1. NÁZOV LIEKU

Zavesca 100 mg kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 100 mg miglustatu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biele kapsuly s čiernym vytlačeným nápisom „OGT 918" na vrchnej časti kapsuly a s čiernym vytlačeným nápisom „100" na spodnej časti kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Zavesca je indikovaná na liečbu progredujúcich neurologických príznakov dospelých a detských pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C (pozri časť 4.4, a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu má viesť lekár, ktorý je dobre informovaný o liečbe Gaucherovej choroby respektíve Niemannovej-Pickovej choroby typu C.

Dávkovanie

Dávkovanie u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1

Dospelí
Odporúčaná úvodná dávka pre terapiu dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 je 100 mg trikrát denne.

V prípade výskytu hnačiek môže byť nevyhnutné u niektorých pacientov dočasne znížiť dávku na 100 mg jeden alebo dvakrát denne.

Pediatrická populácia

Účinnosť Zavescy u detí a dospievajúcich vo veku od 0 – 17 rokov s Gaucherovou chorobou typu 1 nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Dávkovanie u pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C

Dospelí
Odporúčaná dávka pre terapiu dospelých pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg trikrát denne.

Pediatrická populácia
Odporúčaná dávka u dospievajúcich pacientov (vek 12 a viac rokov) s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg trikrát denne.

Dávkovanie u pacientov mladších ako 12 rokov je potrebné upraviť vzhľadom k povrchu tela podľa nasledujúcej tabuľky:

Plocha tela (m^2)	Odporúčaná dávka
> 1,25	200 mg trikrát denne
> 0,88 – 1,25	200 mg dvakrát denne
> 0,73 – 0,88	100 mg trikrát denne
> 0,47 – 0,73	100 mg dvakrát denne
≤ 0,47	100 mg jedenkrát denne

V prípade výskytu hnačiek môže byť nevyhnutné u niektorých pacientov dávku dočasne znížiť.

Prínos terapie Zavescou je potrebné pravidelne prehodnocovať (pozri časť 4.4).

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

Špeciálne populácie

Starší pacienti
Neexistujú žiadne skúsenosti s používaním Zavescy u pacientov starších ako 70 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické údaje u pacientov s poruchou funkcie obličiek naznačujú zvýšenú systémovú expozíciu miglustatu. Pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 a s upraveným klírensom kreatinínu 50-70 ml/min/1,73 m^2 sa na začiatku musí podať dávka 100 mg dvakrát denne. Pacientom s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C a s upraveným klírensom kreatinínu 50-70 ml/min/1,73 m^2 (u pacientov mladších ako 12 rokov upravenej na povrch tela) sa na začiatku musí podať dávka 200 mg dvakrát denne.

Pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 a s upraveným klírensom kreatinínu 30-50 ml/min/1,73 m^2 sa na začiatku musí podať dávka 100 mg jedenkrát denne. Pacientom s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C a s upraveným klírensom kreatinínu 30-50 ml/min/1,73 m^2 (u pacientov mladších ako 12 rokov upravenej na povrch tela) sa na začiatku musí podať dávka 100 mg dvakrát denne. Liečba pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m^2) sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Zavesca nebola hodnotená u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Spôsob podávania

Zavescu možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tras

V klinických štúdiách udávalo počas liečby približne 37 % pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 a približne 58 % pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C tras. U pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 bol tento tras popisovaný ako zosilnený fyziologický tras rúk. Tras obvykle začal v priebehu prvého mesiaca liečby a v mnohých prípadoch sa vyriešil po prvom až treťom mesiaci liečby. Zníženie dávky môže viesť k zlepšeniu trasu v priebehu niekoľkých dní, avšak v niektorých prípadoch je potrebné liečbu ukončiť.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Gastrointestinálne príhody, najmä hnačka, boli pozorované u viac ako 80 % pacientov, buď na začiatku alebo občas v priebehu liečby (pozri časť 4.8). Mechanizmom je s najvyššou pravdepodobnosťou inhibícia disacharidáz tenkého čreva ako napríklad sacharáza-izomaltáza, ktorá v gastrointestinálnom trakte vedie k zníženiu vstrebávania disacharidov z potravy. V klinickej praxi bolo pozorované, že miglustatom indukované gastrointestinálne príhody reagujú na individuálne zmeny stravovania (ako napríklad zníženie príjmu sacharózy, laktózy a iných glycidov), užívanie Zavescy medzi jedlami a/alebo na lieky proti hnačke, ako loperamid. U niektorých pacientov môže byť nutné dočasné zníženie dávky. Pacienti s chronickou hnačkou alebo inými pretrvávajúcimi gastrointestinálnymi príhodami, ktoré nereagujú na tieto zásahy, majú byť vyšetrovaní v súlade s klinickou praxou. Zavesca nebola hodnotená u pacientov s anamnézou závažného gastrointestinálneho ochorenia vrátane zápalového ochorenia čriev.

U pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C liečených Zavescou boli po uvedení lieku na trh pozorované prípady Crohnovej choroby. Poruchy gastrointestinálneho traktu sú častým nežiaducim účinkom Zavescy. Preto je potrebné u pacientov s chronickou hnačkou a/alebo bolesťou brucha, ktorí nereagujú na opatrenia alebo u ktorých došlo ku klinickému zhoršeniu, zvážiť možnosť Crohnovej choroby.

Ovplyvnenie spermatogenézy

Pacienti mužského pohlavia majú používať spoľahlivé antikoncepčné metódy počas liečby Zavescou a 3 mesiace po jej ukončení. Liečba Zavescou sa má ukončiť a spoľahlivá antikoncepcia sa má používať počas nasledujúcich 3 mesiacov pred pokusom o počatie (pozri časti 4.6 a 5.3). Štúdie na potkanoch ukázali, že miglustat nepriaznivo ovplyvňuje spermatogenézu, parametre spermií a znižuje plodnosť (pozri časti 4.6 a 5.3).

Špeciálne populácie

Kvôli nedostatočným skúsenostiam majú Zavescu obozretne užívať pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Existuje úzky vzťah medzi renálnou funkciou a klírensom miglustatu. Systémová expozícia miglustatu je u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek výrazne zvýšená (pozri časť 5.2). Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností nie sú v súčasnosti známe odporúčané dávkovania pre pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene. Užívanie lieku pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m^2) sa neodporúča.

Gaucherova choroba typu 1

Aj keď sa u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 neuskutočnilo žiadne bezprostredné porovnanie so substitučnou enzýmovou terapiou (SET) pri liečbe dovtedy neliečených pacientov, neexistuje žiadny dôkaz o výhode Zavescy z hľadiska účinnosti alebo bezpečnosti oproti SET. SET je štandardnou terapiou pre pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 (pozri časť 5.1). Účinnosť a bezpečnosť Zavescy nebola špeciálne hodnotená u pacientov s vážnou Gaucherovou chorobou.

Z dôvodu častého výskytu nedostatku vitamínu B_{12} u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 sa odporúča pravidelné sledovanie hladiny vitamínu B_{12}.

U pacientov liečených Zavescou boli pozorované prípady periférnej neuropatie, niekedy sprevádzané deficitom vitamínu B_{12} a monoklonálnou gamapatiou. Periférna neuropatia sa v porovnaní s celkovou populáciou zdá byť častejšia u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1. Všetci pacienti sa majú podrobiť neurologickému vyšetreniu na začiatku a opätovne počas liečby.

U pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 sa odporúča pravidelné monitorovanie počtu trombocytov. V skupine pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, u ktorých došlo k zmene liečby z SET na liečbu Zavescou, bolo pozorované mierne zníženie počtu trombocytov bez spojitosti s krvácaním.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Prínos liečby Zavescou na progredujúce neurologické príznaky pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C treba pravidelne prehodnotiť, napríklad každých 6 mesiacov; pokračovanie liečby sa má prehodnotiť najmenej po jednom roku liečby Zavescou.

U niektorých pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C liečených Zavescou bola zaznamenaná mierna redukcia počtu trombocytov, ktorá neasociovala s krvácaním. V klinických štúdiách 40 %-50 % pacientov malo počet trombocytov pod dolnou hranicou normálu východiskových hodnôt. U týchto pacientov sa odporúča monitorovať počet trombocytov.

Znížený rast u pediatrickej populácie

U niektorých pediatrických pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C, ktorí boli v počiatočnej fáze choroby liečení miglustatom, bolo hlásené spomalenie rastu, pričom úvodná redukcia prírastku hmotnosti môže byť sprevádzaná alebo nasledovaná redukciou rastu.
U pediatrických a dospievajúcich pacientov liečených Zavescou je potrebné monitorovať rast; individuálne zvážiť pomer prínos/riziko a rozhodnúť o pokračovaní terapie.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Obmedzené údaje naznačujú, že súčasné podávanie Zavescy a enzýmovej substitučnej terapie s imiglucerázou pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 môže mať za následok zníženie expozície miglustatu (približné zníženie o 22 % C_{max} a o 14 % AUC bolo pozorované v malej štúdii paralelných skupín). Táto štúdia tiež ukazuje, že Zavesca nemá žiadny alebo iba obmedzený vplyv na farmakokinetiku imiglucerázy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití miglustatu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu matky a embryofetálnu toxicitu vrátane zníženého embryofetálneho prežívania (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Miglustat prechádza placentou a nemá sa užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa miglustat vylučuje do ľudského mlieka. Zavesca sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie na potkanoch ukázali, že miglustat nežiaduco ovplyvňuje parametre spermií (motilitu a morfológiu) a tak znižuje fertilitu (pozri časti 4.4 a 5.3).

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v plodnom veku majú používať antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia majú používať spoľahlivé antikoncepčné metódy počas liečby Zavescou a 3 mesiace po jej ukončení (pozri časti 4.4 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zavesca má zanedbateľný vplyvna schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ako častý nežiaduci účinok boli hlásené závraty, a pacienti trpiaci závratmi nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky v klinických štúdiách so Zavescou boli hnačky, flatulencia, bolesť brucha, strata telesnej hmotnosti a tras (pozri časť 4.4). Najčastejšie hláseným vážnym nežiaducim účinkom v klinických štúdiách bola periférna neuropatia (pozri časť 4.4).

V 11 klinických štúdiách s rôznymi indikáciami bolo Zavescou v dávke 50-200 mg trikrát denne liečených 247 pacientov. Liečba trvala priemerne 2,1 roka. Z týchto pacientov malo 132 pacientov Gaucherovu chorobu typu 1 a 40 pacientov malo Niemannovu-Pickovu chorobou typu C. Nežiaduce účinky boli miernej až strednej závažnosti. Vyskytovali sa s podobnou frekvenciou pri všetkých indikáciách a testovaných dávkach.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky z klinických štúdií alebo spontánnych hlásení, vyskytujúce sa u > 1 % pacientov, sú zoradené v nasledujúcej tabuľke podľa systému a periodicity výskytu (veľmi časté: ≥ 1/10, časté: ≥ 1/100 až < 1/10, menej časté: ≥ 1/1 000 až < 1/100, zriedkavé: ≥ 1/10 000 až < 1/1 000, veľmi zriedkavé: < 1/10 000). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	trombocytopénia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	úbytok telesnej hmotnosti, znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	
Časté	depresia, insomnia, zníženie libida
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	tras
Časté	periférna neuropatia, ataxia, amnézia, parestézia, zníženie citlivosti, bolesti hlavy, závraty
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka, flatulencia, bolesti brucha
Časté	nevoľnosť, vracanie, abdominálna distenzia/diskomfort, zápcha, dyspepsia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	

Časté	svalové kŕče, svalová slabosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	únava, slabosť, tras, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	abnormálne výsledky štúdii vedenia nervového impulzu

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Úbytok telesnej hmotnosti bol hlásený u približne 55 % pacientov. Najväčšia prevalencia bola pozorovaná medzi 6 a 12 mesiacom.

Zavesca bola sledovaná aj v indikáciách, kedy hlásené nežiaduce účinky ako napríklad neurologické a neuropsychologické príznaky/prejavy, kognitívna dysfunkcia a trombocytopénia mohli byť spôsobené základným stavom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

Príznaky
Akútne príznaky z predávkovania neboli zistené. Počas klinického skúšania bola Zavesca podávaná HIV pozitívnym pacientom v dávkach do 3 000 mg/deň po dobu až šiestich mesiacov. Zistené nežiaduce účinky zahŕňali: granulocytopéniu, závraty a parestézie. V podobnej skupine pacientov, ktorí dostávali 800 mg/deň alebo vyššiu dávku, sa tiež zistili leukopénia a neutropénia.

Liečba
V prípade predávkovania sa odporúča štandardná lekárska starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX06

Gaucherova choroba typu 1

Gaucherova choroba je vrodená metabolická porucha, spôsobená zlyhaním odbúravania glukozylceramidu, ktoré má za následok ukladanie tejto látky v lyzozómoch a rozsiahle patologické príznaky. Miglustat je inhibítor enzýmu glukozylceramidsyntázy, ktorý je zodpovedný za prvý krok v syntéze väčšiny glykolipidov. Štúdie *in vitro* ukázali, že miglustat s koncentráciou IC_{50} 20-37 µM inhibuje glukozylceramid syntázu. Taktiež sa experimentálne *in vitro* ukázalo inhibičné pôsobenie na nelyzozomálnu glykozylceramidázu. Základným princípom liečby je inhibičný účinok na glukozylceramid syntázu, ktorý vedie k redukcii množstva substrátu pri Gaucherovej chorobe.

Pivotná štúdia so Zavescou bola uskutočnená s pacientmi neschopnými alebo neochotnými podrobiť sa liečbe SET. Dôvody pre neprijatie SET zahŕňali: zaťaženie intravenóznymi infúziami a ťažkosti s prístupom k cievam. Do 12-mesačnej neporovnávacej štúdie bolo zaradených 28 pacientov s miernym až stredným stupňom Gaucherovej choroby typu 1 a 22 pacientov štúdiu dokončilo. V 12. mesiaci bolo priemerné zmenšenie objemu pečene 12,1 % a priemerné zmenšenie objemu sleziny 19,0 %. Bolo pozorované priemerné zvýšenie koncentrácie hemoglobínu o 0,26 g/dl a priemerné zvýšenie počtu trombocytov o 8,29 × 10^9/l. V liečbe Zavescou ďalej pokračovalo 18 pacientov, podľa dobrovoľného rozšíreného liečebného protokolu. Klinický účinok bol posudzovaný v 24. a 36. mesiaci u 13 pacientov. Po 3 rokoch nepretržitej liečby preparátom Zavesca bolo priemerné zmenšenie pečene 17,5 % a sleziny 29,6 %. Počet trombocytov bol priemerne zvýšený o 22,2 × 10^9/l a koncentrácia hemoglobínu priemerne o 0,95 g/dl.

Druhá otvorená kontrolovaná štúdia randomizovala 36 pacientov, ktorí boli liečení minimálne dva roky SET v troch skupinách: pokračovanie s imiglucerázou, imigluceráza v kombinácii so Zavescou alebo prechod na liečbu Zavescou. Táto štúdia prebehla ako 6 mesačná porovnávacia štúdia, za ktorou nasledovalo 18 mesačné predĺženie počas ktorého užívali všetci pacienti Zavescu v monoterapii. Počas prvých 6 mesiacov, u pacientov, ktorí prešli na Zavescu, neboli zaznamenané žiadne zmeny objemu pečene, a sleziny a hladiny hemoglobínu ostali nezmenené. U niektorých pacientov sa však znížil počet trombocytov a zvýšila aktivita chitotriozidázy, čo naznačuje, že monoterapia liekom Zavesca nemusí udržať nezmenenú kontrolu nad aktivitou ochorenia u všetkých pacientov. V predĺženej terapii pokračovalo 29 pacientov. Oproti výsledkom po 6 mesiacoch bola kontrola aktivity ochorenia po 18 a 24 mesiacoch liečby Zavescou v monoterapii nezmenená (u 20 resp. 6 pacientov). Po prechode na monoterapiu Zavescou sa u žiadneho z pacientov nezaznamenalo zhoršenie Gaucherovej choroby typu 1.

V obidvoch vyššie uvedených štúdiách bola použitá celková denná dávka 300 mg Zavescy, podávaná v 3 jednotlivých dávkach. Dodatočná štúdia monoterapie prebehla na 18 pacientoch s celkovou dennou dávkou 150 mg a výsledky ukázali, v porovnaní s celkovou dennou dávkou 300 mg, zníženú účinnosť.

Otvorená nekomparatívna dvojročná štúdia zahrnula 42 pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, ktorí užívali minimálne počas troch rokov SET a ktorí počas minimálne dvoch rokov spĺňali kritéria stabilného ochorenia. Terapia pacientov bola zmenená na monoterapiu miglustatom 100 mg trikrát denne. Veľkosť pečene (primárna premenná efektivity) sa nezmenila od začiatku sledovania až po jeho koniec. Šesť pacientov prerušilo liečbu miglustatom predčasne v súvislosti s potenciálnym zhoršením ochorenia, tak ako to bolo zadefinované v štúdii. Trinásti pacienti prerušili terapiu v súvislosti s nežiaducimi účinkami. Od začiatku do konca štúdie bolo zaznamenané mierne zníženie hemoglobínu [–0,95 g/dl (95 % IS: –1,38 – 0,53)] a počtu trombocytov [-44,1 × 10^9/l (95 % IS: –57,6 – 30,7)]. Dvadsaťjeden pacientov ukončilo 24-mesačnú liečbu miglustatom. Z týchto, 18 pacientov malo na začiatku veľkosť pečene a sleziny, hladinu hemoglobínu a počet trombocytov v rámci stanovených terapeutických cieľov a 16 z nich ostalo v rozmedzí týchto terapeutických cieľov aj v dvadsiatom štvrtom mesiaci.

Kostné prejavy Gaucherovej choroby typu 1 boli hodnotené v 3 otvorených klinických štúdiách u pacientov liečených miglustatom v dávke 100 mg trikrát denne počas 2 rokov (n = 72). Výsledky čiastkovej analýzy nekontrolovaných údajov ukázali zvýšenie Z skóre kostnej denzity v driekovej chrbtici a stehennej kosti o viac ako 0,1 jednotiek oproti pôvodnej hodnote u 27 (57 %) a 28 (65 %) pacientov s longitudinálnym sledovaním kostnej denzity. Počas terapie neboli zaznamenané žiadne záchvaty bolesti kostí (bone crisis), nevaskulárne nekrózy ani zlomeniny.

Niemannova-Pickova choroba typu C

Niemannova-Pickova choroba typu C je veľmi vzácna, invariabilne progredujúca choroba s eventuálne smrteľnou neurodegeneratívnou poruchou, charakterizovaná poruchou intracelulárneho pohybu lipidov. Neurologické príznaky sú sekundárne k abnormálnej akumulácii glykosfingolipidov v neuronálnych bunkách a gliach.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti Zavescy v liečbe Niemannovej-Pickovej choroby typu C pochádzajú z prospektívnej otvorenej klinickej štúdie a retrospektívnej analýzy. Klinická štúdia zahŕňala 29 dospelých a mladých pacientov, ktorí boli sledovaní počas 12 mesiacov kontrolovanej liečby a následného predĺženia o priemernej dĺžke 3,9 až 5,6 rokov. Navyše počas 3,1 až 4,4 rokov bolo v rámci nekontrolovanej podskupiny sledovaných 12 detských pacientov. Z 41 pacientov zaradených do štúdie, 14 pacientov bolo liečených Zavescou viac ako 3 roky. Analýza zahŕňala zhodnotenie terapie 66 pacientov, ktorí boli liečení Zavescou priemerne 1,5 roka mimo klinickej štúdie. Údaje z obidvoch sledovaní zahŕňajú detských, adolescentných a dospelých pacientov vo veku od 1 – 43 rokov. Obvyklá dávka Zavescy u dospelých pacientov bola 200 mg trikrát denne a u detských pacientov bola upravená vzhľadom k povrchu tela.

Celkovo u pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C údaje ukazujú, že liečba Zavescou môže redukovať progresiu klinicky relevantných neurologických príznakov.

Prínos liečby Zavescou na neurologické príznaky Niemannovej-Pickovej choroby typu C treba pravidelne prehodnotiť, napríklad každých 6 mesiacov, pokračovanie liečby sa má prehodnotiť najmenej po jednom roku liečby Zavescou (pozri časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre miglustatu boli stanovené u zdravých dobrovoľníkov na malom počte pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, Fabryho chorobou, HIV-pozitívnych pacientov, a u dospelých, adolescentov a detí s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C alebo Gaucherovou chorobou typu 3.

Zdá sa, že kinetika miglustatu je dávkovo lineárna a od času nezávislá. U zdravých dobrovoľníkov sa miglustat rýchlo absorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje približne 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť nebola stanovená. Súčasné podanie potravy znižuje stupeň absorpcie (C_{max} bolo znížené o 36 % a t_{max} oneskorené o 2 h), ale nemá štatisticky významný vplyv na rozsah absorpcie miglustatu (AUC znížené o 14 %).

Distribučný objem miglustatu je 83 l. Miglustat sa neviaže na plazmatické bielkoviny.
Miglustat sa vylučuje najmä renálnou exkréciou a množstvo nezmeneného liečiva v moči je 70 – 80 % podanej dávky. Perorálny klírens (CL/F) je 230 ± 39 ml/min a priemerný biologický polčas 6–7 h.

Po podaní jednotlivej dávky 100 mg miglustatu označeného rádionuklidom ^{14}C zdravým dobrovoľníkom bolo 83 % rádioaktivity identifikovanej v moči a 12 % v stolici. V moči a stolici boli nájdené viaceré metabolity. Najčastejším metabolitom v moči bol miglustatglukuronid, ktorý predstavoval 5 % dávky. Eliminačný polčas rádioaktivity v plazme bol 150 hodín, naznačujúc prítomnosť jedného alebo viacerých metabolitov s veľmi dlhým polčasom. Metabolit, ktorý je za toto zodpovedný, nebol doposiaľ identifikovaný, môže sa však kumulovať a dosiahnuť koncentrácie prevyšujúce koncentráciu miglustatu v ustálenom stave.

Farmakokinetika miglustatu u dospelých pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 a Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je porovnateľná s farmakokinetikou zdravých dobrovoľníkov.

<u>Pediatrická populácia</u>

Farmakokinetické údaje u detských pacientov boli získané od detí s Gaucherovou chorobou typu 3 vo veku od 3 do 15 rokov a detí s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C vo veku od 5 do 16 rokov. U detí dávkovanie v dávke 200 mg trikrát denne upravené vzhľadom k povrchu tela vyústilo do C_{max} a AUC_{τ}, ktoré prestavujú približne dvojnásobok po dávke 100 mg trikrát denne u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, zodpovedajúc dávkovo lineárnej farmakokinetike miglustatu.
V ustálenom stave bola koncentrácia miglustatu v cerebrospinálnom moku šiestich pacientov s Gaucherovou chorobou typu 3 31,4–67,2 % plazmatickej koncentrácie.

Obmedzené údaje u pacientov s Fabryho chorobou a poruchou funkcie obličiek ukázali, že CL/F sa s klesajúcou funkciou obličiek znižuje. Aj keď počty jedincov s ľahkým a miernym stupňom poruchy funkcie obličiek boli veľmi nízke, údaje naznačujú približné zníženie CL/F o 40 % pri ľahkom a o 60 % pri miernom stupni renálneho poškodenia (pozri časť 4.2). Údaje pre ťažkú poruchu funkcie obličiek sú obmedzené na dvoch pacientov s klírensom kreatinínu v rozsahu 18-29 ml/min a nemôžu byť extrapolované pod tieto hodnoty. Tieto údaje naznačujú zníženie CL/F aspoň o 70 % u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

V rozsahu dostupných údajov neboli zaznamenané významné vzťahy alebo trendy medzi farmakokinetickými parametrami miglustatu a demografickými premennými (vek, BMI, pohlavie alebo rasa).

Farmakokinetické údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo u starších ľudí (> 70 rokov) nie sú dostupné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Najdôležitejšie účinky, spoločné u všetkých druhov, boli úbytok hmotnosti, hnačka a pri vyšších dávkach poškodenia sliznice gastrointestinálneho traktu (erózie a ulcerácie). Ďalšie účinky pozorované na zvieratách pri dávkach, ktoré majú za následok podobnú až mierne vyššiu systémovú expozíciu než v klinickej praxi boli: zmeny lymfatických orgánov u všetkých testovaných druhov, zmeny transamináz, vakuolizácia štítnej žľazy a pankreasu, katarakta, nefropatia a zmeny myokardu u potkanov. Tieto nálezy boli považované za druhotné pod vplyvom oslabenia organizmu.

Podávanie miglustatu samcom a samiciam potkanov Sprague-Dawley žalúdočnou sondou počas 2 rokov v dávkach 30, 60 a 180 mg/kg/deň malo za následok zvýšený výskyt hyperplazie testikulárnych intersticiálnych buniek (Leydigove bunky) a adenómov u samcov potkanov pri všetkých silách dávky. Systémová expozícia pri najnižšej dávke bola nižšia alebo porovnateľná s výsledkami pozorovanými u ľudí (na základe $AUC_{0-\infty}$) pri dávke odporúčanej pre humánne použitie. Dávka nevyvolávajúca žiadny efekt (NOEL) nebola zistená a účinok nebol závislý na dávke. U samcov alebo samíc potkanov nebolo pozorované zvýšenie výskytu nádorov v súvislosti s podávaním lieku v žiadnom inom orgáne. Štúdie mechanizmu u potkanov ukázali mechanizmus špecifický pre potkanov, ktorý je málo relevantný pre ľudí.

Podávanie miglustatu samcom a samiciam myší CD1 žalúdočnou sondou počas 2 rokov v dávkach 210, 420 a 840/500 mg/kg/deň (zníženie dávky po pol roku) malo za následok zvýšený výskyt zápalových a hyperplastických lézií v hrubom čreve u obidvoch pohlaví. Na základe dávkovania v mg/kg/deň s korekciou na rozdiely vo vylučovaní stolicou odpovedali dávky 8, 16 a 33/19 násobku najvyššej odporúčanej dávky pre ľudí (200 mg trikrát denne). Niekedy sa vyskytli karcinómy hrubého čreva pri všetkých dávkach so štatisticky významným nárastom v skupine s najvyšším dávkovaním. Relevanciu týchto nálezov pre ľudí nie je možné vylúčiť. Nebolo zistené žiadne zvýšenie výskytu nádorov v akomkoľvek orgáne v súvislosti s účinnou látkou.

V štandardnom rade testov genotoxicity nevykazoval miglustat žiadny potenciál pre mutagénny alebo klastogénny účinok.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch ukázali degeneráciu a atrofiu semenných kanálikov. Iné štúdie, v súlade s pozorovaným znížením plodnosti, odhalili zmeny parametrov spermií (koncentrácia spermií, pohyblivosť a štruktúra). Tieto následky sa vyskytli pri hladinách dávok upravených pre plochu povrchu tela podobných hladinám u pacientov, ale vykazovali reverzibilitu. Miglustat znižoval prežívanie embrya a plodu potkanov a králikov. Bol pozorovaný predĺžený pôrod, zvýšili sa postimplantačné straty a objavil sa zvýšený výskyt cievnych anomálií u králikov. Tieto účinky môžu čiastočne súvisieť s toxicitou pre matku.

V 1-ročnej štúdií u samíc potkanov boli pozorované zmeny v laktácii. Mechanizmus tohto účinku nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kapsula obsahuje

karboxymetylškrob, sodná soľ,
povidón (K30),
stearan horečnatý.

Obal kapsuly

želatína,
oxid titaničitý (E171).

Tlačová farba

čierny oxid železitý (E172),
šelak.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ACLAR/ALU blistrové stripy, dodávané ako škatuľa so štyrmi blistrovými stripmi, každý blistrový strip obsahuje 21 kapsúl, celkom 84 kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/238/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2002
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. decembra 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.