Завеска



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы твердые желатиновые, размер №4, цилиндрической формы, непрозрачные, с корпусом и крышечкой белого цвета, с маркировкой черного цвета "100" (на корпусе) и "OGT 918" (на крышечке); содержимое капсул - порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
миглустат	100 мг

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия - 5.54 мг, повидон K30 - 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).

21 шт. - блистеры (4) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Препарат для лечения наследственных ферментопатий.

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

При болезни Гоше 1 типа вследствие наследственных нарушений метаболизма не происходит естественной деградации глюкозилцерамида, что приводит к накоплению его 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, которое развивается 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 больных болезнью Гоше 1 типа, у больных болезнью Фабри, у ВИЧ-инфицированных больных, 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 миглустат быстро всасывается после приема препарата внутрь, C_{max} в плазме крови определяется примерно через 2 ч. 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} увеличивается на 2 ч). Степень абсорбции препарата при приеме его с пищей достоверно не снижается (AUC уменьшается на 14%).

Распределение

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

Метаболизм и выведение

Миглустат выводится преимущественно (70-80% от введенной дозы) почками в неизмененном виде. В ходе биотрансформации миглустата образуется множество метаболитов, которые выводятся через почки и кишечник.

Клиренс миглустата составляет 230±39 мл/мин, $T_{1/2}$ - 6-7 ч.

У здоровых добровольцев после приема внутрь 100 мг меченного ^{14}C-миглустата обнаружено, что 83% радиоактивного вещества выводится почками и 12% - через кишечник.

Основной метаболит, обнаруживающийся в моче, миглустата глюкуронид, он составляет 5% принятой дозы миглустата. $T_{1/2}$ 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 C_{ss} миглустата.

Фармакокинетические показатели миглустата у взрослых больных с болезнью Гоше 1 типа и болезнью Ниманна-Пика тип С не отличаются от соответствующих показателей у 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 миглустата в дозе 100 мг при болезни Гоше 1 типа и также характеризовалось линейной зависимостью. В равновесном состоянии концентрация миглустата в цереброспинальной жидкости 6 больных болезнью Гоше 3 типа составляла 31.4-67.2% концентрации в плазме крови.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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.

Фармакокинетические параметры миглустата у пациентов старше 70 лет не изучались.

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

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

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.

Относится к болезням:

- Неврит
- Неврозы

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;

— почечная недостаточность тяжелой степени (КК<30 мл/мин/1.73 м^2);

— детский и подростковый возраст до 18 лет пациентов с болезнью Гоше 1 типа (клинический опыт отсутствует);

— пациенты пожилого возраста старше 70 лет.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с печеночной недостаточностью и почечной недостаточностью средней степени (КК 30-50 мл/мин/1.73 м^2); у детей с болезнью Ниманна-Пика тип С до 4 лет (опыт применения ограничен).

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Лечение препаратом Завеска должен проводить врач, обладающий достаточным опытом терапии болезней накопления.

При *болезни Гоше 1 типа* у **взрослых** рекомендуемая начальная доза препарата Завеска составляет 100 мг 3 раза/сут с одинаковыми интервалами. Доза препарата может быть снижена до 100 мг 1-2 раза/сут у больных с диареей или тремором.

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

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

Площадь поверхности тела (м^2)	**Рекомендованная доза**
> 1.25	200 мг 3 раза/сут
> 0.88-1.25	200 мг 2 раза/сут
> 0.73-0.88	100 мг 3 раза/сут
> 0.47-0.73	100 мг 2 раза/сут
≤ 0.47	100 мг 1 раз/сут

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

По данным фармакокинетических исследований у **пациентов с почечной недостаточностью** системная экспозиция миглустата может повышаться. При **КК 50-70 мл/мин/1.73 м^2** доза препарата Завеска не должна превышать 100 мг 2 раза/сут для пациентов с *болезнью Гоше 1 типа* и 200 мг 2 раза/сут для пациентов с *болезнью Ниманна-Пика тип С* (рассчитанной в соответствии с площадью поверхности тела для **пациентов в возрасте до 12 лет**).

При **КК 30-50 мл/мин/1.73 м^2** препарат назначают в дозе 100 мг 1 раз/сут для пациентов с *болезнью Гоше 1 типа* и 100 мг 2 раза/сут для пациентов с *болезнью Ниманна-Пика тип С* (рассчитанной в соответствии с площадью поверхности тела для **пациентов в возрасте до 12 лет**).

Лечение **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <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/сут 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 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 отмечались нарушения со стороны пищеварительной системы, такие как диарея, боли в животе, метеоризм, а также снижение массы тела. Периферическая невропатия в клинических исследованиях отмечена как наиболее часто встречающийся серьезный побочный эффект.

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

Со стороны крови и лимфатической системы: часто - тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: очень часто - снижение массы тела, снижение аппетита.

Психические расстройства: часто - депрессия, бессонница, снижение либидо.

Со стороны нервной системы: очень часто - тремор; часто - периферическая невропатия, атаксия, амнезия, парестезии, гипестезия, головная боль, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, метеоризм, боли в животе; часто - тошнота, рвота, ощущение дискомфорта и распирания в животе, запор, диспепсия.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - мышечные спазмы, миастения.

Общие нарушения: часто - слабость, астения, озноб, недомогание.

Со стороны лабораторных показателей: часто - отклонения от нормы результатов исследования нервно-мышечной проводимости и соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга.

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

Препарат Завеска изучали у больных, у которых некоторые побочные эффекты, 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 3 г/сут в течение до 6 месяцев ВИЧ-положительным пациентам в условиях клинических исследований. Среди побочных эффектов отмечали: гранулоцитопению, головокружение и парестезии. Лейкопения и гранулоцитопения отмечалась у сходной группы пациентов на фоне приема препарата в дозах 800 мг/сут и выше.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Контролируемых исследований препарата Завеска у беременных не проводилось.

Данные *экспериментальных исследований* свидетельствуют о наличии репродуктивной токсичности, включая осложненные роды.

Потенциальный риск у человека неизвестен. Миглустат проникает через плацентарный барьер, поэтому не следует применять миглустат при беременности.

Женщинам детородного возраста необходимо использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом.

Не установлено, выделяется ли миглустат с грудным молоком у человека. Препарат Завеска не следует назначать в

период лактации (грудного вскармливания).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Ограниченные данные указывают, что при совместном назначении пациентам с болезнью Гоше 1 типа препарата 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 и меры предосторожности:

Примерно у 37% пациентов с болезнью Гоше 1 типа и у 58% с болезнью Ниманна-Пика тип С в ходе клинических исследований на фоне приема препарата Завеска отмечался тремор или его усиление. 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. 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 препаратов, 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 больных с тяжелым поражением ЖКТ, включая воспалительные заболевания кишечника.

Болезнь Гоше 1 типа

Рекомендуется осуществлять регулярный контроль концентрации цианокобаламина (витамина B_{12}) в плазме крови, потому что недостаточность витамина B_{12} часто встречается при болезни Гоше 1 типа.

Развитие периферической невропатии наблюдалось у больных с болезнью Гоше, наиболее часто при заболевании 1 типа, независимо от наличия или отсутствия таких сопутствующих заболеваний как дефицит витамина B_{12} или моноклональная гаммапатия. Периферическая невропатия более часто встречается у пациентов с болезнью Гоше 1 типа по сравнению с распространением невропатии в популяции в целом. Всем больным 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 заместительной ферментной терапии (ЗФТ).

Мужчины, принимающие препарат Завеска, должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения. В доклинических исследованиях установлено, что миглустат может обратимо влиять на сперматогенез и морфологию сперматозоидов, а также снижать фертильность. В связи с этим, до получения новых данных, мужчины должны продолжать использовать надежные методы контрацепции в течение 3 месяцев после отмены препарата.

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 следует оценивать каждые 6 месяцев, необходимость продолжения терапии требуется 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.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводились. Учитывая возможность развития головокружения на фоне лечения препаратом Завеска, следует проявлять особую осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

При нарушениях функции почек

Следует соблюдать *осторожность* при назначении препарата Завеска пациентам с почечной недостаточностью, в связи с недостаточным клиническим опытом. По мере нарастания почечной недостаточности клиренс миглустата пропорционально снижается. Лечение пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин/1.73 $м^2$) препаратом Завеска не рекомендуется.

При нарушениях функции печени

Следует соблюдать *осторожность* при назначении препарата Завеска пациентам с печеночной недостаточностью, в связи с недостаточным клиническим опытом.

Применение в пожилом возрасте

Противопоказание: возраст пациентов с болезнью Гоше до 18 лет и старше 70 лет (недостаточно клинического опыта).

Применение в детском возрасте

Противопоказание: возраст пациентов с болезнью Гоше до 18 лет и старше 70 лет (недостаточно клинического опыта); возраст пациентов с болезнью Ниманна-Пика младше 4 лет (недостаточно клинического опыта).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности:

5 лет.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Zaveska