

14

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

16.12.2024 № 2102
Реєстраційне посвідчення
№ UA/200687/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
МІГЛУСТАТ ДІФАРМА
(Miglustat Dipharma)

Склад:

діюча речовина: міглустант;

1 капсула містить міглустанту 100 мг;

допоміжні речовини: магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, титану діоксид (Е 171); чорнило для друку на оболонці капсули: заліза оксид чорний (Е 171), калію гідроксид (Е 101), шелак, пропіленгліколь (Е 1520).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозорі капсули білого кольору, розміром 4, з маркуванням чорного кольору «DPH02» на кришечці капсули та «100» на корпусі капсули, що містить білий або майже білий порошок.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що впливають на систему травлення та метаболізм. Різні препарати, що впливають на систему травлення та метаболізм. Міглустант.

Код АТХ А16А Х06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Хвороба Гоше 1 типу

Хвороба Гоше — спадкове порушення обміну речовин, спричинене нездатністю розщеплювати глюкозилцерамід, що призводить до накопичення цього матеріалу у лізосомах та поширеній патології. Міглустант є інгібітором глюкозилцерамідсинтази — ферменту, відповідального за перший етап синтезу більшості гліколіпідів. *In vitro* глюкозилцерамідсинтаза пригнічується міглустантом з IC_{50} 20-37 гМ. Крім того, експериментально *in vitro* було продемонстровано інгібуючу дію на нелізосомальну глікозилцерамідазу. Інгібуюча дія на глюкозилцерамідсинтазу формує обґрунтування для терапії зменшення вмісту субстрату при хворобі Гоше.

Основне дослідження застосування міглустанту проводилося у пацієнтів, які не могли або не бажали отримувати ФЗТ (ферментозамісна терапія). Причини відмови від ФЗТ включали тягар внутрішньовенних інфузій та труднощі венозного доступу. 28 пацієнтів із хворобою Гоше 1-го типу легкого та середнього ступеня тяжкості були включені в це непорівняльне 12-місячне дослідження, і 22 пацієнти його завершили. Через 12 місяців спостерігалось середнє зменшення об'єму печінки на 12,1% та середнє зменшення об'єму селезінки на 19,0%. Спостерігалось середнє збільшення концентрації гемоглобіну на 0,26 г/дл та середнє збільшення кількості тромбоцитів на $8,29 \times 10^9$ /л. Потім 18 пацієнтів продовжували отримувати міглустант за додатковим розширеним протоколом лікування. Клінічна користь була оцінена через 24 та 36 місяців у 13 пацієнтів. Після 3 років безперервного лікування міглустантом середнє зменшення об'єму органів печінки та



селезінки склало 17,5% та 29,6% відповідно. Середнє збільшення кількості тромбоцитів та концентрації гемоглобіну становило $22,2 \times 10^9/\text{л}$ та 0,95 г/дл відповідно.

У другому відкритому контрольованому дослідженні 36 пацієнтів, які отримували ФЗТ протягом як мінімум 2 років, були рандомізовані на три групи лікування: продовження лікування іміглюцеразою, іміглюцераза у поєднанні з міглустратом або перехід на міглустрат. Це рандомізоване порівняльне дослідження проводилося протягом 6-місячного періоду з подальшим продовженням терапії на 18 місяців, протягом якого всі пацієнти отримували монотерапію міглустратом. У перші 6 місяців у пацієнтів, переведених на міглустрат, об'єм печінки та селезінки, а також рівень гемоглобіну не змінилися. У деяких пацієнтів спостерігалось зниження кількості тромбоцитів та підвищення активності хітотріозидази. Це вказує на те, що монотерапія міглустратом не може забезпечити однакового контролю активності захворювання у всіх пацієнтів. 29 пацієнтів погодилися на подальше продовження терапії. Порівняно з вимірами через 6 місяців, контроль захворювання не змінився через 18 та 24 місяці монотерапії міглустратом (20 та 6 пацієнтів відповідно). У жодного пацієнта не спостерігалось швидкого погіршення хвороби Гоше 1-го типу після переходу на монотерапію міглустратом.

У наведених вище двох дослідженнях використовувалася загальна добова доза 300 мг міглустрату, розділена на три прийоми. Додаткове дослідження монотерапії було проведено у 18 пацієнтів із загальною добовою дозою 150 мг, і результати вказують на зниження ефективності порівняно із загальною добовою дозою 300 мг.

У відкрите дворічне непорівняльне дослідження було включено 42 пацієнти з хворобою Гоше 1 типу, які отримували ФЗТ протягом як мінімум 3 років та відповідали критеріям стабільного захворювання протягом як мінімум 2 років. Пацієнти були переведені на монотерапію міглустратом у дозі 100 мг тричі на день. Об'єм печінки (основний параметр ефективності) не змінювався від вихідного рівня до кінця лікування. У шести пацієнтів лікування міглустратом було передчасно припинено через потенційне погіршення захворювання, як визначено у дослідженні. 13 пацієнтів припинили лікування через побічні реакції. Невелике середнє зниження гемоглобіну $[-0,95 \text{ г/дл (95\% ДІ: -1,38, -0,53)}]$ і кількості тромбоцитів $[-44,1 \times 10^9/\text{л (95\% ДІ: -57,6, -30,7)}]$ спостерігалось між вихідним рівнем та рівнем на кінець дослідження. Двадцять один пацієнт завершив 24-місячне лікування міглустратом. З них 18 пацієнтів на початковому етапі були в межах встановлених терапевтичних цілей щодо об'єму печінки та селезінки, рівня гемоглобіну та кількості тромбоцитів, а 16 пацієнтів залишалися в межах усіх цих терапевтичних цілей на 24 місяць.

Кісткові прояви хвороби Гоше 1-го типу оцінювалися в 3 відкритих клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували міглустрат у дозі 100 мг тричі на день до 2 років ($n = 72$). В об'єднаному аналізі неконтрольованих даних Z-показники мінеральної щільності кісткової тканини в поперековому відділі хребта та шийці стегнової кістки збільшилися більш ніж на 0,1 одиниці порівняно з вихідним рівнем у 27 (57%) та 28 (65%) пацієнтів із поздовжніми вимірами щільності кісткової тканини. За період лікування не було випадків кісткового кризу, аваскулярного некрозу чи перелому.

Хвороба Німана-Піка типу С

Хвороба Німана-Піка типу С – дуже рідкісне, незмінно прогресуюче і зрештою смертельне нейродегенеративне захворювання, що характеризується порушенням внутрішньоклітинного транспорту ліпідів. Неврологічні прояви вважаються вторинними по відношенню до аномального накопичення глікосфінголіпідів у нейрональних та гліальних клітинах.

Дані, що підтверджують безпеку та ефективність застосування міглустрату при хворобі Німана-Піка типу С, були отримані внаслідок проспективного відкритого клінічного дослідження та ретроспективного дослідження. У клінічне дослідження було включено 29 дорослих та неповнолітніх пацієнтів протягом 12-місячного контрольованого періоду, після чого проводилася розширена терапія в середньому загальною тривалістю від 3,9 до

5,6 років. Крім того, 12 пацієнтів дитячого віку були включені до неконтрольованого дослідження загальною середньою тривалістю від 3,1 року до 4,4 року. Серед 41 пацієнта, включених в дослідження, 14 пацієнтів отримували міглустат понад 3 роки. У дослідження було включено серію випадків з 66 пацієнтів, які отримували міглустат поза клінічними дослідженнями протягом середньої тривалості 1,5 року. Обидві групи даних включали дітей, підлітків та дорослих пацієнтів віком від 1 до 43 років. Звичайна доза міглустату для дорослих пацієнтів становила 200 мг на добу і була скоригована відповідно до площі поверхні тіла у дітей.

Загалом дані показують, що лікування міглустатом може зменшити прогресування клінічно значущих неврологічних симптомів у пацієнтів із хворобою Німана-Піка типу С. Необхідно регулярно оцінювати користь від лікування міглустатом щодо неврологічних проявів у пацієнтів із хворобою Німана-Піка типу С (наприклад, кожні 6 місяців). Ефективність продовження терапії міглустатом слід повторно оцінити щонайменше через 1 рік (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні параметри міглустату оцінювали при застосуванні у здорових добровольців, у невеликої кількості пацієнтів із хворобою Гоше типу 1, у пацієнтів із хворобою Фабрі, ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а також у дорослих, підлітків і дітей із хворобою Німана-Піка типу С або хворобою Гоше типу 3.

Кінетичні параметри міглустату знаходяться у прямо пропорційній залежності від дози та не залежать від часу. Максимальна концентрація в плазмі досягається приблизно через 2 години після застосування. Абсолютна біодоступність не визначена. Одночасний прийом їжі знижує швидкість абсорбції ($C_{\max}$ знижується на 36 %, а $t_{\max}$ — на 2 години), але не має статистично значущого впливу на ступінь абсорбції міглустату (AUC зменшується на 14 %).

Видимий обсяг розподілу міглустату становить 83 л. Міглустат не зв'язується із білками плазми. Міглустат виводиться переважно нирками, причому виділення незміненої речовини з сечею становить 70-80 % дози. Теоретичний кліренс (CL/F) становить 230 ± 39 мл/хв. Середній період напіввиведення становить 6-7 годин.

Після одноразового введення ^{14}C -міглустату в дозі 100 мг здоровим добровольцям, 83% міченої речовини було виявлено у сечі та 12% — у фекаліях. Деякі метаболіти були виявлені в сечі та фекаліях. Найбільш поширеним метаболітом у сечі був глюкуронід міглустату, що становив 5% дози. Кінцевий період напіввиведення міченої речовини у плазмі становив 150 годин, що вказує на наявність одного або кількох метаболітів із дуже тривалим періодом напіврозпаду. Метаболіт, який це зумовив, не ідентифікований, але він може накопичуватися та досягати концентрацій, що перевищують концентрації міглустату в рівноважному стані.

Фармакокінетика міглустату аналогічна у дорослих пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу та пацієнтів із хворобою Німана-Піка типу С у порівнянні зі здоровими добровольцями.

Діти.

Фармакокінетичні дані вивчали у дітей з хворобою Гоше 3 типу, віком від 3 до 15 років, та пацієнтів із хворобою Німана-Піка типу С, віком від 5 до 16 років. Дозування для дітей: 200 мг тричі на день з поправкою на площу поверхні тіла призвело до значень $C_{\max}$ і AUC_T, які приблизно вдвічі перевищували значення, досягнуті після застосування дози 100 мг тричі на добу у пацієнтів із хворобою Гоше типу 1, що відповідає дозозалежній лінійній фармакокінетиці міглустату. У рівноважному стані концентрація міглустату у спинномозковій рідині у шести пацієнтів із хворобою Гоше 3 типу становила 31,4–67,2% від концентрації у плазмі.

Обмежені дані щодо застосування пацієнтам із хворобою Фабрі та порушенням функції нирок показали, що CL/F знижується із зменшенням функції нирок. Хоча кількість пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю була дуже невеликою, дані свідчать про приблизне зниження CL/F на 40% та 60% відповідно при легкій та помірній

149

нирковій недостатності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Дані щодо застосування при тяжкій нирковій недостатності обмежені двома пацієнтами з кліренсом креатиніну в діапазоні 18-29 мл/хв і не можуть екстраполуватися нижче за цей діапазон. Ці дані передбачають зниження CL/F принаймні на 70% у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.

На основі наявних даних не було зазначено суттєвих взаємозв'язків чи тенденцій між фармакокінетичними параметрами міглустату та демографічними змінними (вік, ІМТ, стать або раса).

Фармакокінетичні дані для пацієнтів з порушенням функції печінки або у людей похилого віку (> 70 років) відсутні.

Доклінічні дані з безпеки

Основними ефектами, загальними для всіх видів тварин, були втрата ваги та діарея, а при введенні більш високих доз – ушкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ерозії та виразки). Подальшими ефектами, що спостерігаються у тварин при застосуванні доз, що призводять до рівнів впливу лікарського засобу, близьких до клінічного рівня впливу або тих, що помірно перевищують його, були: зміни в лімфоїдних органах у всіх досліджених видів тварин, зміни рівнів трансаміназ, вакуолізація щитовидної залози та підшлункової залози, катаракта, нефропатія та зміни міокарда у щурів. Ці результати вважалися вторинними по відношенню до виснаження організму.

Введення міглустату самцям та самкам щурів лінії Спрег-Дуолі перорально через зонд протягом 2 років у дозах 30, 60 та 180 мг/кг/день призводило до збільшення частоти розвитку гіперплазії інтерстиціальних клітин яєчок (клітин Лейдіга) і аденоми у самців щурів при застосуванні всіх видів доз. Системний вплив при введенні найнижчої дози був нижчим або порівняним з таким, що спостерігалось у людей (на основі $AUC_{0-\infty}$) при застосуванні рекомендованої дози для людини. Доза, яка не викликає розвиток ефектів, що спостерігаються, не була встановлена, і вплив лікарського засобу не залежав від дози. Збільшення частоти виникнення пухлин у самців та самок щурів у будь-якому іншому органі, що було б пов'язане із застосуванням лікарського засобу, не спостерігалось. Дослідження механізму дії виявили для щурів специфічний механізм, який вважається малозначущим для людини.

Введення міглустату самцям та самкам мишей виду CD1 перорально через зонд у дозах 210, 420 та 840/500 мг/кг/день (зниження дози через півроку) протягом 2 років призводило до збільшення частоти розвитку запальних та гіперпластичних уражень у товстому кишечнику в обох статей тварин. Дози становили й перевищували у 8, 16 та 33/19 разів максимальну рекомендовану дозу для людини (200 мг тричі на день), і були розраховані як співвідношення мг/кг/день з урахуванням поправки на відмінності у виведенні з калом. Карциноми товстої кишки іноді виникали при застосуванні усіх рівнів доз зі статистично значним збільшенням у групі, яка отримувала високі дози. Можна виключити релевантність цих результатів для людини. Збільшення частоти розвитку пухлини в жодному іншому органі, що було б пов'язане із застосування лікарського засобу, не спостерігалось.

При застосуванні міглустату не було встановлено будь-яких потенційних мутагенних або кластогенних ефектів при проведенні стандартної серії тестів на генотоксичність.

Дослідження токсичності при багаторазовому введенні доз щурам показали дегенерацію та атрофію насінних каналців. Інші дослідження виявили зміни у показниках сперми (концентрація, рухливість і морфологія сперматозоїдів), що відповідають зниженню фертильності. Ці ефекти виникали при введенні доз, для яких було враховано площу поверхні тіла, подібних до пацієнтів, але вони були оборотними. Міглустат знижував виживання ембріона/плода у щурів та кроликів. Повідомлялося про тривалі пологи, збільшення випадків постімплантаційної загибелі плода та збільшення частоти розвитку судинних аномалій у кроликів. Ці ефекти можуть бути частково пов'язані із токсичним впливом на материнський організм.



14

Зміни лактації спостерігалися у самок щурів під час 1-річного дослідження. Механізм цього ефекту невідомий.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Міглустат Діфарма показаний для перорального застосування у дорослих пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу, легкого та середнього ступеня тяжкості.

Лікарський засіб Міглустат Діфарма можна застосовувати лише для лікування пацієнтів, яким не підходить ферментозамісна терапія (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Лікарський засіб Міглустат Діфарма показаний для лікування прогресуючих неврологічних проявів у дорослих та дітей з хворобою Німана-Піка типу С (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Обмежені дані дозволяють припустити, що одночасне застосування міглустату та ферментозамісної терапії іміглюцеразою у пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу може призвести до зниження впливу міглустату (в паралельному дослідженні за участі невеликих груп спостерігалось приблизне зниження C_{max} на 22% та AUC на 14%). Дане дослідження також показало, що міглустат не має або має обмежений вплив на фармакокінетику іміглюцерази.

Особливості застосування.

Тремор

Приблизно 37% пацієнтів у клінічних дослідженнях із хворобою Гоше 1 типу та 58% пацієнтів у клінічних дослідженнях із хворобою Німана-Піка типу С повідомляли про тремор під час лікування. При хворобі Гоше 1 типу цей тремор описувався як посилений фізіологічний тремор рук. Тремор зазвичай розвивався протягом першого місяця лікування та у багатьох випадках проходив через 1–3 місяці при продовженні лікування. Зазвичай, зниження дози протягом декількох днів може зменшити прояви тремору, але іноді може знадобитися припинення терапії.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту, в основному діарея, спостерігалися у більш ніж 80% пацієнтів або на початку лікування або періодично під час лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Механізм, швидше за все, полягає в інгібуванні кишкових дисахаридаз, таких як сахароза-ізомальтаза, у шлунково-кишковому тракті, що призводить до зниження всмоктування харчових дисахаридів. У клінічній практиці спостерігалось, що розлади з боку шлунково-кишкового тракту, викликані міглустатом, відповідали на індивідуальну модифікацію дієти (наприклад, зниження споживання сахарози, лактози та інших вуглеводів), на застосування міглустату між прийомами їжі та/або на протидіарейні лікарські засоби, такі як лоперамід. Деяким пацієнтам може знадобитися тимчасове зниження дози. Пацієнтів із хронічною діареєю або іншими стійкими розладами ШКТ, які не відповідають на такі втручання, слід обстежити відповідно до клінічної практики. Застосування міглустату не оцінювалося у пацієнтів з тяжкими шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі, включаючи запальні захворювання кишківника.

Вплив на сперматогенез

Слід використовувати надійні методи контрацепції під час застосування лікарського



засобу Міглустат Діфарма та протягом 3 місяців після припинення застосування пацієнтами чоловічої статі. У разі планування вагітності, слід припинити застосування лікарського засобу Міглустат Діфарма та використовувати надійні методи контрацепції протягом наступних 3 місяців перед спробою завагітніти (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Фармакологічні властивості. Доклінічні дані з безпеки»). Дослідження на щурах показали, що міглустат негативно впливає на сперматогенез та параметри сперми, а також знижує фертильність (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Фармакологічні властивості. Доклінічні дані з безпеки»).

Особливі групи пацієнтів

Через обмежений досвід застосування міглустат, пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю слід застосовувати його з обережністю. Існує тісний взаємозв'язок між функцією нирок та кліренсом міглустату, а ступінь впливу міглустату помітно збільшується у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Фармакокінетика»). На даний час недостатньо клінічного досвіду застосування міглустату таким пацієнтам, щоб надати будь-які рекомендації щодо дозування. Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Міглустат Діфарма пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м²).

Хвороба Гоше 1 типу

Не проводилося прямих досліджень порівняння застосування міглустату та ферментозамісної терапії (ФЗТ) у пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу, які раніше не отримували лікування. Незважаючи на це, немає жодних доказів того, що застосування міглустату має перевагу в ефективності чи безпеці перед ФЗТ. ФЗТ є стандартною терапією для пацієнтів, які потребують лікування хвороби Гоше 1 типу (див. розділ «Фармакодинаміка»). Ефективність та безпека застосування міглустату не оцінювалися у пацієнтів із тяжкою формою хвороби Гоше.

Рекомендується регулярний моніторинг рівня вітаміну В₁₂ через високу поширеність дефіциту вітаміну В₁₂ у пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу.

Повідомлялося про випадки розвитку периферичної нейропатії у пацієнтів, які отримували лікування міглустатом, із супутніми захворюваннями або без них, такими як дефіцит вітаміну В₁₂ та моноклональна гаммапатія. Периферична нейропатія, мабуть, частіше зустрічається у пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу порівняно із загальною популяцією пацієнтів. Усім пацієнтам слід пройти базове та повторне неврологічне обстеження.

У пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу рекомендується контролювати рівень кількості тромбоцитів. Помірне зниження кількості тромбоцитів, що не пов'язане із кровотечею, спостерігалось у пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу, які були переведені з ФЗТ на терапію міглустатом.

Хвороба Німана-Піка типу С

Користь від лікування міглустатом неврологічних проявів у пацієнтів із хворобою Німана-Піка типу С слід оцінювати на регулярній основі, наприклад кожні 6 місяців. Продовження терапії слід переглянути як мінімум через 1 рік лікування міглустатом.

У деяких пацієнтів із хворобою Німана-Піка типу С, які отримували міглустат, спостерігалось легке зниження кількості тромбоцитів, що не пов'язане із з кровотечею. У 40–50% пацієнтів, які брали участь у клінічному дослідженні, початкова кількість тромбоцитів була нижче нижньої межі норми. Таким пацієнтам рекомендується контролювати кількість тромбоцитів.

Діти

Повідомлялося про випадки зниження показників росту у деяких дітей із хворобою Німанна-Піка типу С на ранній фазі лікування міглустатом, коли початкове зниження набору ваги може спричиняти або супроводжуватися зниженням темпів росту. У дітей під час терапії лікарським засобом Міглустат Діфарма слід контролювати показник росту.

14

Співвідношення користь-ризик слід повторно оцінювати на індивідуальній основі для прийняття рішення про продовження терапії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування міглустату у період вагітності обмежені. Дослідження на тваринах показали токсичність для матері та ембріона/плода, включаючи зниження виживання ембріона/плода (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Потенційний ризик для людини невідомий. Міглустат не слід застосовувати під час вагітності, оскільки він проникає через плаценту.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється міглустат із грудним молоком. Лікарський засіб Міглустат Діфарма не слід застосовувати під час годування груддю.

Фертильність

Дослідження на щурах показали, що міглустат негативно впливає на параметри сперматозоїдів (рухливість та морфологію), тим самим знижуючи фертильність (див. розділи «Особливості застосування» та «Доклінічні дані з безпеки»).

Контрацепція у чоловіків та жінок

Протизаплідні заходи слід застосовувати жінкам репродуктивного віку. Чоловікам слід використовувати надійні методи контрацепції під час застосування лікарського засобу Міглустат Діфарма та протягом 3 місяців після припинення застосування. (див. розділи «Особливості застосування» та «Доклінічні дані з безпеки»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лікарський засіб Міглустат Діфарма має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Повідомлялося про запаморочення як про поширену побічну реакцію, тому пацієнтам, у яких раніше траплялися випадки запаморочення, не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Терапію лікарським засобом Міглустат Діфарма має призначати лікар, який має відповідний досвід лікування хвороби Гоше або хвороби Німана-Піка типу С.

Дозування

Дозування лікарського засобу при хворобі Гоше 1 типу

Дорослі

Рекомендована стартова доза для лікування дорослих пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу становить 100 мг 3 рази на добу.

Деяким пацієнтам через діарею може знадобитися тимчасове зниження дози до 100 мг 1 або 2 рази на добу.

Дозування лікарського засобу при хворобі Німана-Піка типу С

Дорослі

Рекомендована доза для лікування дорослих пацієнтів із хворобою Німана-Піка типу С становить 200 мг 3 рази на добу.

Діти

Рекомендована доза для дітей віком від 12 років із хворобою Німана-Піка типу С становить 200 мг 3 рази на добу.

Режим дозування дітям віком до 12 років слід коригувати залежно від площі поверхні тіла, як показано у таблиці 1.

Таблиця 1

Площа поверхні тіла (м ²)	Рекомендована доза
> 1,25	200 мг 3 рази на добу

$> 0,88 - 1,25$	200 мг 2 рази на добу
$> 0,73 - > 0,88$	100 мг 3 рази на добу
$> 0,47 - 0,73$	100 мг 2 рази на добу
$\leq 0,47$	100 мг 1 раз на добу

Деяким пацієнтам через діарею може знадобитися тимчасове зниження дози. Користь від застосування міглустату для пацієнта слід регулярно оцінювати (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Досвід застосування міглустату пацієнтам віком старше 70 років відсутній.

Ниркова недостатність

Фармакокінетичні дані вказують на підвищену системну дію міглустату у пацієнтів із нирковою недостатністю. У пацієнтів зі скоригованим кліренсом креатиніну 50-70 мл/хв/1,73 м² введення лікарського засобу слід починати з дози 100 мг 2 рази на добу для пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу; та з дози 200 мг 2 рази на добу (з поправкою на площу поверхні тіла у пацієнтів віком до 12 років) пацієнтам із хворобою Німана-Піка типу С.

У пацієнтів із скоригованим кліренсом креатиніну 30-50 мл/хв/1,73 м² застосування лікарського засобу слід починати з дози 100 мг 1 раз на добу для лікування пацієнтів із хворобою Гоше 1 типу та з дози 100 мг 2 рази на добу (з поправкою на площу поверхні тіла у пацієнтів віком до 12 років) для лікування пацієнтів із хворобою Німана-Піка типу С. Застосування лікарського засобу у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м²) не рекомендується (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність

Застосування міглустату не оцінювали у пацієнтів із порушенням функції печінки.

Спосіб застосування

Лікарський засіб Міглустат Діфарма застосовується перорально.

Лікарський засіб Міглустат Діфарма можна приймати незалежно від прийому їжі.

Діти.

Ефективність застосування міглустату дітям віком від 0 до 17 років із хворобою Гоше 1 типу не встановлена. Дані відсутні.

Досвід застосування міглустату дітям із хворобою Німана-Піка типу С віком до 4 років обмежений. Режим дозування дітям із хворобою Німана-Піка типу С віком від 4 до 12 років слід коригувати залежно від площі поверхні тіла.

Передозування.

Симптоми

Гострих симптомів передозування не виявлено. Під час клінічних досліджень міглустат застосовували ВІЛ-позитивним пацієнтам в дозах до 3000 мг на добу протягом шести місяців. Побічні реакції, що спостерігалися, включали гранулоцитопенію, запаморочення і парестезію. Лейкопенія та нейтропенія також спостерігалися в аналогічній групі пацієнтів, які отримували 800 мг/добу або вищу дозу.

Лікування

У випадку передозування рекомендована загальна підтримуюча терапія.

Побічні реакції.

Загальний профіль безпеки

Під час клінічних досліджень застосування міглустату, найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося, були діарея, метеоризм, біль у животі, втрата ваги та

тремор (див. розділ «Особливості застосування»). Найбільш поширеною серйозною побічною реакцією, зареєстрованою під час застосування міглустату у клінічних дослідженнях, була периферична нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»). У 11 клінічних дослідженнях за різними показаннями 247 пацієнтів отримували лікування міглустатом у дозах від 50 до 200 мг 3 рази на добу, у середньому протягом 2,1 року. З цих пацієнтів у 132 була хвороба Гоше 1-го типу, а у 40 – хвороба Німана-Піка типу С. Побічні реакції, як правило, були від легкого до середнього ступеня тяжкості та виникали з однаковою частотою для різних показань і дозувань.

Табличний перелік побічних реакцій

Побічні реакції за результатами клінічних досліджень та спонтанних повідомлень, які виникали у >1% пацієнтів, наведені в таблиці 2 нижче. Побічні реакції розподілені за класами систем органів і частотою (дуже часто: $\geq 1/10$, часто: від $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто: від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; рідко: від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$; дуже рідко: $< 1/10\,000$). У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 2

З боку крові та лімфатичної системи

Часто Тромбоцитопенія

З боку обміну речовин, метаболізму

Дуже часто Втрата ваги, зниження апетиту

З боку психіки

Часто Депресія, безсоння, зниження лібідо

З боку нервової системи

Дуже часто Тремор

Часто Периферична нейропатія, атаксія, амнезія, парестезія, гіпестезія, головний біль, запаморочення

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто Діарея, метеоризм, біль у животі

Часто Нудота, блювання, здуття/дискомфорт у животі, запор, диспепсія

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

Часто М'язові спазми, м'язова слабкість

Загальні розлади та реакції у місці введення

Часто Втома, астенія, озноб і нездужання

Лабораторні показники

Часто Відхилення від норми показників нервової провідності

Опис окремих побічних реакцій

Втрата ваги була зареєстрована у 55% пацієнтів. Найчастіше цей прояв спостерігався у період між 6 і 12 місяцями терапії.

Застосування міглустату досліджувалося за показаннями, коли певні прояви (про які повідомлялося як про побічні реакції), такі як неврологічні та нейропсихологічні симптоми/ознаки, когнітивна дисфункція та тромбоцитопенія, також могли бути обумовлені основними захворюваннями.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних температурних умов зберігання.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

84 капсули в упаковці: по 21 капсулі у блістері, по 4 блістери інтегрованих у картонний конверт.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Доппель Фармачеутічі С.р.л./Doppel Farmaceutici S.r.l.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Via Волтурно 48, 20089, Куінто де Стампі –Роззано (Мілан), Італія / Via Volturno 48, 20089, Quinto de' Stampi – Rozzano (Milano), Italy.

Заявник.

Альмеда Фармасьютікалс АГ / Almeda Pharmaceuticals AG.

Місцезнаходження заявника.

Даммштрассе, 19, СН-6300, Цуг, Швейцарія/ Dammstrasse 19, CH-6300, ZUG, Switzerland.

Дата останнього перегляду.

Текст узгоджено  Термідан О.С.
19.08.2021