

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Miglustat Waymade  
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.

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti 4 (s dĺžkou približne 14 mm pri uzatvorení kapsuly) s bielym nepriehľadným uzáverom s potlačou „NAV“ čiernym atramentom a bielym nepriehľadným telom s potlačou „104“ čiernym atramentom, naplnená bielym až takmer bielym práškom.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Miglustat Waymade je indikovaný na perorálnu liečbu Gaucherovej choroby typu 1, mierneho až stredného stupňa u dospelých pacientov. Miglustat Waymade sa môže použiť iba na terapiu pacientov, pre ktorých nie je vhodná substitučná enzýmová terapia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Miglustat Waymade je indikovaný na liečbu progredujúcich neurologických príznakov dospelých a pediatrických 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 má skúsenosti s liečbou Gaucherovej choroby alebo Niemannovej-Pickovej choroby typu C.

##### Dávkovanie

##### Dávkovanie u Gaucherovej choroby typu 1

##### *Dospelí*

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

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

##### *Pediatrická populácia*

Účinnosť miglustatu 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 Niemannovej-Pickovej choroby typu C

### *Dospelí*

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

### *Pediatrická populácia*

Odporúčaná dávka na liečbu dospievajúcich pacientov (vo veku 12 rokov a viac) s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C je 200 mg trikrát denne.

Dávkovanie u pacientov mladších ako 12 rokov je potrebné upraviť vzhľadom k ploche povrchu tela ako je uvedené nižšie:

| Plocha tela (m <sup>2</sup> ) | 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 hnačky môže byť potrebné u niektorých pacientov dávku dočasne znížiť.

Prínos terapie miglustatom pre pacienta sa má pravidelne prehodnocovať (pozri časť 4.4).

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

### Špeciálne populácie

#### *Starší pacienti*

Neexistujú žiadne skúsenosti s používaním miglustatu 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<sup>2</sup> sa na začiatku má 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<sup>2</sup> (u pacientov mladších ako 12 rokov upravenej podľa povrchu tela) sa na začiatku má podať dávka 200 mg dvakrát denne.

Pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 a s upraveným klírensom kreatinínu 30 – 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sa na začiatku má 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<sup>2</sup> (u pacientov mladších ako 12 rokov upravenej podľa povrchu tela) sa na začiatku má podať dávka 100 mg dvakrát denne. Liečba pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

### Porucha funkcie pečene

Miglustat nebol hodnotený u pacientov s poruchou funkcie pečene.

### Spôsob podávania

Miglustat Waymade sa môže 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 skúšaníach sa hlásil tras počas liečby u približne 37 % pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 a približne 58 % pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C. 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 sacharidov), užívanie miglustatu medzi jedlami a/alebo na lieky proti hnačke, ako napríklad loperamid. U niektorých pacientov môže byť potrebné dočasné zníženie dávky. Pacienti s chronickou hnačkou alebo inými pretrvávajúcimi gastrointestinálnymi príhodami, ktoré nereagujú na tieto opatrenia, majú byť vyšetrovaní v súlade s klinickou praxou. Miglustat nebol hodnotený u pacientov s anamnézou závažného gastrointestinálneho ochorenia vrátane zápalového ochorenia čriev.

U pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C liečených miglustatom boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady Crohnovej choroby. Poruchy gastrointestinálneho traktu sú častým nežiaducim účinkom miglustatu. 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 antikoncepcné metódy počas liečby miglustatom a 3 mesiace po jej ukončení. Liečba miglustatom 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 obmedzeným skúsenostiam sa má miglustat obozretne užívať u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Existuje úzky vzťah medzi renálnou funkciou a klírensom miglustatu. Systémová expozícia miglustatu je u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek výrazne zvýšená (pozri časť 5.2). Vzhľadom na nedostatok klinických skúseností nie sú v súčasnosti známe odporúčané dávkovania pre týchto pacientov. Užívanie lieku u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa neodporúča.

#### Gaucherova choroba typu 1

Aj keď sa neuskutočnilo žiadne bezprostredné porovnanie so substitučnou enzýmovou terapiou (SET) pri liečbe dovtedy neliečených pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, neexistuje žiadny dôkaz o výhode miglustatu 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 miglustatu nebola špeciálne hodnotená u pacientov so závažnou Gaucherovou chorobou.

Z dôvodu častého výskytu nedostatku vitamínu B<sub>12</sub> u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1 sa odporúča pravidelné sledovanie hladiny vitamínu B<sub>12</sub>.

U pacientov liečených miglustatom boli pozorované prípady periférnej neuropatie, sprevádzané stavmi ako deficit vitamínu B<sub>12</sub> a monoklonálna gamapatia alebo bez nich. 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. U pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, u ktorých došlo k zmene liečby z SET na liečbu miglustatom, bolo pozorované mierne zníženie počtu trombocytov bez spojitosti s krvácaním.

#### Niemannova-Pickova choroba typu C

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

U niektorých pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C liečených miglustatom bola zaznamenaná mierna redukcia počtu trombocytov, ktorá sa nespájala s krvácaním. V klinickej štúdii 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 liečby miglustatom, bolo hlásené spomalenie rastu, pričom úvodná redukcia prírastku hmotnosti môže byť sprevádzaná alebo nasledovaná zníženým prírastkom výšky.

U pediatrických a dospelých pacientov je potrebné monitorovať rast počas liečby miglustatom; individuálne opätovne 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 súbežné podávanie miglustatu a enzýmovej substitučnej terapie s imiglucerázou pacientom s Gaucherovou chorobou typu 1 môže mať za následok zníženie expozície miglustatu (približné zníženie o 22 % C<sub>max</sub> a o 14 % AUC bolo pozorované v malej štúdii paralelných skupín). Táto štúdia tiež ukazuje, že miglustat 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. Miglustat 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 miglustatom a 3 mesiace po jej ukončení (pozri časti 4.4 a 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Miglustat má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ako častý nežiaduci účinok boli hlásené závraty a pacienti majúci závraty nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky v klinických štúdiách s miglustatom boli hnačka, flatulencia, bolesť brucha, strata telesnej hmotnosti a tras (pozri časť 4.4). Najčastejšie hláseným závažným nežiaducim účinkom v klinických štúdiách bola periférna neuropatia (pozri časť 4.4).

V 11 klinických skúšaní s rôznymi indikáciami bolo miglustatom 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 chorobu 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 tried orgánových systémov a frekvencie výskytu (veľmi časté:  $\geq 1/10$ , časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ , menej časté:  $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ , zriedkavé:  $\geq 1/10\,000$  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

##### Psychiatrické poruchy

Časté depresia, insomnie, 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, malátnosť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté abnormálne vyšetrenie vodivosti nervov

Opis vybraných nežiaducich účinkov

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

Miglustat bol skúmaný v indikáciách, kedy určité udalosti hlásené ako nežiaduce účinky ako napríklad neurologické a neuropsychologické príznaky/prejavy, kognitívna dysfunkcia a trombocytopenia 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 národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

Príznaky

Akútne príznaky z predávkovania neboli zistené. Počas klinických skúšaní bol miglustat podávaný HIV pozitívnym pacientom v dávkach do 3 000 mg/deň po dobu až šiestich mesiacov. Zistené nežiaduce účinky zahŕňali: granulocytopeniu, závraty a parestéziu. 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, ktorá 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. Experimentálne bolo preukázané *in vitro*, že miglustat s koncentráciou IC<sub>50</sub> 20 – 37 µM inhibuje glukozylceramid syntázu. Taktiež sa experimentálne *in vitro* ukázalo inhibičné pôsobenie na nelyzozomálnu glykozylceramidázu. Základným princípom liečby je inhibičný účinok na glukozylceramidsyntázu, ktorý vedie k redukcii množstva substrátu pri Gaucherovej chorobe.

Pivotná štúdia s miglustatom 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  $8,29 \times 10^9/l$ . V liečbe miglustatom ďalej pokračovalo 18 pacientov, podľa dobrovoľného rozšíreného liečebného protokolu. Klinický účinok bol

posudzovaný v 24. a 36. mesiaci u 13 pacientov. Po 3 rokoch súvislej liečby miglustatom bolo priemerné zmenšenie pečene 17,5 % a sleziny 29,6 %. Počet trombocytov bol priemerne zvýšený o  $22,2 \times 10^9/l$  a koncentrácia hemoglobínu priemerne o 0,95 g/dl.

Druhá otvorená kontrolovaná štúdia randomizovala 36 pacientov, ktorí boli liečení minimálne dva roky SET do troch skupín: pokračovanie s imiglucérazou, imiglucézá v kombinácii s miglustatom alebo prechod na liečbu miglustatom. Táto štúdia prebehla ako 6 mesačná randomizovaná porovnávacia štúdia, za ktorou nasledovalo 18 mesačné predĺženie počas ktorého užívali všetci pacienti miglustat v monoterapii. Počas prvých 6 mesiacov, u pacientov, ktorí prešli na miglustat, neboli zaznamenané žiadne zmeny objemu pečene a sleziny a hladiny hemoglobínu zostali nezmenené. U niektorých pacientov sa však znížil počet trombocytov a zvýšila aktivita chitotrioxidázy, čo naznačuje, že monoterapia miglustatom 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 miglustatom v monoterapii nezmenená (u 20 resp. 6 pacientov). Po prechode na monoterapiu miglustatom sa u žiadneho z pacientov nezaznamenalo zhoršenie Gaucherovej choroby typu 1.

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

Otvorená nekomparatívna dvojročná štúdia zahŕňala 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 účinnosti) 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 zadané v štúdii. Trinásť pacientov prerušilo terapiu v súvislosti s nežiaducimi účinkami. Od začiatku do konca štúdie bolo zaznamenané mierne zníženie hemoglobínu [ $-0,95 \text{ g/dl}$  (95 % IS:  $-1,38 - 0,53$ )] a počtu trombocytov [ $-44,1 \times 10^9/l$  (95 % IS:  $-57,6 - 30,7$ )]. Dvadsaťjeden pacientov ukončilo 24-mesačnú liečbu miglustatom. Z týchto malo 18 pacientov 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 združenej analýzy nekontrolovaných údajov ukázali zvýšenie Z-skóre kostnej denzity v driekovej chrbtici a krčku 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 prípady kostnej krízy (*bone crisis*), nevaskulárne nekrózy alebo zlomeniny.

### Niemannova-Pickova choroba typu C

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

Údaje o bezpečnosti a účinnosti miglustatu v liečbe Niemannovej-Pickovej choroby typu C pochádzajú z prospektívneho otvoreného klinického skúšania a retrospektívnej analýzy. Klinické skúšanie zahŕňalo 29 dospelých a mladistvých pacientov, ktorí boli sledovaní počas 12 mesiacov kontrolovanej liečby a následného predĺženia s priemernou dĺžkou 3,9 až 5,6 rokov. Navyše, počas celkového trvania 3,1 až 4,4 rokov bolo v rámci nekontrolovanej podskupiny sledovaných 12 pediatrických pacientov. Zo 41 pacientov zaradených do skúšania, 14 pacientov bolo liečených miglustatom viac ako 3 roky. Výskum zahŕňal sériu 66 pacientov, ktorí boli liečení miglustatom priemerne 1,5 roka mimo klinického skúšania. Údaje z oboch sledovaní zahŕňajú pediatrických,

adolescentných a dospelých pacientov vo veku od 1 – 43 rokov. Obvyklá dávka miglustatu u dospelých pacientov bola 200 mg trikrát denne a u pediatrických pacientov bola upravená vzhľadom k ploche povrchu tela.

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

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

Zdanlivý 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. Zdanlivý perorálny klírens (CL/F) je  $230 \pm 39$  ml/min a priemerný biologický polčas 6 – 7 h.

Po podaní jednotlivej dávky 100 mg miglustatu označeného rádionuklidom  $^{14}\text{C}$  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 glukuronid miglustatu, ktorý predstavoval 5 % dávky. Elimináčny polčas rádioaktivity v plazme bol 150 hodín, naznačujúci 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.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje boli získané u pediatrických pacientov s Gaucherovou chorobou typu 3 vo veku od 3 do 15 rokov a pediatrických pacientov s Niemannovou-Pickovou chorobou typu C vo veku od 5 do 16 rokov. Podávanie dávky u detí v množstve 200 mg trikrát denne upravené vzhľadom k ploche povrchu tela viedlo k  $C_{\max}$  a  $\text{AUC}_t$ , ktoré boli približne dvojnásobné v porovnaní s hodnotami dosiahnutými po dávke 100 mg trikrát denne u pacientov s Gaucherovou chorobou typu 1, čo zodpovedá 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 renálnej poruchy funkcie (pozri časť 4.2). Údaje pre závažnú 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 so závažnou 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 ulcerácia). 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 pri všetkých testovaných druhoch, zmeny transamináz, vakuolizácia štítnej žľazy a pankreasu, katarakta, nefropatia a zmeny myokardu pri potkanoch. 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 hyperplázie testikulárnych intersticiálnych buniek (Leydigove bunky) a adenómov pri samcoch 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 použitie u ľudí. Dávka nevyvolávajúca žiadny efekt (*No Observed Effect Level*, NOEL) nebola zistená a účinok nebol závislý na dávke. Pri samcoch alebo samiciach potkanov nebolo pozorované zvýšenie výskytu nádorov v súvislosti s podávaním lieku v žiadnom inom orgáne. Štúdie mechanizmu pri potkanoch 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 pri oboch pohlaviach. Na základe dávkovania v mg/kg/deň s korekciou na rozdiely vo vylučovaní stolicou zodpovedali dávky 8, 16 a 33/19-násobku najvyššej odporúčanej dávky pre ľudí (200 mg trikrát denne). Príležitostne 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 liekom.

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/plodu potkanov a králikov. Bol pozorovaný predĺžený pôrod, zvýšili sa postimplantačné straty a objavil sa zvýšený výskyt cievnych anomálií pri králikoch. Tieto účinky môžu čiastočne súvisieť s toxicitou pre matku.

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

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

povidón (K30)  
sodná soľ karboxymetylškrobu A  
stearát horečnatý (E 470b)

Obal kapsuly  
oxid titaničitý (E 171)  
želatína (E 441)

Potlačová farba  
čierny oxid železitý (E 172)  
šelak (E 904)  
hydroxid draselný (E 525)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

30 mesiacov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/Aclar-hliníkové blistre dodávané v škatuli so 4 blisterami, každý blister obsahuje 21 kapsúl, čo predstavuje spolu 84 kapsúl.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Waymade B.V.  
Herikerbergweg 88  
1101 CM Amsterdam  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

87/0270/26-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2026