ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20160417
Разрешение № BG/MA/MP - 73120 / 08-10-2026
Изменение № /

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Миглустат G.L. 100 mg твърди капсули

Miglustat G.L. 100 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg миглустат (miglustat).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.
Непрозрачни бели твърди желатинови капсули, размер 4, изпълнени с бял до почти бял гранулат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Миглустат G.L. е показан за перорално лечение на възрастни пациенти с лека до умерена по тежест форма на болест на Гоше (Gaucher) тип 1. Миглустат G.L. може да се прилага само за лечение на пациенти, при които ензим-заместващата терапия е неподходяща (вж. точки 4.4 и 5.1).

Миглустат G.L. е показан за лечение на прогресиращи неврологични прояви при възрастни пациенти и при педиатрични пациенти с болест на Ниман-Пик (Niemann-Pick) тип С (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се ръководи от лекари с опит и специализирани в лечението на пациенти с болестта на Гоше или съответно болестта на Ниман-Пик тип С.

Дозировка

Дозировка при болест на Гоше тип 1

Възрастни

Препоръчителната начална доза за лечение на възрастни пациенти с болест на Гоше тип 1 е 100 mg три пъти дневно.

При някои пациенти, при поява на диария, може да се наложи временно редуциране на дозата до 100 mg един или два пъти дневно.

Педиатрична популация

Не е установена ефикасността на миглустат при деца и юноши от 0 до 17 години с болест на Гоше тип 1. Липсват данни.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Дозировка при болест на Ниман-Пик тип С

Възрастни
Препоръчваната доза за лечението на възрастни пациенти с болест на Ниман-Пик тип С е 200 mg три пъти дневно.

Педиатрична популация
Препоръчителната доза за лечението на юноши (на 12-годишна възраст и по-големи) с болест на Ниман-Пик тип С е 200 mg три пъти дневно.

Дозировката при пациенти под 12-годишна възраст трябва да бъде адаптирана въз основа на телесната повърхност, както е показано по-долу:

Телесна повърхност (m^2)	**Препоръчвана доза**
> 1,25	200 mg три пъти дневно
> 0,88-1,25	200 mg два пъти дневно
> 0,73-0,88	100 mg три пъти дневно
> 0,47-0,73	100 mg два пъти дневно
≤ 0,47	100 mg един път дневно

Временно намаляване на дозата може да се наложи при някои пациенти при появата на диария.

Ползата за пациента при лечението с Миглустат G.L. трябва да бъде редовно оценявана (вж. точка 4.4).

Съществува ограничен опит с употребата на Миглустат G.L. при пациенти под 4-годишна възраст с болест на Ниман-Пик тип С.

Специални популации

Старческа възраст
Няма опит в употребата на миглустат при пациенти на възраст над 70 години.

Нарушена бъбречна функция
Фармакокинетичните данни показват увеличена системна експозиция на миглустат при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти с регулиран креатининов клирънс 50– 70 ml/min/1,73 m^2, трябва да се започне с доза 100 mg два пъти дневно при пациенти с болестта на Гоше тип 1 и с доза 200 mg два пъти дневно (променена въз основа на телесната повърхност при пациенти под 12-годишна възраст) при пациенти с болест на Ниман-Пик тип С.

При пациенти с регулиран креатининов клирънс 30–50 ml/min/1,73 m^2, трябва да се започне с доза от една капсула 100 mg един път дневно при пациенти с болестта на Гоше тип 1 и с доза 100 mg два пъти дневно (променена въз основа на телесната повърхност при пациенти под 12-годишна възраст) при пациенти с болест на Ниман-Пик тип С. Не се препоръчва прилагането на лекарствения продукт при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Нарушена чернодробна функция
Не е оценявана употребата на миглустат при чернодробно увреждане.

Начин на приложение
Перорално приложение.
Миглустат G.L. може да бъде приет със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активната субстанция или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тремор
По време на клинични изпитвания приблизително 37% от пациентите с болест на Гоше тип 1 и 58% от пациентите при клинично изпитване при болест на Niemann-Pick тип С са съобщили за тремор. При болест на Гоше тип 1 е описан засилен физиологичен тремор на ръцете. Треморът се появява обикновено през първия месец и в много случаи отзвучава по време на лечението между 1-ия и 3-ия месец. Редуцирането на дозата може да подобри тремора, обикновено за няколко дни, но понякога може да се наложи прекратяване на лечението.

Гастроинтестинални нарушения
Гастроинтестинални нарушения, главно диария, са наблюдавани при повече от 80% от пациентите, или в началото на лечението или периодично по време на лечението (вж. точка 4.8).
Механизмът най-вероятно е инхибиране на интестиналните дизахаридази, като захарозоизомалтазата в гастроинтестиналния тракт, което води до намалена абсорбция на хранителните дизахариди.

В клиничната практика се наблюдават миглустат-индуцирани гастроинтестинални събития, които отговарят на индивидуализирани промени в хранителния режим (например, намаляване на приема на захароза, лактоза и на други въглехидрати), прием на миглустат между храненията и/или с антидиарични лекарства, като лоперамид.

При някои пациенти може да е необходимо временно намаляване на дозата. Пациентите с хронична диария или с други упорити гастроинтестинални нарушения, които не се повлияват от тази мярка, трябва да бъдат изследвани в съответствие с клиничната практика. Миглустат не е оценяван при пациенти с анамнеза за значимо гастроинтестинално заболяване, включително възпалително заболяване на червата.

Съобщава се за случаи на болест на Crohn след пускане на пазара при пациенти с болест на Niemann-Pick тип С, лекувани с миглустат. Стомашно-чревните смущения са чести нежелани събития на миглустат. Следователно, при пациенти с хронична диария и/или коремна болка, които не се повлияват от интервенции или в случай на клинично влошаване, трябва да се има предвид възможността за болест на Crohn.

Ефекти върху сперматогенезата
Пациентите от мъжки пол трябва да използват надеждни методи за контрацепция докато приемат миглустат и в продължение на 3 месеца след преустановяване. Преди да се направи опит за забременяване, миглустат трябва да се преустанови и да се използва надеждна контрацепция през следващите 3 месеца (вж. точка 4.6 и 5.3). Изследвания при плъхове са показали, че миглустат влияе отрицателно върху сперматогенезата и параметрите на спермата и намалява фертилитета (вж. точки 4.6 и 5.3).

Специални популации
Поради ограничения опит, миглустат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Съществува тясна връзка между бъбречната функция и клирънса на миглустат и излагането на миглустат нараства отчетливо при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). До този момент не е налице достатъчен клиничен опит с тези пациенти, за да може да се направят препоръки за дозиране. Не се препоръчва употребата на миглустат при пациенти с тежка форма на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m^2).

Болест на Гоше тип 1

Въпреки че не са проведени директни сравнителни проучвания с ензим-заместващата терапия (ЕЗТ) при нелекувани пациенти с болест на Гоше тип 1, няма доказателства за предимства на миглустат по отношение на ефикасността и безопасността, в сравнение с ЕЗТ.

ЕЗТ е стандартна грижа при пациенти с болест на Гоше тип 1, при които се изисква лечение (вж. точка 5.1). При пациенти с тежка форма на болест на Гоше, не са оценявани конкретно ефикасността и беозпасността на миглустат

Препоръчва се редовен контрол на нивата на витамин B_{12} поради високата честота на дефицит на витамин B_{12} при пациенти с болест на Гоше тип 1.

При пациенти лекувани с миглустат, са съобщени случаи на периферна невропатия, със или без съпътстващи състояния, като дефицит на витамин B_{12} или моноклонална гамапатия. Периферната невропатия иглежда се среща по-често при пациенти с болест на Гоше тип 1, в сравнение с общата популация. Всички пациенти трябва да бъдат прегледани от невролог в началото и по време на лечението.

При пациенти с болест на Гоше тип 1 се препоръчва проследяване на броя на тромбоцитите. При пациенти с болест на Гоше тип 1, които са преминали от ЕЗТ към лечение с миглустат, е наблюдавано слабо намаление на броя на трамбоцитите, без прояви на кървене.

Болест на Ниман-Пик тип С

Ползата от лечението с миглустат на неврологичните прояви при пациенти с болест на Ниман-Пик тип С трябва да се оценява редовно, например на всеки 6 месеца. Продължителността на лечението трябва да се оцени отново най-малко след 1 година лечение с миглустат.

Леко понижение на броя на тромбоцитите, без да е свързано с кървене, е наблюдавано при някои пациенти с болест на Ниман-Пик тип С, лекувани с миглустат. При пациенти, включени в клинично изпитване, 40%-50% от пациентите имат изходен брой на тромбоцитите под долната граница на нормата. Препоръчва се следене на броя на тромбоцитите при тези пациенти.

Педиатрична популация
Съобщен е намален растеж при някои педиатрични пациенти с болест на Ниман-Пик тип С в ранната фаза на лечение с миглустат, при което началното намалено наддаване на тегло може да се придружава или последва от намалено нарастване на височина. Растежът при деца и юноши трябва да се следи по време на лечението с Миглустат G.L. Съотношението полза/риск трябва отново да се оценява на индивидуална основа с оглед продължаване на лечението.

Този лекарствен продукт съдържа натрий
Този лекарствен продукт съдържа във всяка капсула по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий, което може да го определи като "свободен от натрий".

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ограничените данни показват, че едновременното прилагане на миглустат и ензим-заместваща терапия с имиглуцераза при пациенти с болест на Гоше тип 1, може да доведе до намалено излагане на миглустат (в клинично проучване с малки паралелни групи е установено приблизително намаление от 22% на C_{max} и 14% на AUC). Това проучване показва също, че миглустат няма или има ограничен ефект върху фармакокинетиката на имиглуцеразата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Няма достатъчно данни за употребата на миглустат при бременни жени. Проучванията при животни показват токсичност за майката и ембриофетална токсичност, включително намалена ембриофетална преживяемост (вж. точка 5.3). Не е известен потенциалният риск при хората. Миглустат преминава през плацентата и не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене
Не е известно, дали миглустат се екскретира в майчиното мляко. Миглустат не трябва да се приема по време на кърмене.

Фертилитет
Проучвания при плъхове са показат, че миглустат има нежелани ефекти върху параметрите на спермата (подвижност и морфология), което води до намаляване на фертилитета (вж. точки 4.4 и 5.3).

Контрацепция при мъже и жени

Пациентките във фертилна възраст трябва да използват контрацептивни средства. Пациентите от мъжки пол трябва да използват надеждни методи за контрацепция докато приемат миглустат и в продължение на 3 месеца след преустановяване (вж. точки 4.4 и 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Миглустат повлиява пренебрежимо слабо способността за шофиране и работа с машини. Основната докладвана нежелана лекарствена реакция е замайване. Пациентите със замайване не трябва шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност
Най-честите нежелани лекарствени реакции, докладвани по време на лечение с миглустат, са: диария, флатуленция, коремна болка, загуба на тегло и тремор (вж. точка 4.4). Най-честата сериозна нежелана лекарствена реакция, докладвана при клиничните изпитвания с миглустат, е периферната невропатия (вж. точка 4.4).

В 11 клинични проучвани, при различни показания, 247 пациенти са лекувани с миглустат в доза 50-200 mg три пъти дневно средно за период от 2,1 години. От тези пациенти, 132 са били с болест на Гоше тип 1 и 40 с болест на Ниман-Пик тип С. . Нежеланите лекарствени реакции са били от леки до умерено тежки и са се появявали с подобна честота при различните показания и дози.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции
Нежеланите лекарствени реакции от клиничните изпитвания и спонтанните съобщения, появяващи се при > 1% от пациентите, са изброени по-долу, класифицирани по системно-органни класове и според честотата:

Много чести: ≥1/10
Чести: ≥1/100 до <1/10
Нечести: ≥1/1 000 до <1/100
Редки: ≥1/10 000 до <1/1 000
Много редки: <1/10 000
С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

Във всяка група според честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Загуба на тегло Намален апетит	Много чести
Психични нарушения	Депресия Безсъние Намалено либидо	Чести
Нарушения на нервната система	Тремор	Много чести
	Периферна невропатия Атаксия Амнезия Парестезия Хипоестезия Главоболие Замайване	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария Флатуленция Абдоминална болка	Много чести
	Гадене Повръщане Раздуване/дискомфорт на корема Обстипация Диспепсия	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми Мускулна слабост	Чести
Общи нарушения и ефекти на	Уморяемост	Чести

Системно-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
мястото на приложение	Астения Втрисане Физическо неразположение	
Изследвания	Отклонения в изследванията на нервната проводимост	Чести

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции
При 55% от пациентите е съобщено за загуба на теглото. Най-често е наблюдавана между 6-ия и 12-ия месец.
Миглустат е проучван при заболявания, при които някои прояви са били докладвани като нежелани лекарствени реакции, като напр. неврологични и невропсихологични симптоми/признаци, когнитивни нарушения и тромбоцитопения, които могат са се дължат също и на други, неизяснени, състояния.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми
Не са установени остри симптоми при предозирането. По време на клинични изпитвания при HIV-позитивни пациенти, Миглустат е прилаган в дози до 3000 mg/дневно за 6 месеца. Наблюдаваните нежелани лекарствени реакции включват гранулоцитопения, замайване и парестезия. При малка група пациенти, получавали 800 mg/дневно или по-висока доза, са наблюдавани левкопения и неутропения.

Лечение
В случай на предозиране се препоръчват общи медицински грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателния тракт и метаболизма, АТС код: A16AX06.

Болест на Гоше тип 1
Болестта на Гоше е наследствено метаболитно заболяване, предизвикано от невъзможността/неспособността за разграждане на глюкозилцерамида, което води до натрупване на това вещество в лизозомите и до често срещана патология. Миглустат е инхибитор на глюкозилцерамид синтетазата, ензимът, отговорен за първата стъпка в синтеза на повечето гликолипиди. *In vitro* глюкозилцерамид синтетазата се инхибира от миглустат с IC_{50} 20-37 μM. Освен това, инхибиторно действие върху нелизозомната глюкозилцерамидаза е

доказано експериментално *in vitro*. Инхибиторното действие върху глюкозилцерамид синтетазата дава обосновка за терапията за субстратна редукция при болестта на Гоше.

Основното клинично изпитване на миглустат е проведено при пациенти, неспособни или отказващи да получат ЕЗТ. Причините за невъзможост да се приложи ЕЗТ включват натоварване с интравенозни инфузии и затруднен венозен достъп . 28 пациенти с лека до средна по тежест форма на болест на Гоше тип 1 са били включени в това 12-месечно несравнително проучване, като 22 пациенти са завършили проучването.

На 12-ия месец е установено средно намаляване на обема на черния дроб с 12,1% и средно намаляване на обема на слезката с 19,0%. Установено е средно увеличение на концентрацията на хемоглобина от 0,26 g/dl и средно увеличение на броя на тромбоцитите от 8,29 × 10^9/l. След това 18 пациенти продължават да получават миглустат според опционален протокол за удължено лечение. Клиничната полза при 13 пациенти е оценена на 24-тия и 36-тия месец. След тригодишно непрекъснато лечение с миглустат, средното намаление на обема на черния дроб и слезката е съответно 17,5% и 29,6%. Установено е средно увеличение от 22,2 × 10^9/l на броя на тромбоцитите и средно увеличение от 0,95 g/dl в концентрацията на хемоглобина.

Проведено е второ, открито, контролирано проучване. Рандомизирани са 36 пациенти, които са получавали минимум 2 години ЕЗТ, разделени на три групи: продължаване на лечението с имиглуцераза, имиглуцераза в комбинация с миглустат или преминаване изцяло на миглустат. Това проучване е проведено за период от 6 месеца на рандомизирано сравнение, последван от 18 месеца период на продължение, през който всички пациенти получават миглустат като монотерапия. През първите 6 месеца при пациентите, преминали на миглуста, обемът на черния дроб и слезката, както и нивото на хемоглобина, остават непроменени. При някои пациенти е наблюдавано намаление на броя на тромбоцитите и увеличение на хитотриозидазната активност, което показва, че монотерапията с миглустат не може да поддържа еднакъв контрол на активността на болестта при всички пациенти. В периода на продължение участват 29 пациенти. При сравнение с измерванията на 6-ия месец, контролът на заболяването не се променя след 18 и 24 месеца монотерапия с миглустат (съответно 20 и 6 пациенти). Нито един пациент не е показал бързо влошаване на болестта на Гоше тип 1 след преминаване на монотерапия с миглустат.

При горните две проучвания е прилагана обща дневна доза от 300 mg миглустат, разделена на три приема. Допълнително проучване на монотерапия е проведено при 18 пациенти с обща дневна доза от 150 mg, като резултатите показват намалена ефикасност в сравнение с общата дневна доза от 300 mg.

Отворено, несравнително, 2-годишно проучване е включило 42 пациенти с тип 1 болест на Гоше, които са получили ЕЗТ в продължение на най-малко 3 години и са покрили критериите за стабилна болест в продължение на най-малко 2 години. Пациентите са били прехвърлени на монотерапия с миглустат 100 mg три пъти дневно. Обемът на черния дроб (като първичен показател за ефикасност) е бил непроменен от изходното ниво до края на лечението. Лечението с миглустат е прекратено преждевременно при 6 пациенти, поради потенциално влошаване на болестта, както е дефинирано в проучването. При 13 пациенти лечението е прекратено поради нежелано събитие. Наблюдавано е незначително средно намаляване на хемоглобина [–0,95 g/dL (95% CI: –1,38, –0,53)] и на броя на тромбоцитите [-44.1 × 10^9/L (95% CI: –57,6, –30,7)] между изходното ниво и края на лечението. 21 пациенти са завършили 24 месеца на лечение с миглустат. От тези пациенти, 18 на изходното ниво са били в рамките на установени терапевтични цели за обем на черния дроб и слезката, нива на хемоглобина и броя на тромбоцитите, като 16 пациенти са останали в тези терапевтични цели на 24-ия месец. Костните прояви на болестта на Гоше тип 1 са били оценени в 3 открити клинични проучвания при пациенти, лекувани с миглустат 100 mg 3 пъти дневно за период до 2 години (n = 72). При сборен анализ на неконтролирани данни, Z-скоровете на костната минерална плътност на лумбален прешлен и шийка на бедрената кост се увеличават с повече от 0,1 единица в

сравнение с изходните стойности при 27 (57%) и 28 (65%) от пациентите с лонгитудинални измервания на костната плътност. Не са наблюдавани събития на костна криза, аваскуларна некроза или фрактура по време на периода на лечение.

Болест на Ниман-Пик тип С

Болест на Ниман-Пик тип С е много рядко, неизменно прогресиращо и евентуално фатално невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с нарушен вътреклетъчен транспорт на липиди. Неврологичните прояви се считат за вторични на абнормното натрупване на гликосфинголипиди в невроните и глиалните клетки.

Данните в подкрепа на безопасността и ефикасността на миглустат при болест на Ниман-Пик тип С произхождат от проспективно отворено клинично изпитване и ретроспективно обзорно проучване. Клиничното изпитване включва 29 възрастни пациенти и юноши за 12-месечен контролиран период, последван от удължена терапия със средна обща продължителност 3,9 години и до 5,6 години. Като допълнение 12 педиатрични пациенти са включени в неконтролирано подпроучване със средна обща продължителност 3,1 години и до 4,4 години. От 41 пациенти, включени в изпитването, 14 пациенти са лекувани с миглустат в продължение на повече от 3 години. Обзорното проучване включва серия случаи на 66 пациенти лекувани с миглустат извън клиничното проучване със средна продължителност 1,5 години. Двата пакета данни включват деца, юноши и възрастни пациенти с възрастов интервал от 1 година до 43 години. Обичайната доза миглустат при възрастните пациенти е 200 mg три пъти дневно и е коригирана спрямо телесната повърхност при педиатричните пациенти.

Като цяло, данните сочат, че лечението с миглустат може да намали прогресията на клинично значимите неврологични симптоми при пациенти с болест на Ниман-Пик тип С.

Ползата от лечението с миглустат на неврологичните прояви при пациенти с болест на Ниман-Пик тип С трябва да се оценява редовно, например на всеки 6 месеца. Продължителността на лечението трябва да се оцени отново най-малко след 1 година лечение с миглустат (вж. точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на миглустат са оценени при здрави хора и при малък брой пациенти с болест на Гоше тип 1, болестта на Fabry, инфектирани с HIV пациенти и при възрастни, юноши и деца с болест на Ниман-Пик тип С или тип 3 на болестта на Гоше.

Кинетиката на миглустат изглежда е линейна и дозозависима, а не зависи от времето. При здрави хора миглустат се абсорбира бързо. Максимални плазмени концентрации се достигат около два часа сред приемането на дозата. Не е установена абсолютната бионаличност. Едновременното приемане на храна намалява степента на абсорбция (C_{max} намалява с 36% и t_{max} се забавя с 2 часа), но няма статистически значим ефект върху степента на абсорбция на миглустат (AUC намалява с 14%).

Привидният обем на разпределение на миглустат е 83 l. Миглустат не се свързва с плазмените протеини. Миглустат се елиминира главно чрез ренална екскреция, с възстановяване в урината на непроменено лекарство, отговарящо на 70-80% от дозата. Привидният перорален клирънс (CL/F) е 230 ± 39 ml/min. Средният полуживот е 6–7 часа.

След прилагане на еднократна доза от 100 mg ^{14}C-миглустат при здрави доброволци, 83% от радиоактивността е възстановена в урината и 12% във фекалиите. Няколко метаболита са установени в урината и фекалиите. Преобладаващият метаболит в урината е миглустат глюкуронид, който отговаря на 5% от дозата. Терминалният полуживот на радиоактивността в

плазмата е 150 часа, което предполага наличието на един или повече метаболити с много дълъг полуживот. Метаболитът, отговорен за това, не е идентифициран, но може да кумулира и да достигне концентрации, надвишаващи тези на миглустат в стационарно състояние.

Фармакокинетиката на миглустат е подобна при възрастни пациенти с болест на Гоше тип 1 и болест на Ниман-Пик тип С , сравнена с тази, при здрави хора.

Педиатрична популация

Фармакокинетични данни са получени при педиатрични пациенти с болестта на Гоше тип 3 на възраст от 3 до 15 години и пациенти с болест на Ниман-Пик тип С на възраст 5–16 години. При деца доза от 200 mg, приложена три пъти дневно, адаптирана спрямо телесната повърхност, води до стойности на C_{max} и AUC_{τ}, приблизително два пъти по-високи от тези, достигнати след 100 mg три пъти дневно при пациенти с болестта на Гоше тип 1, което отговаря на линейната фармакокинетика на миглустат. В стационарно състояние концентрацията на миглустат в цереброспиналната течност при шестима пациенти с болестта на Гоше тип 3 е 31,4–67,2% от тази в плазмата.

Ограничени данни при пациенти с болестта на Fabry и с нарушена бъбречна функция показват, че CL/F намалява с намаляване на бъбречната функция. Въпреки че броят на пациентите с леко и средно бъбречно увреждане е много малък, данните показват приблизително намаление на CL/F съответно с 40% и 60%, при леко и умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Данните при тежко бъбречно увреждане са ограничени само до двама пациенти с креатининов клирънс в обхвата 18 – 29 ml/min и не могат да се екстраполират под този обхват. Данните предполагат намаление в CL/F поне със 70% при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

При наличния обхват от данни не е отбелязана значима връзка или влияние между фармакокинетичните параметри на миглустат и демографските променливи (възраст, индекс на телесната маса (ИТМ), пол или раса).

Няма налични фармакокинетични данни за пациенти с чернодробно увреждане или при хора в старческа възраст (> 70 години).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Главните ефекти, общи за всички видове, са загуба на тегло и диария, а при по-високи дози – увреждане на гастроинтестиналната лигавица (ерозии и язви). Други ефекти, наблюдавани при животните при дози, които водят до нива на експозиция, подобни на или умерено по-високи от нивото на клинично експозиция, включват: промени в лимфоидните органи при всички изследвани видове, промени на трансаминазите, вакуолизация на щитовидната жлеза и панкреаса, катаракти, нефропатия и миокардни промени при плъхове. Тези промени се считат за резултат от отслабването на организма.

Прилагането на миглустат при мъжки и женски Sprague-Dawley плъхове посредством перорален прием през сонда за период от 2 години при дозови нива 30, 60 и 180 mg/kg/ден е довело до повишена честота на хиперплазия на тестикуларните интерстициални клетки (клетки на Leydig) и на аденоми при мъжките плъхове, при всички дозови нива. Системното излагане на най-ниската доза е било по-малко или сравнимо с тези, наблюдавани (въз основа на $AUC_{0-\infty}$) при препоръчваната за хора доза. Нивото, при което не се наблюдава ефект (NOEL), не е установено и ефектът не е дозозависим. Не е имало свързано с лекарството повишаване на туморната честота в други органи на мъжките или женските плъхове. Механистични проучвания разкриват специфичен за плъховете механизъм, за който се счита, че има малко практическо значение при хората.

Приложението на миглустат при мъжки и женски CD1 мишки посредством перорален прием през сонда при дозови нива от 210, 420 и 840/500 mg/kg/ден (дозата се намалява след половин година) за период от 2 години е довело до повишена честота на възпалителните и

хиперпластичните лезии в дебелото черво и при двата пола. Основани на mg/kg/ден и коригирани за разлики във фекалната екскреция, дозите съответстват на 8, 16 и 33/19 пъти най-високата препоръчвана доза при хора (200 mg три пъти дневно). Карциноми на дебелото черво са се появявали инцидентно при всички дози, като статистически значимо повишаване е имало в групата на високите дози. Значението на тези находки при хора не може да бъде изключено. Не е имало свързано с лекарството повишаване на туморната честота в друг орган.

Миглустат не е показал потенциал за мутагенни или кластогенни ефекти при стандартната батерия от тестове за генотоксичност.

Проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове са показали дегенерация на семенните каналчета и атрофия. Други проучвания са показали промени в параметрите на спермата (концентрация на спермата, мотилитет и морфология), които съвпадат с наблюдаваното понижаване на фертилитета. Тези промени са установени при дози, коригирани спрямо площта на телесната повърхност, подобни на тези при пациенти, но показват обратимост. Миглустат намалява преживяемостта на ембриона/фетуса при плъхове и зайци. Съобщава се за продължително раждане, увеличават се постимплантационните загуби и се наблюдава увеличение на случаите на съдови аномалии при зайци. Тези ефекти могат частично да се свържат с токсичност при майката.

При женски плъхове се наблюдават промени в лактацията по време на едногодишно проучване. Механизмът на тези ефекти не е известен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:	Натриев нишестен гликолат тип А
	Повидон
	Магнезиев стеарат
Капсулна обвивка:	Титанов диоксид (E171)
	Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание опаковката

PVC/PE/PCTFE/алуминиеви блистери, съдържащи 84 твърди капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G. L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20160417

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13.12.2016
Дата на последно подновяване: 14.07.2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2026