

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Miglustat Accord 100 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 100 mg miglustatu.

Úplný seznam pomocných látek viz. bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrde želatinové tobolky (neprůhledné bílé barvy), velikosti 4, naplněné bílým až bělavým granulátem.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek Miglustat Accord je indikován k léčbě progredujících neurologických projevů u dospělých a pediatrických 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.

Přípravek Miglustat Accord lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

#### 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 snížení dávky na 100 mg jednou nebo dvakrát denně.

###### *Pediatrická populace*

Účinnost přípravku Miglustat Accord 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 k léčbě dospělých pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg třikrát denně.

#### *Pediatrická populace*

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

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

Plocha povrchu těla (m <sup>2</sup> )	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 Miglustat Accord pro pacienta je třeba pravidelně vyhodnocovat (viz bod 4.4).

S použitím přípravku Miglustat Accord 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 Miglustat Accord u pacientů starších než 70 let.

#### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetické údaje naznačují zvýšenou systémovou expozici miglustatu u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů s upravenou clearance kreatininu 50-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, má 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 m<sup>2</sup> má být podávání zahájeno dávkou 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. Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se nedoporučuje (viz. body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater nebyl přípravek Miglustat Accord hodnocen.

#### *Způsob podání*

Miglustat Accord 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. Třes byl u Gaucherovy choroby typu 1 popsán 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 Miglustat Accord mezi jídly a/nebo na antidiaroeika 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, mají být vyšetřeni podle klinické praxe. Miglustat nebyl hodnocen u pacientů s anamnézou významného gastrointestinálního onemocnění včetně zánětlivého onemocnění střev.

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

##### **Vliv na spermatogenezi**

Pacienti mužského pohlaví mají během léčby přípravkem Miglustat Accord a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení používat spolehlivé metody antikoncepce. Před pokusem o početí se má léčba přípravkem Miglustat Accord ukončit a po dobu dalších 3 měsíců se má používat spolehlivá metoda antikoncepce (viz body 4.6 a 5.3). Studie na potkanech 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 Miglustat Accord používán s opatrností 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 současnosti neexistují u těchto pacientů dostatečné klinické zkušenosti, aby mohlo být stanoveno jeho dávkování. Použití přípravku Miglustat Accord u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 miglustat 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 miglustatu nebyla specificky hodnocena u pacientů se závažnou Gaucherovou chorobou.

Vzhledem k vysoké prevalenci nedostatku vitamínu B<sub>12</sub> u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 se doporučují pravidelné kontroly hladiny vitamínu B<sub>12</sub>.

U pacientů léčených přípravkem miglustatem byly hlášeny případy periferní neuropatie s nebo bez souběžných stavů, jako jsou nedostatek vitamínu B<sub>12</sub> a monoklonální gamapatie. Periferní neuropatie se zdá být častější u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 ve srovnání s celkovou populací.

Všichni pacienti mají podstoupit neurologické vyšetření před zahájením léčby a dále opakovaně v průběhu léčby.

U pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 se doporučuje sledování počtu trombocytů.

U pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, kteří přešli z ERT na miglustat, bylo pozorováno mírné snížení počtu trombocytů bez krvácení.

### **Niemannova-Pickova choroba typu C**

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

U některých pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C léčených přípravkem Miglustat Accord 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.

### **Zpomalený růst u pediatrické populace**

U některých pediatrických pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C byl v časně fázi léčby miglustatem hlášen zpomalený růst, kde počáteční snížený přírůstek tělesné hmotnosti může být doprovázen nebo následován sníženým přírůstkem tělesné výšky. V průběhu léčby přípravkem Miglustat Accord se má u pediatrických pacientů a dospívajících monitorovat růst; rovnováha mezi prospěchem a rizikem se má u jednotlivých pacientů přehodnotit a má 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 miglustatu 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 miglustat 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 prostupuje placentou a nemá být používán v těhotenství.

### **Kojení**

Není známo, zda je miglustat vylučován do mateřského mléka. Přípravek Miglustat Accord se nemá podávat v období 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 musí během užívání přípravku Miglustat Accord a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení používat spolehlivý způsob antikoncepce (viz body 4.4 a 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Miglustat Accord má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jako častý nežádoucí účinek byla hlášena závrať a pacienti trpící závratí nemají řídit vozidla nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

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

V 11 klinických studiích bylo miglustatem léčeno 247 pacientů pro různé indikace při dávkách 50 až 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 orgánového systému a četnosti: (velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle snižující se závažnosti.

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Časté	trombocytopenie
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	úbytek tělesné hmotnosti, snížená chuť k jídlu
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	deprese, insomnie, pokles libida
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	třes
Časté	periferní neuropatie, ataxie, amnézie, parestezie, hypestezie, bolest hlavy, závrať
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	průjem, flatulence, bolest břicha

Časté	nauzea, zvracení, břišní distenze/diskomfort, zácpa, dyspepsie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Časté	svalové křeče, svalová slabost
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté	únava, astenie, zimnice a malátnost
<b>Vyšetření</b>	
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.

Miglustat byl studován v indikacích, při kterých některé příhody hlášené jako nežádoucí účinky, jako jsou neurologické a neuropsychologické známky/příznaky, 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
 Šrobárova 49/48  
 100 00 Praha 10  
 e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### **Příznaky**

Akutní příznaky předávkování nebyly zjištěny. Miglustat byl během klinického hodnocení u HIV pozitivních pacientů podáván v dávkách do 3000 mg/den po dobu až šesti měsíců.

### **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 stádnání glukosylceramidu v buňkách se širokou patologií.

Miglustat je inhibitorem glukosylceramidsyntázy, enzymu odpovědného za první krok v syntéze většiny glykolipidů. Glukosylceramidsyntáza se inhibuje *in vitro* miglustatem s  $IC_{50}$  20-37  $\mu$ 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 miglustatem 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 dvacet dva 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 trombocytů v průměru o  $8,29 \times 10^9/l$ . Osmnáct pacientů potom pokračovalo v léčbě miglustatem podle dobrovolného, rozšířeného protokolu. Klinický přínos byl u třinácti pacientů hodnocen ve dvacátém čtvrtém a třicátém šestém měsíci. Po třech letech trvající léčby miglustatem bylo průměrné zmenšení objemu jater 17,5 % a sleziny 29,6 %. Průměrné zvýšení počtu trombocytů 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 léčeni minimálně dva roky ERT, randomizováno do tří terapeutických skupin: pokračování s imiglucerázou, imigluceráza v kombinaci s miglustatem, anebo převedení na miglustat. Tato studie byla prováděna po dobu 6měsíčního randomizovaného porovnávání s následujícím 18měsíčním prodloužením, při kterém všichni pacienti dostávali miglustat jako monoterapii. Během prvních 6 měsíců se objemy jater a sleziny a hladiny hemoglobinu u pacientů, kteří byli převedeni na miglustat, nezměnily. U některých pacientů došlo nicméně ke snížení počtu trombocytů a ke zvýšení aktivity chitotrioxidázy, což naznačuje, že monoterapie miglustatem nemusí udržet 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 miglustatem beze změny (u 20 a 6 pacientů). Po přechodu na monoterapii miglustatem nedošlo u žádného pacienta ke zhoršení Gaucherovy choroby typu 1.

Ve dvou výše zmíněných studiích byla užita celková denní dávka 300 mg miglustatu 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 trombocytů [ $-44,1 \times 10^9/l$  (95% interval spolehlivosti: -57,6, -30,7)]. Dvacet čtyři měsíců léčby miglustatem dokončilo dvacet jedna pacientů. Z nich 18 bylo na začátku ve stanovených terapeutických cílech ohledně objemu jater a sleziny, hladin hemoglobinu a počtu trombocytů, 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 miglustatu 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 12měsíčního 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 miglustatem po dobu delší než 3 roky. Analýza zahrnovala případy 66 pacientů léčených miglustatem mimo tuto klinickou studii po střední dobu trvání 1,5 let. Oba soubory dat zahrnovaly pediatrické, dospívající a dospělé pacienty v rozmezí věku 1 rok až 43 let. Obvyklá dávka miglustatu u dospělých pacientů byla 200 mg třikrát denně a u pediatrických pacientů byla upravována podle tělesného povrchu.

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

Přínos léčby miglustatem týkající se neurologických projevů u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C se má pravidelně hodnotit, například každých 6 měsíců; pokračování terapie se má přehodnotit po období léčby miglustatem 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 %).

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 až 80 % podané dávky. Clearance po perorálním podání ( $CL/F$ ) činí  $230 \pm 39$  ml/min. Průměrný biologický poločas je 6-7 hod.

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 hodin, 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 je u dospělých pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 a pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C podobná jako u zdravých osob.

### Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje byly získány u pediatrických pacientů s Gaucherovou chorobou typu 3 ve věku 3 až 15 let a u pacientů s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C ve věku 5 až 16 let. Dávkování u dětí 200 mg třikrát denně upravené vzhledem k tělesnému povrchu vedlo k hodnotám  $C_{max}$  a  $AUC_{tau}$ , 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 až 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 u starších pacientů (>70 let).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejdůležitější účinky společné pro všechny živočišné druhy byly úbytek tělesné 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 zkoumaných druhů, změny aminotransferáz, 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. Systémová 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. Studie mechanismů ukázaly na mechanismus specifický pro potkany, 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 stolicí 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 spermatu (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 prodloužený 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**

#### Granulát na vyplnění tobolek

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

povidon K30

magnesium-stearát.

#### Tobolka:

*Tělo tobolky:*

želatina

oxid titaničitý (E171).

*Vičko tobolky:*

želatina

oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PE/PCTFE-Al blistry dodávány v krabičce po 14x1 nebo 84x1 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7

02-677, Varšava

Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

87/242/17-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. 12. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 6. 2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

31. 10. 2025