

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Miglustat Accord, 100 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg miglustatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Białe, nieprzejrzyste, żelatynowe kapsułki twarde, rozmiar 4, wypełnione granulem koloru białego do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Dawkowanie w chorobie Gauchera typu I

Dorośli

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

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

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności produktu leczniczego Miglustat Accord u dzieci i młodzieży z chorobą Gauchera typu 1 w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne.

Dawkowanie w chorobie Niemann-Picka typu C

Dorośli

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Miglustat Accord u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oceny produktu leczniczego Miglustat Accord u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt Miglustat Accord można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Drżenie

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

Zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego

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

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

Wpływ na spermatogenezę

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

Specjalne grupy pacjentów

Z powodu ograniczonego doświadczenia, produkt Miglustat Accord należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Istnieje ścisła zależność między czynnością nerek i klirensiem miglustatu, a ekspozycja na miglustat znacznie zwiększa się u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Niewystarczające obecnie doświadczenie kliniczne nie pozwala na określenie zalecanego dawkowania dla tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Miglustat Accord u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min/1,73 m² pc.).

Choroba Gauchera typu I

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

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

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

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

Choroba Niemann-Picka typu C

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

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

Spowolniony wzrost dzieci i młodzieży

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

Sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ograniczone dane sugerują, że jednoczesne podawanie miglustatu i imiglucerazy w ramach enzymatycznej terapii zastępczej pacjentom z chorobą Gauchera typu I może powodować zmniejszoną ekspozycję na miglustat (w czasie badania w małych grupach równoległych zaobserwowano zmniejszenie wartości C_{max} o około 22% i wartości AUC o ok. 14%). To badanie wskazało również, że miglustat nie wywiera żadnego wpływu lub wywiera ograniczony wpływ na farmakokinetykę imiglucerazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy miglustat jest wydzielany z mlekiem kobiet. Produktu leczniczego Miglustat Accord nie należy przyjmować w czasie karmienia piersią.

Płodność

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

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych miglustatu były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała i drgawki (patrz punkt 4.4). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym podczas leczenia miglustatem w badaniach klinicznych była neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.4).

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu,

występujące u >1% pacjentów, są wymienione w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania (bardzo często: $\geq 1/10$, często: $\geq 1/100$, $< 1/10$, niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$, rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$, bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	często	małopłytkowość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	bardzo często	zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	często	depresja, bezsenność, osłabienie libido
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	bardzo często	drżenie
	często	neuropatia obwodowa, ataksja, niepamięć, parestezje, niedoczulica, ból głowy, zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	bardzo często	biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha
	często	nudności, wymioty, wzdęcia brzucha/dyskomfort, zaparcie, niestrawność
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	często	skurcze mięśni, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	często	zmęczenie, astenia, dreszcze i złe samopoczucie
<i>Badania diagnostyczne</i>	często	nieprawidłowe wyniki badań przewodzenia nerwowego

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

W razie przedawkowania zaleca się ogólną opiekę medyczną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kod ATC: A16A X06

Choroba Gauchera typu I

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

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

W drugim otwartym badaniu z grupą kontrolną 36 pacjentów, których poddawano trwającemu minimum 2 lata leczeniu za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej, przydzielono losowo do trzech grup leczenia: kontynuacja za pomocą imiglucerazy, imigluceraza w skojarzeniu z miglustatem lub zmiana na miglustat. To badanie przeprowadzano w randomizowanym 6-miesięcznym okresie porównawczym, po którym nastąpiło 18-miesięczne rozszerzenie badania, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali miglustat w monoterapii. W trakcie pierwszych 6 miesięcy u pacjentów, którzy przeszli na miglustat, objętość wątroby i śledziony oraz stężenia hemoglobiny pozostały bez zmian. U niektórych pacjentów zaobserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi oraz zwiększenie aktywności chitotriozydazy, co wskazuje, że monoterapia miglustatem może nie zapewniać

utrzymania takiej samej kontroli aktywności choroby u wszystkich pacjentów. W badaniu rozszerzonym udział kontynuowało 29 pacjentów. W porównaniu z danymi zgromadzonymi po 6 miesiącach kontrola choroby pozostała bez zmian po 18 i 24 miesiącach monoterapii miglustatem (odpowiednio 20 i 6 pacjentów). U żadnego pacjenta nie nastąpiło gwałtowne pogorszenie się choroby Gauchera typu I po zmianie na monoterapię miglustatem.

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

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

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

Choroba Niemann-Picka typu C

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Ograniczone dane u pacjentów z chorobą Fabry'ego i zaburzeniami czynności nerek wykazały, że CL/F zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem czynności nerek. Chociaż liczba badanych pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek była bardzo mała, dane sugerują przybliżone zmniejszenie CL/F odpowiednio o 40% i 60% w przypadku łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (patrz: punkt 4.2). Dane dotyczące ciężkich zaburzeń czynności nerek są ograniczone do dwóch pacjentów z klirensiem kreatyniny w zakresie 18–29 mL/min i nie można zastosować ekstrapolacji poniżej tego zakresu. Dane te sugerują zmniejszenie CL/F o co najmniej 70% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Poza zakresem dostępnych danych, nie zanotowano znaczących zależności ani tendencji między parametrami farmakokinetycznymi miglustatu a zmiennymi demograficznymi (wiekiem, wskaźnikiem

masy ciała, płcią czy rasą).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Powidon K30

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

Wieczko:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Korpus:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PCTFE/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 14 lub 84 kapsułki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7

02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24660

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.11.2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

31.10.2025