što je saharaza-izomaltaza u gastrointestinalnom traktu što dovodi do smanjene resorpcije disaharida iz ishrane. U kliničkoj praksi, primećeno je da gastrointestinalni događaji izazvani miglustatom reaguju na individualizovanu modifikaciju ishrane (na primer smanjenje unosa saharoze, laktoze i drugih ugljenih hidrata), na uzimanje miglustata između obroka i/ili na lekove protiv dijareje kao što je loperamid. Kod nekih pacijenata, može biti potrebno privremeno smanjenje doze. Pacijente sa hroničnom dijarejom ili drugim upornim gastrointestinalnim događajima koji ne reaguju na ove intervencije treba ispitati u skladu sa kliničkom praksom. Miglustat nije procenjen kod pacijenata sa istorijom značajnih gastrointestinalnih bolesti, uključujući inflamatornu bolest creva.

Dejstva na spermatogenezu

Pouzdanе metode kontracepcije treba održavati dok muški pacijenti uzimaju lek Miglustat Uni-Chem i 3 meseca nakon prekida. Lek Miglustat Uni-Chem treba prekinuti i koristiti pouzdanu kontracepciju u naredna 3 meseca pre pokušaja začeća (videti odeljke 4.6 i 5.3). Studije na pacovima su pokazale da miglustat negativno utiče na spermatogenezu i parametre sperme i smanjuje plodnost (videti odeljke 4.6 i 5.3).

Posebne populacije

Zbog ograničenog iskustva, miglustat treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Postoji bliska veza između funkcije bubrega i klirensa miglustata, a izloženost miglustatu je značajno povećana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Trenutno nema dovoljno kliničkog iskustva kod ovih pacijenata da bi se dale preporuke za doziranje. Ne preporučuje se upotreba leka Miglustat Uni-Chem kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min/1,73 m²).

Gošeova bolest tipa 1

Iako nisu sprovedena direktna poređenja sa enzimskom supstitucionom terapijom (engl. *Enzyme Replacement Therapy*, ERT) kod pacijenata sa Gošeovom bolešću tipa 1 koji nisu bili lečeni, nema dokaza da miglustat ima prednost u efikasnosti ili bezbednosti u odnosu na ERT. ERT je standard nege za pacijente kojima je potrebna terapija za Gošeovu bolest tipa 1 (videti odeljak 5.1). Efikasnost i bezbednost miglustata nisu posebno procenjene kod pacijenata sa teškom Gošeovom bolešću.

Preporučuje se redovno praćenje vrednosti vitamina B₁₂ zbog visoke prevalencije nedostatka vitamina B₁₂ kod pacijenata sa Gošeovom bolešću tipa 1.

Prijavljeni su slučajevi periferne neuropatije kod pacijenata lečenih miglustatom sa ili bez istovremenih stanja kao što su nedostatak vitamina B₁₂ i monoklonska gamopatija. Čini se da je periferna neuropatija češća kod pacijenata sa Gošeove bolešću tipa 1 u poređenju sa opštom populacijom. Svi pacijenti bi trebalo da budu podvrgnuti osnovnoj i ponovljenoj neurološkoj proceni.

Kod pacijenata sa Gošeovom bolešću tipa 1 preporučuje se praćenje broja trombocita. Blago smanjenje broja trombocita bez veze sa krvarenjem primećeno je kod pacijenata sa Gošeove bolešću tipa 1 koji su prešli sa ERT na miglustat.

Niman-Pikova bolest tipa C

Koristi od terapije miglustatom za neurološke manifestacije kod pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tipa C treba redovno procenjivati, npr. svakih 6 meseci; nastavak terapije treba ponovo proceniti nakon najmanje 1 godine lečenja miglustatom.

Blago smanjenje broja trombocita bez veze sa krvarenjem primećeno je kod nekih pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tipa C lečenih miglustatom. Kod pacijenata uključenih u kliničko ispitivanje, 40%-50% imalo je broj trombocita ispod donje granice normalne vrednosti na početku. Kod ovih pacijenata preporučuje se praćenje broja trombocita.

Pedijatrijska populacija

Smanjeni rast je prijavljen kod nekih pedijatrijskih pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tipa C u ranoj fazi lečenja miglustatom gde početno smanjeno povećanje telesne mase može biti praćeno smanjenjem rasta ili ono može uslediti kasnije. Rast treba pratiti kod pedijatrijskih pacijenata i adolescenata tokom terapije lekom Miglustat Uni-Chem; odnos koristi i rizika treba ponovo proceniti na individualnoj bazi radi nastavka terapije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ograničeni podaci sugerišu da istovremena primena miglustata i enzimaska supstitucija sa imiglucerazom kod pacijenata sa Gošeovom bolešću tipa 1 može dovesti do smanjene izloženosti miglustatu (približno smanjenje od 22% C_{max} i 14% PIK je primećeno u maloj studiji paralelnih grupa). Ova studija je takođe pokazala da miglustat nema ili ima ograničeno dejstvo na farmakokinetiku imigluceraze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primeni miglustata kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale toksičnost za majku i embrio-fetalnu toksičnost, uključujući smanjeno embrio-fetalno preživljavanje (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Miglustat prolazi kroz placentu i ne treba ga koristiti tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se miglustat izlučuje u majčino mleko. Lek Miglustat Uni-Chem ne treba uzimati tokom dojenja.

Plodnost

Studije sprovedene na pacovima su pokazale da miglustat nepovoljno utiče na parametre koji određuju semenu tečnost (pokretljivost i morfologiju) i time smanjuje plodnost (videti odeljke 4.4 i 5.3).

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste kontraceptivne mere. Pouzdane metode kontracepcije treba održavati dok muški pacijenti uzimaju lek Miglustat Uni-Chem i 3 meseca nakon prekida (videti odeljke 4.4 i 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Miglustat Uni-Chem ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Vrtoglavica je prijavljena kao česta neželjena reakcija, a pacijenti koji pate od vrtoglavice ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima sa miglustatom bile su dijareja, nadimanje, bol u abdomenu, gubitak telesne mase i tremor (videti odeljak 4.4). Najčešća ozbiljna neželjena reakcija prijavljena tokom terapije miglustatom u kliničkim ispitivanjima bila je periferna neuropatija (videti odeljak 4.4).

U 11 kliničkih ispitivanja u različitim indikacijama 247 pacijenata je lečeno miglustatom u dozama od 50-200 mg tri puta dnevno u prosečnom trajanju od 2,1 godine. Od ovih pacijenata, 132 je imalo Goševu bolest tipa 1, a 40 je imalo Niman-Pick bolest tipa C. Neželjene reakcije su uglavnom bile blage do umerene težine i javljale su se sa sličnom učestalošću u svim indikacijama i testiranim dozama.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli su prikazane neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja koje su se javljale kod >1% pacijenata, grupisane prema klasi sistema organa i učestalosti (veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$). U svakoj kategoriji učestalosti, redosled neželjenih reakcija se kreće prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<i>Često</i> Trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i ishrane	<i>Veoma često</i> Gubitak telesne mase, smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	<i>Često</i> Depresija, nesanica, smanjen libido
Poremećaji nervnog sistema	<i>Veoma često</i> Tremor <i>Često</i> Periferna neuropatija, ataksija, amnezija, parestezija, hipoestezijska glavobolja, vrtoglavica
Gastrointestinalni poremećaji	<i>Veoma često</i> Dijareja, nadutost, bol u abdomenu <i>Često</i> Mučnina, povraćanje, abdominalna distenzija/nelagodnost, konstipacija, dispepsija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<i>Često</i> Mišićni spazam, slabost mišića
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<i>Često</i> Umor, astenija, jeza i malaksalost
Ispitivanja	<i>Često</i> Neuobičajeni nalazi ispitivanja provodljivosti nerava

Opis odabranih neželjenih reakcija

Gubitak telesne mase je prijavljen kod 55% pacijenata. Najveća prevalencija je primećena između 6 i 12 meseci.

Miglustat je ispitivan u indikacijama gde su određeni događaji prijavljeni kao neželjene reakcije, kao što su neurološki i neuropsihološki simptomi/znaci, poremećaj kognitivne funkcije i trombocitopenija takođe mogu biti posledica osnovnih stanja.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Nisu identifikovani akutni simptomi predoziranja. Miglustat je primenjivan u dozama do 3000 mg/dan do šest meseci kod HIV pozitivnih pacijenata tokom kliničkih ispitivanja. Uočeni neželjeni događaji su uključivali granulocitopeniju, vrtoglavicu i parestezije. Leukopenija i neutropenija su takođe primećene kod slične grupe pacijenata koji su primali dozu od 800 mg/dan ili veću.

Terapija

U slučaju predoziranja preporučuje se opšta medicinska pomoć.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa:

Drugi lekovi za bolesti gastrointestinalnog trakta i metabolizma

ATC šifra: A16AX06

Gošeova bolest tipa 1

Gošeova bolest je nasledni metabolički poremećaj uzrokovan neuspehom u razgradnji glukozilceramida što dovodi do lizozomskog skladištenja ove supstance i široko rasprostranjene patologije. Miglustat je inhibitor glukozilceramid sintaze, enzima odgovornog za prvi korak u sintezi većine glikolipida. *In vitro*, glukozilceramid sintazu inhibira miglustat sa IC_{50} od 20-37 μ M. Pored toga, *in vitro* je eksperimentalno pokazano inhibitorno dejstvo na nelizozomalnu glikozilceramidazu. Inhibitorno dejstvo na glukozilceramid sintazu predstavlja razlog za terapiju smanjenja supstrata kod Gošeove bolesti.

Pivotalno ispitivanje miglustata je sprovedeno kod pacijenata koji nisu mogli ili nisu hteli da prime ERT. Razlozi zbog kojih se ne prima ERT uključivali su opterećenje intravenskih infuzija i poteškoće u venskom pristupu. Dvadeset osam pacijenata sa blagom do umerenom Gošeovom bolešću tipa 1 bilo je uključeno u ovu 12-mesečnu nekomparativnu studiju, a 22 pacijenta su završila studiju. Posle 12 meseci, došlo je do prosečnog smanjenja zapremine organa jetre od 12,1% i prosečnog smanjenja zapremine slezine od 19,0%. Uočeno je prosečno povećanje koncentracije hemoglobina od 0,26 g/dL i povećanje prosečnog broja

trombocita od $8,29 \times 10^9/L$. Osamnaest pacijenata je zatim nastavilo da prima miglustat prema opcionalnom proširenom protokolu lečenja. Klinička korist je procenjena na 24 i 36 meseci kod 13 pacijenata. Posle 3 godine kontinuiranog lečenja miglustatom, prosečno smanjenje zapremine organa jetre i slezine bilo je 17,5%, odnosno 29,6%. Došlo je do prosečnog povećanja broja trombocita od $22,2 \times 10^9/L$ i prosečnog povećanja koncentracije hemoglobina od 0,95 g/dL.

Druga otvorena, kontrolisana studija je randomizovala 36 pacijenata koji su primali najmanje 2 godine lečenja ERT-om, u tri terapijske grupe: nastavak sa imiglucrazom, imiglucrazom u kombinaciji sa miglustatom ili prelazak na miglustat. Ova studija je sprovedena tokom 6-mesečnog randomizovanog perioda poređenja, praćenog produženjem od 18 meseci, gde su svi pacijenti primali monoterapiju miglustatom. U prvih 6 meseci kod pacijenata koji su prešli na miglustat, zapremina organa jetre i slezine i vrednosti hemoglobina su bili nepromenjeni. Kod nekih pacijenata došlo je do smanjenja broja trombocita i povećanja aktivnosti hitotriozidaze što ukazuje da monoterapija miglustatom možda neće održati istu kontrolu aktivnosti bolesti kod svih pacijenata. U produžetku je nastavilo 29 pacijenata. U poređenju sa merenjima nakon 6 meseci, kontrola bolesti je bila nepromenjena nakon 18 i 24 meseca monoterapije miglustatom (20, odnosno 6 pacijenata). Nijedan pacijent nije pokazao brzo pogoršanje Gošeove bolesti tipa 1 nakon prelaska na monoterapiju miglustatom.

Ukupna dnevna doza od 300 mg miglustata primenjena u tri podeljene doze korišćena je u navedene dve studije. Dodatna studija monoterapije je sprovedena na 18 pacijenata pri ukupnoj dnevnoj dozi od 150 mg, a rezultati ukazuju na smanjenu efikasnost u poređenju sa ukupnom dnevnom dozom od 300 mg.

Otvorena, nekomparativna, dvogodišnja studija uključila je 42 pacijenta sa Gošeovom bolešću tipa 1, koji su primali minimalno 3 godine ERT i koji su ispunjavali kriterijume stabilne bolesti tokom najmanje 2 godine. Pacijenti su prebačeni na monoterapiju miglustatom 100 mg tri puta dnevno. Zapremina jetre (primarna varijabla efikasnosti) je bila nepromenjena od početne vrednosti do kraja terapije. Šest pacijenata je prerano prekinulo terapiju miglustatom zbog potencijalnog pogoršanja bolesti, kako je definisano u studiji. Trinaest pacijenata je prekinulo terapiju zbog neželjenog događaja. Primećena su mala prosečna smanjenja hemoglobina [-0,95 g/dL (95% CI: -1,38, -0,53)] i broja trombocita [$-44,1 \times 10^9/L$ (95% CI: -57,6, -30,7)] između početne vrednosti i kraja studije. Dvadeset i jedan pacijent je završio 24 meseca terapije miglustatom. Od toga, 18 pacijenata na početku je bilo unutar utvrđenih terapijskih ciljeva za zapreminu jetre i slezine, vrednosti hemoglobina i broj trombocita, a 16 pacijenata je ostalo unutar svih ovih terapijskih ciljeva u 24. mesecu.

Manifestacije na kostima Gošeove bolesti tipa 1 procenjene su u 3 otvorena klinička ispitivanja kod pacijenata lečenih miglustatom 100 mg tri puta dnevno do 2 godine ($n = 72$). U objedinjenoj analizi nekontrolisanih podataka, Z-skor mineralne gustine kostiju na lumbalnom delu kičme i vratu butne kosti su se povećali za više od 0,1 jedinice u odnosu na početnu vrednost kod 27 (57%) i 28 (65%) pacijenata sa merenjima longitudinalne gustine kostiju. Nije bilo koštanih kriza, avaskularne nekroze ili preloma tokom perioda terapije.

Niman-Pickova bolest tipa C

Niman-Pickova bolest tipa C je veoma redak, nepromenljivo progresivan i na kraju smrtonosan neurodegenerativni poremećaj koji karakteriše poremećeni intracelularni transport lipida. Neurološke manifestacije se smatraju sekundarnim u odnosu na abnormalnu akumulaciju glikosfingolipida u neuronskim i glijalnim ćelijama.

Podaci koji podržavaju bezbednost i efikasnost miglustata kod Niman-Pikove bolesti tipa C potiču iz prospektivnog otvorenog kliničkog ispitivanja i retrospektivne analize. Kliničko ispitivanje je uključivalo 29 odraslih i maloletnih pacijenata u kontrolisanom periodu od 12 meseci, nakon čega je usledila produžena terapija u prosečnom ukupnom trajanju od 3,9 godina do 5,6 godina. Pored toga, 12 pedijatrijskih pacijenata je bilo uključeno u nekontrolisanu podstudiju u ukupnom prosečnom trajanju od 3,1 godine do 4,4 godine. Među 41 pacijentom uključenim u ispitivanje, 14 pacijenata je lečeno miglustatom duže od 3 godine. Analiza je obuhvatila seriju slučajeva od 66 pacijenata lečenih miglustatom van kliničkog ispitivanja u prosečnom trajanju od 1,5 godine. Oba skupa podataka uključivala su pedijatrijske, adolescente i odrasle pacijente u

rasponu starosti od 1 godine do 43 godine. Uobičajena doza miglustata kod odraslih pacijenata bila je 200 mg tri puta dnevno, i prilagođena je prema površini tela kod pedijatrijskih pacijenata.

Sveukupni podaci pokazuju da terapija miglustatom može smanjiti progresiju klinički značajnih neuroloških simptoma kod pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tipa C.

Koristi od terapije miglustatom za neurološke manifestacije kod pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tipa C treba redovno procenjivati, npr. svakih 6 meseci; nastavak terapije treba ponovo proceniti nakon najmanje 1 godine lečenja miglustatom (videti odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički parametri miglustata su procenjeni kod zdravih ispitanika, kod malog broja pacijenata sa Goševom bolešću tipa 1, Fabrijevom bolešću, HIV-om inficiranih pacijenata i kod odraslih, adolescenata i dece sa Niman-Pikovom bolešću tipa C ili Goševom bolešću tipa 3.

Čini se da je kinetika miglustata dozno linearna i nezavisna od vremena. Kod zdravih osoba miglustat se brzo resorbuje. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu oko 2 sata nakon doze. Apsolutna bioraspoloživost nije utvrđena. Istovremena primena hrane smanjuje brzinu resorpcije (C_{max} je smanjen za 36%, a t_{max} odložen 2 sata), ali nema statistički značajan uticaj na stepen resorpcije miglustata (PIK smanjen za 14%).

Prividni volumen distribucije miglustata je 83 L. Miglustat se ne vezuje za proteine plazme. Miglustat se uglavnom eliminiše bubrežnom ekskrecijom, pri čemu je u urinu pronađeno 70-80% doze neizmenjene aktivne supstance. Prividni oralni klirens (CL/F) je 230 ± 39 mL/min. Prosečno poluvreme eliminacije je 6-7 sati.

Nakon primene pojedinačne doze od 100 mg ^{14}C -miglustata zdravim dobrovoljcima, 83% radioaktivnosti je otkriveno u urinu i 12% u fecesu. Nekoliko metabolita je identifikovano u urinu i fecesu. Najzastupljeniji metabolit u urinu bio je miglustat glukuronid koji čini 5% doze. Terminalno poluvreme eliminacije radioaktivnosti u plazmi bilo je 150 h što ukazuje na prisustvo jednog ili više metabolita sa veoma dugim poluvremenom eliminacije. Metabolit koji je odgovoran za ovo nije identifikovan, ali se može akumulirati i dostići koncentracije veće od onih koje postiže miglustat u stanju ravnoteže.

Farmakokinetika miglustata je slična kod odraslih pacijenata sa Goševom bolešću tipa 1 i pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tipa C u poređenju sa zdravim pacijentima.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci dobijeni su kod pedijatrijskih pacijenata sa Goševom bolešću tipa 3 uzrasta od 3 do 15 godina i pacijenata sa Niman-Pikovom bolešću tipa C uzrasta od 5-16 godina. Doziranje kod dece od 200 mg tri puta dnevno prilagođeno površini tela rezultiralo je vrednostima C_{max} i PIK_t koje su bile približno dvostruko veće od onih postignutih nakon 100 mg tri puta dnevno kod pacijenata sa Goševom bolešću tipa 1, u skladu sa dozno-linearnom farmakokinetikom miglustata. U stanju ravnoteže, koncentracija miglustata u cerebrospinalnoj tečnosti šest pacijenata sa Goševom bolešću tipa 3 bila je 31,4-67,2% od koncentracije u plazmi.

Ograničeni podaci kod pacijenata sa Fabrijevom bolešću i oštećenom funkcijom bubrega pokazali su da se CL/F smanjuje sa smanjenjem bubrežne funkcije. Dok je broj ispitanika sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega bio veoma mali, podaci ukazuju na približno smanjenje CL/F od 40%, odnosno 60% kod blagog i umerenog oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak 4.2). Podaci o teškom oštećenju funkcije bubrega su ograničeni na dva pacijenta sa klirensom kreatinina u opsegu 18 – 29 mL/min i ne mogu se ekstrapolisati ispod ovog opsega. Ovi podaci ukazuju na smanjenje CL/F za najmanje 70% kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U rasponu dostupnih podataka, nisu zabeleženi značajni odnosi ili trendovi između farmakokinetičkih parametara miglustata i demografskih varijabli (starost, BMI, pol ili rasa).

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili kod starijih osoba (> 70 godina).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Glavna dejstva zajednička za sve vrste bili su gubitak telesne mase i dijareja, i, pri većim dozama, oštećenje gastrointestinalne sluzokože (erozije i ulceracije). Dalja dejstva primećena kod životinja pri dozama koje rezultiraju nivoima izloženosti sličnim ili umereno većim od kliničkog nivoa izloženosti bila su: promene u limfoidnim organima kod svih testiranih vrsta, promene transaminaza, vakuolacija štitaste žlezde i pankreasa, katarakta, nefropatija i promene miokarda kod pacova. Ovi se nalazi smatraju posledicom slabljenja organizma.

Primena miglustata kod mužjaka i ženki *Sprague-Dawley* pacova oralnom sondom tokom 2 godine u dozama od 30, 60 i 180 mg/kg/dan za rezultat je imala povećanu incidencu hiperplazije intersticijalnih ćelija testisa (*Leydig*-ovih ćelija) i adenoma kod mužjaka pacova pri svim dozama. Sistemska izloženost pri najmanjoj dozi je bila ispod ili uporediva sa onom uočenom kod ljudi (na osnovu $PIK_{0-\infty}$) pri preporučenoj dozi za ljude. Vrednost bez zapaženog efekta (engl. *No Observed Effect Level*, NOEL) nije utvrđena i efekat nije zavisio od doze. Nije bilo povećanja incidence tumora povezanih sa uzimanjem leka kod mužjaka ili ženki pacova ni u jednom drugom organu. Studije ispitivanja mehanizma su otkrile mehanizam specifičan za pacove za koji se smatra da je od malog značaja za ljude.

Primena miglustata kod mužjaka i ženki CD1 miševa oralnom sondom u koncentracijama doza od 210, 420 i 840/500 mg/kg/dan (smanjenje doze posle pola godine) tokom 2 godine za rezultat je imala povećanu incidencu inflamatornih i hiperplastičnih lezija debelog creva kod oba pola. Doze koje su zasnovane na mg/kg/dan i korigovane za razlike pri izlučivanju fecesom, odgovaraju 8, 16 i 33/19 puta većim dozama od najveće preporučene doze za ljude (200 mg tri puta dnevno). Karcinomi u debelom crevu su se povremeno javljali pri svim dozama sa statistički značajnim povećanjem u grupi sa velikim dozama. Značaj ovih nalaza za ljude se ne može isključiti. Nije bilo povećanja incidence tumora povezanih sa lekom u bilo kom drugom organu.

Miglustat nije pokazao nikakav potencijal za mutagene ili klastogene efekte u standardnom nizu testova genotoksičnosti.

Studije toksičnosti sa ponovljenim dozama na pacovima su pokazale degeneraciju i atrofiju seminifernih tubula. Druge studije su otkrile promene u karakteristikama sperme (koncentracija, pokretljivost i morfologija sperme) u skladu sa uočenim smanjenjem plodnosti. Ova dejstva su se javila pri koncentracijama doze prilagođenim površini tela sličnim onima kod pacijenata, ali su bili reverzibilni. Miglustat je smanjio preživljavanje embriona/fetusa kod pacova i kunića. Prijavljen je produženi porođaj, povećani gubici nakon implantacije i povećana incidenca vaskularnih anomalija kod kunića. Ova dejstva mogu biti delimično povezana sa toksičnošću kod majke.

U jednogodišnjoj studiji primećene su promene u laktaciji kod ženki pacova. Mehanizam ovog dejstva je nepoznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

Magnezijum-stearat

Sastav kapsule (telo i kapa kapsule)

Želatin
Titan-dioksid (E171)

Mastilo za štampu

Gvožđe-oksid, crni (E172)
Kalijum-hidroksid
Šelak
Propilenglikol (E1520)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka su PCTFE/PVC - aluminijumski blisteri (neperforirani) koji sadrži po 21 kapsulu.

Veličina pakovanja:

84 kapsule u neperforiranim blisterima u kutiji.

84 kapsule u neperforiranim blisterima u sekundarno zapečaćenoj preklopnoj ambalaži.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

UNI-CHEM DOO., Crnotravska 27, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Miglustat Uni-Chem, kapsule, tvrde, 84 kom, blister:

Miglustat Uni-Chem, kapsule, tvrde, 84 kom, blister u sekundarno zapečaćenoj preklopnoj ambalaži:

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2025.