МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-008892/09 14 05 21
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **ЗАВЕСКА®**

Регистрационный номер: ЛСР-008892/09

Торговое название: ЗАВЕСКА®

МНН: миглустат

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу:

активное вещество: Миглустат – 100,0 мг;

вспомогательные вещества – карбоксиметилкрахмал натрия – 5,540 мг, повидон-К30 – 4,432 мг, магния стеарат – 0,831 мг, титана диоксид – 0,76 мг, желатин – 37,24 мг; чернила черные Опакод S-1-27794 (шеллак, этанол денатурированный [спирт метилированный], изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода, краситель железа оксид черный) или TekPrint™ SW-9008 (шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода, аммиак водный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный), или 10A1 (глазурь фармацевтическая [шеллака раствор в этаноле], пропиленгликоль, аммиак водный, краситель железа оксид черный), или 10A2 (шеллак, пропиленгликоль, аммиак водный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный).

Описание

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 4 цилиндрической формы, состоящие из корпуса и крышечки белого цвета, с маркировкой черного цвета «100» (на корпусе) и «OGT 918» (на крышечке); содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: ферментопатий наследственных средство лечения.

Код АТХ: A16AX06

Фармакологические свойства

Механизм действия

В исследованиях *in vitro* миглустат оказывает ингибирующее действие на синтазу глюкозилцерамида в концентрации IC_{50} на 20-37 мкмоль. Кроме того, в эксперименте *in vitro* также установлено его ингибирующее влияние на нелизосомальную глюкозилцерамидазу.

Фармакодинамика

При ***болезни Гоше 1 типа*** вследствие наследственных нарушений метаболизма не происходит естественной деградации глюкозилцерамида, что приводит к накоплению данного вещества в лизосомах и сопровождается патологическими изменениями во многих органах. Миглустат оказывает ингибирующее действие на глюкозилцерамидсинтазу, которая является ферментом, отвечающим за первый этап синтеза большинства гликолипидов. Ингибирующее действие глюкозилцерамидсинтазы лежит в основе субстратснижающей терапии болезни Гоше.

Болезнь Ниманна-Пика тип С (сфингомиелиновый липидоз) - очень редкое заболевание, развивающееся в результате нарушения внутриклеточного транспорта липидов и проявляющееся нейродегенеративными изменениями. Заболевание характеризуется неизменно прогрессирующим течением, высокой летальностью. Считается, что неврологические изменения при болезни Ниманна-Пика тип С развиваются вторично вследствие накопления гликосфинголипидов в нейронах и глиальных клетках.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры миглустата изучали у здоровых добровольцев, у ограниченного числа пациентов с болезнью Гоше 1 типа, у

пациентов с болезнью Фабри, у ВИЧ-инфицированных пациентов, у взрослых и детей, страдающих болезнью Ниманна-Пика тип С и болезнью Гоше 3 типа.

Всасывание

Фармакокинетические параметры миглустата находятся в прямо пропорциональной зависимости от дозы и не зависят от времени. У здоровых добровольцев при приеме внутрь миглустат быстро всасывается. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови определяется примерно через 2 часа. Абсолютная биодоступность миглустата не установлена. При совместном приеме препарата с пищей скорость его абсорбции уменьшается (C_{max} снижается на 36%, а время достижения C_{max} (t_{max}) увеличивается на 2 часа), степень абсорбции препарата при приеме его с пищей достоверно не снижается (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшается на 14%).

Распределение

Объем распределения миглустата составляет 83 л. Миглустат не связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение

Миглустат выводится преимущественно (70-80% введенной дозы) через почки в неизмененном виде. Клиренс (CL/F) миглустата составляет 230±39 мл/мин, период полувыведения в среднем составляет 6-7 часов. У здоровых добровольцев после приема внутрь 100 мг меченного 14С-миглустата обнаружено, что 83% радиоактивного вещества выводится через почки и 12% - через кишечник.

Основной метаболит, обнаруживающийся в моче, - миглустата глюкуронид, он составляет 5% принятой дозы миглустата. Период полувыведения радиоактивного вещества составляет 150 часов, предполагается присутствие одного или нескольких метаболитов с очень продолжительным периодом полувыведения. Метаболит, который имел бы такую продолжительность действия, не установлен, однако, возможно, происходит его кумуляция и

тогда его концентрация превышает концентрацию миглустата в равновесном состоянии.

Фармакокинетические показатели миглустата у взрослых пациентов с болезнью Гоше 1 типа и болезнью Ниманна-Пика тип С не отличаются от соответствующих показателей здоровых добровольцев.

Фармакокинетические показатели изучали у детей с болезнью Гоше 3 типа в возрасте 3-15 лет, у детей с болезнью Ниманна-Пика тип С в возрасте 5-16 лет. Применение миглустата у детей в дозе 200 мг, с коррекцией в зависимости от площади поверхности тела, сопровождалось почти двукратным увеличением C_{max} и AUC по сравнению с соответствующими значениями C_{max} и AUC после применения 100 мг миглустата при болезни Гоше 1 типа и также характеризовалось линейной зависимостью. В равновесном состоянии концентрация миглустата в цереброспинальной жидкости 6 пациентов с болезнью Гоше 3 типа составляла 31,4 - 67,2% содержащейся в плазме крови.

Фармакокинетика в особых группах

Демографические параметры

Такие демографические параметры, как пол, возраст, расовая принадлежность и индекс массы тела не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры миглустата. Соответственно, коррекции дозы препарата в зависимости от вышеуказанных параметров не требуется.

Пожилые пациенты

Фармакокинетические параметры миглустата у пациентов старше 70 лет не изучались.

Пациенты с печеночной недостаточностью

В связи с тем, что миглустат не метаболизируется печенью, фармакокинетические параметры миглустата у пациентов с печеночной недостаточностью не изучались.

Пациенты с почечной недостаточностью

Ограниченные данные, полученные у пациентов с болезнью Фабри и нарушением функции почек демонстрируют снижение клиренса миглустата по мере ухудшения функции почек. При легкой и средне-тяжелой почечной недостаточности клиренс миглустата снижался на 40% и 60%, соответственно. Данные при тяжелой почечной недостаточности ограничены 2 пациентами (клиренс креатинина составил 18-29 мл/мин), однако, их нельзя экстраполировать относительно более низких значений. Эти данные позволяют предположить снижение клиренса на 70% и ниже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Показания к применению

- Для перорального лечения взрослых пациентов с болезнью Гоше 1 типа легкой и средней степени тяжести, которым не подходит заместительная ферментная терапия.

- Для лечения прогрессирующих неврологических симптомов у взрослых и детей с болезнью Ниманна-Пика тип С.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин/1,73 м^2).
- Детский возраст до 18 лет у пациентов с болезнью Гоше 1 типа (клинический опыт отсутствует).
- Взрослые пациенты старше 70 лет (клинический опыт отсутствует).

С осторожностью

- Печеночная недостаточность и легкая (клиренс креатинина 50-70 мл/мин/1,73 м^2) или умеренная (клиренс креатинина 30-50 мл/мин/1,73 м^2) почечная недостаточность.
- У детей с болезнью Ниманна-Пика тип С до 4 лет (опыт применения ограничен).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Контролируемых исследований миглустата у беременных не проводилось. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии у миглустата репродуктивной токсичности, включая осложненные роды. Потенциальный риск у человека неизвестен. Миглустат проникает через плацентарный барьер, не следует применять миглустат при беременности. Женщинам детородного возраста необходимо использовать надежные методы контрацепции. Не установлено, поступает ли миглустат в грудное молоко. Препарат Завеска® не должен назначаться в период лактации.

Способ применения и дозы

Препарат Завеска® следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

Лечение препаратом Завеска® должен проводить врач, имеющий достаточный опыт терапии болезней «накопления».

При **болезни Гоше 1 типа** у взрослых рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг 3 раза в сутки с одинаковыми интервалами.

Доза препарата может быть временно снижена до 100 мг 1-2 раза в сутки у пациентов с диареей.

При **болезни Ниманна-Пика тип С** у взрослых и детей 12 лет и старше рекомендуемая начальная доза составляет 200 мг 3 раза в день.

Детям до 12 лет доза рассчитывается исходя из площади поверхности тела.

Площадь поверхности тела (м^2)	Рекомендованная доза
>1,25	200 мг 3 раза в день

>0,88 - 1,25	200 мг 2 раза в день
>0,73 - 0,88	100 мг 3 раза в день
>0,47 – 0,73	100 мг 2 раза в день
≤0,47	100 мг 1 раз в день

Дозу препарата Завеска® можно временно снизить у тех пациентов, у которых в период лечения развилась диарея.

Следует проводить регулярно оценку пользы лечения препаратом Завеска®.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

По данным фармакокинетических исследований у пациентов с почечной недостаточностью системная экспозиция миглустата может повышаться. При клиренсе креатинина 50-70 мл/мин/1,73 м^2, доза препарата Завеска® не должна превышать 100 мг 2 раза в день для пациентов с болезнью Гоше 1 типа и 200 мг 2 раза в день для пациентов с болезнью Ниманна-Пика тип С (рассчитанной в соответствии с площадью поверхности тела для пациентов до 12 лет).

Пациентам, имеющим клиренс креатинина 30-50 мл/мин/1,73 м^2, препарат назначают в дозе 100 мг 1 раз в день для пациентов с болезнью Гоше 1 типа и 100 мг 2 раза в день для пациентов с болезнью Ниманна-Пика тип С (рассчитанной в соответствии с площадью поверхности тела для пациентов до 12 лет).

Лечение пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин/1,73 м^2) препаратом Завеска® не рекомендуется.

Побочное действие

Препарат Завеска® изучали в 11 клинических исследованиях у 247 пациентов в дозах от 50 до 200 мг 3 раза в день в среднем в течение 2,1 лет. У 132 пациентов была диагностирована болезнь Гоше 1 типа и у 40 – болезнь Ниманна-Пика тип С. Побочные эффекты (ПЭ) в целом были легкой или

средней степени тяжести и наблюдались с одинаковой частотой при приеме в различных дозах у пациентов при обоих заболеваниях. Наиболее часто в клинических исследованиях препарата Завеска® отмечались такие ПЭ, как диарея, боли в животе, метеоризм, снижение массы тела и тремор. Периферическая нейропатия в клинических исследованиях отмечена как наиболее часто встречающийся серьезный побочный эффект (см. раздел «Особые указания»).

Побочные эффекты, наблюдаемые с частотой > 1%, представлены по органам и системам в классификации «очень часто» (≥ 1/10) или «часто» (≥ 1/100 < 1/10). В каждой группе ПЭ указаны в порядке уменьшения серьезности.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: тромбоцитопения.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: снижение массы тела, снижение аппетита.

Психические расстройства

Часто: депрессия, бессонница, снижение либидо.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: тремор.

Часто: периферическая нейропатия, атаксия, амнезия, парестезии, гипестезия, головная боль, головокружение.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: диарея, метеоризм, боли в животе.

Часто: тошнота, рвота, ощущение дискомфорта и распирания в животе, запор, диспепсия.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: мышечные спазмы, миастения.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: слабость, астения, озноб и недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: отклонения от нормы результатов исследования нервно-мышечной проводимости.

Снижение массы тела на фоне лечения препаратом Завеска® наблюдается у 55% пациентов. Максимальное снижение массы тела наблюдалось в период от 6 до 12 месяцев терапии.

Препарат Завеска® изучали у пациентов, у которых некоторые ПЭ, включая неврологические симптомы и тромбоцитопению, были, вероятно, обусловлены также сопутствующими заболеваниями.

В клинических исследованиях сообщалось об отдельных случаях нарушений когнитивных функций у пациентов с болезнью Гоше 1 типа, однако взаимосвязь с приемом препарата Завеска® не установлена.

Постмаркетинговый опыт

Побочные эффекты, информация о которых получена в постмаркетинговый период, соответствуют профилю безопасности препарата в ходе клинических исследований.

Передозировка

Специфических симптомов острой передозировки препаратом Завеска® не выявлено. Препарат Завеска® назначали в дозах до 3000 мг/сутки в течение до 6 месяцев ВИЧ-положительным пациентам в условиях клинических исследований. Среди ПЭ отмечали: гранулоцитопению, головокружение и парестезии. Лейкопения и гранулоцитопения отмечалась у сходной группы пациентов на фоне приема препарата в дозах 800 мг/сутки и выше.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ограниченные данные указывают, что при совместном назначении пациентам с болезнью Гоше 1 типа препарата заместительной ферментной терапии (ЗФТ) Церезим (имиглюцераза, инъекционная лекарственная форма),

изменяются фармакокинетические параметры препарата Завеска®: C_{max} уменьшается примерно на 22%, а AUC – примерно на 14%. Напротив, влияние препарата Завеска® на фармакокинетику препарата Церезим отсутствует или выражено минимально.

Особые указания

Примерно у 37% пациентов с болезнью Гоше 1 типа и у 58% пациентов с болезнью Ниманна-Пика тип С в ходе клинических исследований на фоне приема препарата Завеска® отмечался *тремор* или его усиление. У пациентов с болезнью Гоше 1 типа этот тремор определяется как усиление физиологического тремора рук. Тремор обычно развивается в течение первого месяца терапии препаратом Завеска® и, в большинстве случаев, исчезает через 1-3 месяца на фоне продолжающегося лечения. Уменьшение дозы препарата может способствовать исчезновению тремора, как правило, в течение нескольких дней, однако в редких случаях возникает необходимость отмены препарата.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ, главным образом, диарея, отмечаются более чем у 80% пациентов, как в начале лечения, так и эпизодически на фоне приема препарата Завеска®. В качестве возможного механизма рассматривается ингибирование дисахаридазы в ЖКТ, например, изомальтазой сахарозы, которая приводит к снижению всасывания дисахаридов в тонком кишечнике. Клинический опыт показывает, что диарея прекращается при изменении характера питания (снижения потребления сахарозы, лактозы и других углеводов), раздельного приема препарата Завеска® и пищи, а также после назначения противодиарейных лекарств, например, лоперамида. Некоторым пациентам показано снижение дозы препарата Завеска® для купирования диареи. Для решения вопроса о назначении препарата Завеска® пациентам с хронической диареей или другими рецидивирующими заболеваниями ЖКТ необходимо руководствоваться общепринятыми принципами о соотношении польза-риск.

Препарат Завеска® не исследовался у пациентов с тяжелым поражением ЖКТ, включая воспалительные заболевания кишечника.

Влияние на сперматогенез

Мужчины, принимающие препарат Завеска®, должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения. В доклинических исследованиях установлено, что миглустат оказывает неблагоприятное влияние на сперматогенез и параметры сперматозоидов, а также снижает фертильность. В связи с этим, до получения новых данных, мужчины должны продолжать применять надежные методы контрацепции в течение 3-х месяцев после отмены препарата Завеска®.

Особые популяции пациентов

Из-за ограниченного опыта препарат Завеска® должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек или печени. Существует тесная взаимосвязь между функцией почек и клиренсом миглустата, воздействие миглустата заметно повышается у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (см. раздел *Фармакокинетика*). В настоящее время существует недостаточный клинический опыт у данных пациентов, чтобы дать рекомендации по дозированию. Применение препарата Завеска® у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин/1,73 м^2) не рекомендуется.

Болезнь Гоше 1 типа

Рекомендуется осуществлять регулярный *контроль концентрации цианокобаламина (витамина B12)* в плазме крови, потому что недостаточность витамина B12 часто встречается при болезни Гоше 1 типа. Развитие *периферической нейропатии* наблюдалось у пациентов, принимающих препарат Завеска®, независимо от наличия или отсутствия таких сопутствующих заболеваний, как дефицит витамина B12 или

моноклональная гаммапатия. Периферическая нейропатия более часто встречается у пациентов с болезнью Гоше 1 типа по сравнению с распространением нейропатии в популяции в целом. Всем пациентам рекомендуется проводить обязательное неврологическое обследование перед началом лечения препаратом Завеска®, а также регулярные повторные осмотры. Необходимо контролировать число тромбоцитов в крови. Небольшое снижение числа тромбоцитов, не связанное с кровотечениями, отмечено у пациентов с болезнью Гоше 1 типа, которые начали прием препарата Завеска® после отмены ЗФТ.

Болезнь Ниманна-Пика тип С

Согласно имеющимся данным, применение препарата Завеска® может уменьшать выраженность клинически значимых неврологических симптомов у пациентов с болезнью Ниманна-Пика тип С.

Эффективность лечения препаратом Завеска® прогрессирующих неврологических симптомов у пациентов с болезнью Ниманна-Пика тип С должна оцениваться **каждые 6 месяцев**, необходимость продолжения терапии препаратом Завеска® следует определять **ежегодно**.

В начале лечения миглустатом у некоторых детей с болезнью Ниманна-Пика тип С отмечалась задержка роста, в этих случаях первоначальная потеря массы тела сопровождалась или предшествовала задержке роста. Следует тщательно мониторировать показатели физического развития у детей и подростков, получающих лечение препаратом Завеска®, и индивидуально оценивать необходимость продолжения терапии с учетом соотношения риска и эффективности.

У некоторых пациентов с болезнью Ниманна-Пика тип С наблюдалось небольшое уменьшение числа тромбоцитов, не связанное с кровотечениями, при этом у 40-50% пациентов в клинических исследованиях отмечалась исходная тромбоцитопения. Необходимо тщательно контролировать количество тромбоцитов во время лечения миглустатом у таких пациентов.

Натрий

Одна капсула препарата содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), что позволяет сказать, что препарат практически не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования по изучению влияния препарата Завеска® на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. В качестве частой нежелательной реакции при применении препарата Завеска® у пациентов отмечалось головокружение. В случае развития головокружения пациенты не должны управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Капсулы 100 мг.

По 21 капсуле в контурной ячейковой упаковке (блистере) [ламинированная пленка (ПВХ / Aclar) / фольга алюминиевая].

По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель, упаковщик (первичная и вторичная (потребительская) упаковка)

Алмак Фарма Сервисиз Лимитед, Соединенное Королевство / Almac Pharma Services Limited, United Kingdom

Сигоу Индастриал Эстейт, Портадаун, Крейгавон, BT63 5UA, Соединенное Королевство / Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon, BT63 5UA, United Kingdom

Выпускающий контроль качества

Актелион Фармасьютикалз Лтд., Швейцария / Actelion Pharmaceuticals Ltd., Switzerland

Гевербештрассе 12, 4123 Альшвиль, Швейцария / Gewerbestrasse 12, 4123 Allschwil, Switzerland

Держатель (владелец) регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия,

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эксперт по регистрации
лекарственных средств Иванова М.А.

Общество с ограниченной ответственностью ОГРН 1027739502940 «Джонсон & Джонсон» (для документов) * Москва *