

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Миглустат, 100 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: миглустат

Каждая капсула содержит 100 мг миглустата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3, корпус и крышечка непрозрачные, белого или почти белого цвета.

Содержимое капсул - порошок или гранулы от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Миглустат показан к применению для перорального лечения взрослых в возрасте от 18 до 70 лет с болезнью Гоше 1 типа легкой и средней степени тяжести, которым не подходит заместительная ферментная терапия (ЗФТ).

Препарат Миглустат показан к применению для лечения прогрессирующих неврологических симптомов у взрослых и детей в возрасте от 0 до 70 лет с болезнью Ниманна-Пика типа С.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Миглустат должен проводить врач, имеющий достаточный опыт терапии болезнью «накопления».

Режим дозирования

Болезнь Гоше 1 типа

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 снижена до 100 мг 1–2 раза в сутки у больных с диарей или тремором.

Болезнь Ниманна-Пика типа С

При болезни Ниманна-Пика типа С у взрослых рекомендуемая начальная доза препарата составляет 200 мг 3 раза в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

По данным фармакокинетических исследований у пациентов с нарушением функции почек системная экспозиция миглустата может повышаться. При клиренсе креатинина (CL_{CR}) 50–70 мл/мин/1,73 м², доза препарата Миглустат не должна превышать 100 мг 2 раза в сутки для пациентов с болезнью Гоше 1 типа и 200 мг 2 раза в сутки для пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа С (рассчитанной в соответствии с площадью поверхности тела для детей в возрасте до 12 лет).

При CL_{CR} 30–50 мл/мин/1,73 м² препарат назначают в дозе 100 мг 1 раз в сутки для пациентов с болезнью Гоше 1 типа и 100 мг 2 раза в сутки для пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа С (рассчитанной в соответствии с площадью поверхности тела для детей в возрасте до 12 лет).

Препарат Миглустат противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек ($CL_{CR} < 30$ мл/мин/1,73 м²) (см. раздел 4.3.).

Дети

Болезнь Гоше 1 типа

Безопасность и эффективность миглустата у детей в возрасте до 18 лет с болезнью Гоше 1 типа на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Болезнь Ниманна-Пика типа С

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Для детей в возрасте до 12 лет доза рассчитывается исходя из площади поверхности тела.

Площадь поверхности тела (м ²)	Рекомендуемая доза
> 1,25	200 мг 3 раза в сутки
> 0,88–1,25	200 мг 2 раза в сутки
> 0,73–0,88	100 мг 3 раза в сутки
> 0,47–0,73	100 мг 2 раза в сутки
≤ 0,47	100 мг 1 раз в сутки

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

Следует проводить регулярно оценку пользы лечения препаратом Миглустат (см. раздел 4.4.).

Способ применения

Внутри, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к миглустату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- тяжелое нарушение функции почек ($CL_{CR} < 30$ мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.4. и 5.2.).
- детский возраст до 18 лет у пациентов с болезнью Гоше 1 типа (клинический опыт отсутствует).
- возраст старше 70 лет (клинический опыт отсутствует).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- нарушение функции печени и легкое (CL_{CR} 50–70 мл/мин/1,73 м²) или умеренное (CL_{CR} 30–50 мл/мин/1,73 м²) нарушение функции почек;
- у детей с болезнью Ниманна-Пика типа С до 4 лет (опыт применения ограничен).

Особые указания

Тремор

Примерно у 37 % пациентов с болезнью Гоше 1 типа и у 58 % пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа С в ходе клинических исследований на фоне приема препарата Миглустат 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 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 прекращения терапии миглустатом.

Желудочно-кишечные нарушения

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), главным образом, диарея, отмечаются более чем у 80 % пациентов, как в начале лечения, так и эпизодически на фоне приема препарата Миглустат. 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 употребления сахарозы, лактозы и других углеводов), раздельного приема препарата Миглустат и пищи, а также после назначения противодиарейных средств, например, лоперамида. Некоторым пациентам показано снижение дозы препарата Миглустат для купирования диареи. Для решения вопроса о назначении препарата Миглустат пациентам с хронической диареей или другими рецидивирующими

заболеваниями ЖКТ необходимо руководствоваться общепринятыми принципами о соотношении польза-риск. Препарат Миглустат не исследовался у пациентов с тяжелым поражением ЖКТ, включая воспалительные заболевания кишечника.

Влияние на сперматогенез

Пациенты мужского пола должны придерживаться надежных методов контрацепции во время приема препарата Миглустат и в течение 3 месяцев после прекращения терапии. Прием препарата Миглустат следует прекратить и применять надежный метод контрацепции в течение следующих 3 месяцев перед предполагаемой попыткой зачатия. В доклинических исследованиях установлено, что миглустат оказывает неблагоприятное влияние на сперматогенез и параметры сперматозоидов, а также снижает фертильность (см. раздел 4.6.).

Особые популяции пациентов

Из-за ограниченного опыта препарат Миглустат должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек или печени. Существует тесная взаимосвязь между функцией почек и общим клиренсом (CL) миглустата, воздействие миглустата заметно повышается у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (см. раздел 5.2.). В настоящее время существует недостаточный клинический опыт у данных пациентов, чтобы дать рекомендации по дозированию. Препарат Миглустат противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек ($CL_{CR} < 30$ мл/мин/1,73 м²) (см. раздел 4.3.).

Болезнь Гоше 1 типа

Рекомендуется осуществлять регулярный контроль концентрации цианокобаламина (витамина В₁₂) в плазме крови, потому что недостаточность витамина В₁₂ часто встречается при болезни Гоше 1 типа.

Развитие периферической нейропатии наблюдалось у пациентов, принимающих препарат Миглустат независимо от наличия или отсутствия таких сопутствующих заболеваний, как дефицит витамина В₁₂ 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 Миглустат, а также регулярные повторные осмотры.

Необходимо контролировать количество тромбоцитов в крови. Небольшое снижение количества тромбоцитов, не связанное с кровотечениями, отмечено пациентов с болезнью Гоше 1 типа после начала терапии миглустатом после отмены ЗФТ.

Болезнь Ниманна-Пика типа C

Согласно имеющимся данным, прием препарата Миглустат может уменьшать выраженность клинически значимых неврологических симптомов у пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа C.

Эффективность лечения препаратом Миглустат прогрессирующих неврологических симптомов пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа С должна оцениваться каждые 6 месяцев, необходимость продолжения терапии препаратом Миглустат следует определять ежегодно.

В начале лечения миглустатом у некоторых детей с болезнью Ниманна-Пика типа 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 Миглустат и индивидуально оценивать необходимость продолжения терапии с учетом соотношения риска и эффективности.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ограниченные данные указывают, что при одновременном назначении пациентам с болезнью Гоше 1 типа препарата для ЗФТ, содержащего имиглюцеразу (инъекционная лекарственная форма), изменяются фармакокинетические параметры препарата Миглустат: максимальная концентрация (C_{max}) уменьшается примерно на 22%, а площадь под кривой «плазменная концентрация – время» (AUC) – примерно на 14%. Напротив, влияние препарата Миглустат на фармакокинетику имиглюцеразы отсутствует или выражено минимально.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам детородного возраста необходимо использовать надежные методы контрацепции. Пациентам мужского пола следует пользоваться надежными методами контрацепции во время приема препарата Миглустат и в течение 3 месяцев после прекращения терапии (см. раздел 4.4.).

Беременность

Контролируемых исследований миглустата у беременных не проводилось. В доклинических исследованиях на животных выявлено токсическое действие на организм матери и плода, включая снижение жизнеспособности эмбриона и плода. Потенциальный риск у человека неизвестен.

Миглустат проникает через плацентарный барьер, не следует применять миглустат во время беременности.

Лактация

Нет данных о проникновении миглустата в грудное молоко человека. В связи с чем, препарат Миглустат не должен назначаться в период лактации.

Фертильность

В доклинических исследованиях установлено, что миглустат оказывает неблагоприятное влияние на сперматогенез и параметры сперматозоидов, а также снижает фертильность (см. раздел 4.4.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Миглустат оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам, у которых на фоне приема препарата Миглустат возникло головокружение, необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Миглустат изучали в 11 клинических исследованиях у 247 пациентов в дозах от 50 до 200 мг 3 раза в сутки в среднем в течение 2,1 лет. У 132 пациентов была диагностирована болезнь Гоше 1 типа и у 40 – болезнь Ниманна-Пика типа С. Нежелательные реакции в целом были легкой или средней степени тяжести и наблюдались с одинаковой частотой при приеме миглустата в различных дозах у пациентов при обоих заболеваниях. Наиболее часто в клинических исследованиях миглустата отмечались такие нежелательные реакции, такие как диарея, боли в животе, метеоризм, снижение массы тела и тремор. Периферическая нейропатия в клинических исследованиях отмечена как наиболее часто встречающаяся серьезная нежелательная реакция (см. раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные на фоне приема миглустата нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции внутри каждого системно-органного класса расположены в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения (в рамках одной градации частоты).

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Тромбоцитопения
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение массы тела, снижение аппетита
Психические нарушения	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, недомогание
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Отклонения от нормы результатов исследований нервно-мышечной проводимости

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Миглустат изучали у пациентов, у которых некоторые нежелательные реакции, 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 миглустата не была установлена.

Опыт пострегистрационного применения

Нежелательные реакции, информация о которых получена в ходе пострегистрационного применения, соответствуют профилю безопасности миглустата в ходе клинических исследований.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Специфических симптомов острой передозировки миглустатом не выявлено. Миглустат назначали в дозах до 3000 мг/сутки в течение до 6 месяцев пациентам, инфицированным вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-положительным пациентам) в клинических исследованиях. Нежелательные реакции включали гранулоцитопению, головокружение и парестезии. Лейкопения и гранулоцитопения также наблюдались у сходной группы пациентов, получавших миглустат в дозах 800 мг/сутки и выше.

Лечение

Симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ.

Код АТХ: A16AX06

Механизм действия

В исследованиях *in vitro* миглустат оказывает ингибирующее действие на глюкозилцерамидсинтазу с медианной ингибирующей концентрацией (IC₅₀) 20–37 мкмоль/л. Кроме того, в эксперименте *in vitro* также установлено его ингибирующее влияние на нелизосомальную глюкозилцерамидазу.

Фармакодинамические эффекты

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 типа 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 типа С развиваются вторично вследствие накопления гликофинголипидов в нейронах и глиальных клетках.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры миглустата изучали у здоровых добровольцев, у ограниченного числа больных с болезнью Гоше 1 типа, у пациентов с болезнью Фабри, у ВИЧ-инфицированных пациентов, у взрослых и детей, страдающих болезнью Ниманна-Пика типа С и болезнью Гоше 3 типа.

Абсорбция

Фармакокинетические параметры миглустата находятся в прямо пропорциональной зависимости от дозы и не зависят от времени. У здоровых добровольцев при приеме внутрь миглустат быстро всасывается. $C_{\max}$ в плазме крови определяется примерно через 2 ч. Абсолютная биодоступность миглустата не установлена. При приеме препарата с пищей скорость абсорбции уменьшается ($C_{\max}$ снижается на 36 %, а время достижения максимальной концентрации [$t_{\max}$] увеличивается на 2 ч), степень абсорбции при приеме препарата с пищей существенно не снижается (AUC уменьшается на 14 %).

Распределение

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

Биотрансформация

Основной метаболит, обнаруживающийся в моче, – миглустата глюкуронид, он составляет 5 % принятой дозы миглустата. Период полувыведения ($t_{1/2}$) радиоактивного вещества составляет 150 ч, предполагается присутствие одного или нескольких метаболитов с очень продолжительным $t_{1/2}$. Метаболит, который имел бы такую продолжительность действия, не установлен, однако, возможно, происходит его кумуляция и тогда его концентрация превышает концентрацию миглустата в равновесном состоянии.

Элиминация

Миглустат выводится преимущественно (70–80 % введенной дозы) через почки в неизмененном виде. Общий клиренс после приема внутрь (CL/F) миглустата составляет 230 ± 39 мл/мин, $t_{1/2}$ составляет в среднем 6–7 ч. У здоровых добровольцев после приема

внутри 100 мг меченого ^{14}C -миглустата обнаружено, что 83 % радиоактивного вещества выводится через почки и 12 % – через кишечник.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Ограниченные данные, полученные у пациентов с болезнью Фабри и нарушением функции почек демонстрируют снижение CL миглустата по мере ухудшения функции почек. При легком и умеренном нарушении функции почек CL миглустата снижался на 40 и 60 % соответственно. Данные при тяжелом нарушении функции почек ограничены 2 пациентами (CL_{CR} 18–29 мл/мин), однако их нельзя экстраполировать относительно более низких значений. Эти данные позволяют предположить снижение CL на 70 % и ниже у больных с тяжелым нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

В связи с тем, что миглустат не метаболизируется печенью, фармакокинетические параметры миглустата у пациентов с нарушением функции печени не изучались.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Фармакокинетические параметры миглустата у пациентов старше 70 лет не изучались.

Другие группы пациентов

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

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.

Дети

Фармакокинетические показатели миглустата изучали у детей с болезнью Гоше 3 типа в возрасте 3–15 лет, у детей с болезнью Ниманна-Пика типа С в возрасте 5–16 лет. Прием миглустата у детей в дозе 200 мг, с коррекцией в зависимости от площади поверхности тела, сопровождался почти двукратным увеличением C_{max} и AUC по сравнению с соответствующими значениями C_{max} и AUC после приема 100 мг миглустата при болезни Гоше 1 типа и также характеризовался 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Карбоксиметилкрахмал натрия

Повидон К-30

Магния стеарат

Корпус и крышечка капсулы

Титана диоксид (E171)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 84 капсулы в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности (HDPE) для лекарственных средств с защелкивающейся или с завинчивающейся крышкой. Допускается использование крышки с контролем первого вскрытия и с защитой от вскрытия детьми.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Общество с ограниченной ответственностью «Гелеспон», Россия

Юридический и фактический адрес: 121205, г. Москва, внутригородская территория города федерального значения муниципальный округ Можайский, территория Сколково инновационного центра, ул. Бульвар Большой, д. 42, стр. 1, помещ. 137, раб. место 12

Тел.: +7 926 973-57-39, электронная почта: bal.pharm@mail.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Общество с ограниченной ответственностью «Гелеспон», Россия

Юридический и фактический адрес: 121205, г. Москва, внутригородская территория города федерального значения муниципальный округ Можайский, территория Сколково инновационного центра, ул. Бульвар Большой, д. 42, стр. 1, помещ. 137, раб. место 12

Тел.: +7 926 973-57-39, электронная почта: bal.pharm@mail.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Миглустат доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>