

核准日期: 2016 年 11 月 23 日

修改日期: 2019 年 04 月 11 日

2020 年 06 月 19 日

2021 年 01 月 22 日

2021 年 12 月 27 日

2022 年 07 月 05 日

## 麦格司他胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称: 麦格司他胶囊

商品名称: 泽维可® (Zavesca®)

英文名称: Miglustat Capsules

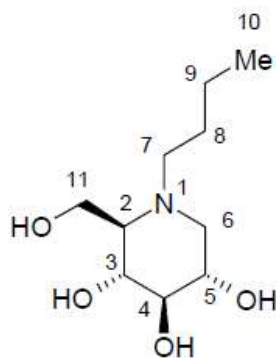
汉语拼音: Maigesita Jiaonang

### 【成份】

本品主要成分为麦格司他。

化学名称: (2R,3R,4R,5S)-1-丁基-2-羟甲基-3,4,5-哌啶三醇

化学结构式:



分子式:  $C_{10}H_{21}NO_4$

分子量: 219.28

**【性状】**

本品内容物为白色或类白色粉末。

**【适应症】**

本品用于成人及儿童 C 型尼曼匹克病患者的进行性神经症状的治疗。

**【规格】**

0.1g。

**【用法用量】**

本品应在具有 C 型尼曼匹克病治疗经验的医师指导下用药。

**给药方法**

本品可与食物同服或单独服用。

**剂量**

成人及青少年患者（12 岁以上）：每次 0.2g、每日三次。

12 岁以下儿童患者：根据体表面积调整剂量，剂量调整如下表所述：

体表面积(m <sup>2</sup> )	推荐剂量
>1.25	每次0.2g、每日三次
>0.88- 1.25	每次0.2g、每日两次
>0.73- 0.88	每次0.1g、每日三次
>0.47- 0.73	每次0.1g、每日两次
≤0.47	每次0.1g、每日一次

出现腹泻的患者必须暂时性地降低剂量。

使用本品进行治疗的患者应定期评估其治疗的益处（见【注意事项】）。

对于年龄小于 4 岁的 C 型尼曼匹克病患者本品的使用经验有限。

**老年人**

尚无 70 岁以上患者使用本品的经验。

**肾功能损伤患者**

本品清除率与肾功能密切相关，重度肾功能损害患者中本品的暴露量显著升高。

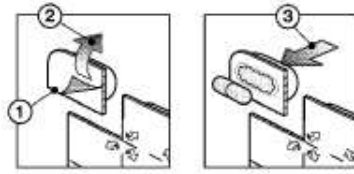
校正肌酐清除率为 50-70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 的患者，最大给药剂量应从每次 0.2g、每日两次开始（12 岁以下患者应根据体表面积调整起始剂量）；校正肌酐清除率为 30-50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 的患者，最大给药剂量应从每次 0.1g、每日两次开始（对于 12 岁以下的

患者应根据体表面积调整起始剂量); 严重肾功能损伤(校正肌酐清除率 $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ )的患者, 不推荐使用本品。

### 肝功能损伤患者

在肝功能损害患者中获得的临床经验不足以提供给药建议。

### 取出胶囊的方法



- 1.在齿孔处分开
- 2.按箭头方向剥离包装纸
- 3.从透明泡罩中推出胶囊

### 【不良反应】

#### 安全性特征总结

本品在国外临床研究中报告的最常见不良反应是腹泻、肠胃胀气、腹痛、体重减轻和震颤(见【注意事项】)。

在 11 项不同适应症的临床试验中, 共有 247 名受试者使用本品进行治疗, 剂量为每次 50 - 200mg、每日三次, 平均治疗周期为 2.1 年。其中 132 名 1 型戈谢病患者, 40 名 C 型尼曼匹克病患者。报告的药物不良反应通常为轻度至中度, 各适应症和各剂量组的发生频率类似。

#### 不良反应列表

来自国外临床试验和自发报告的发生率 $> 1\%$ 的不良反应, 按系统器官分类和发生频率列在下表中(十分常见:  $\geq 1/10$ , 常见:  $\geq 1/100$  至 $< 1/10$ , 偶见:  $\geq 1/1000$  至 $< 1/100$ , 罕见:  $\geq 1/10000$  至 $< 1/1000$ ; 十分罕见:  $< 1/10000$ )。在同一发生频率的组别中, 不良反应按严重程度降序排列。

#### 血液及淋巴系统障碍

常见 血小板减少

#### 代谢及营养障碍

十分常见 体重减轻, 食欲下降

#### 精神障碍

常见 抑郁, 失眠, 性欲下降

#### 神经系统障碍

十分常见 震颤  
常见 周围神经病，共济失调，健忘，感觉异常，感觉迟钝，头痛，  
头晕

#### 胃肠功能紊乱

十分常见 腹泻，肠胃胀气，腹痛  
常见 恶心，呕吐，腹胀/腹部不适，便秘，消化不良

#### 肌肉骨骼及结缔组织障碍

常见 痉挛，肌无力

#### 全身性症状及给药部位反应

常见 疲劳，无力，畏寒，不适

#### 检查

常见 神经传导检查异常

### 不良反应的描述

55%的受试者报告了体重减轻，用药6至12个月之间的发生率最为明显。

本品进行的多个适应症的研究中某些被报告为药物不良反应的事件，如神经症状/体征及血小板减少等，也可能是疾病本身所致。

#### 【禁忌】

对麦格司他和本品所含任一辅料过敏者禁用。

#### 【注意事项】

#### 震颤

有报告显示使用本品的临床试验中，分别有37%的1型戈谢病患者和58%的C型尼曼匹克病患者出现震颤。1型戈谢病患者的震颤表现为手部夸张的生理性震颤。震颤通常于治疗的第一个月出现，许多病例在继续治疗1-3个月后震颤消失。降低剂量可能于几日内改善震颤，但有时可能需要终止治疗。

#### 胃肠道功能紊乱

80%以上的患者在治疗开始时或治疗期间出现胃肠道事件，主要为腹泻（见【不良反应】）。机制很可能为肠道内双糖酶，如肠道内的蔗糖酶-异麦芽糖酶受到抑制，导致膳食中双糖的吸收减少。在临床实践中发现，麦格司他诱导的胃肠道事件可通过个体化的饮食调整（如减少蔗糖、乳糖以及其他碳水化合物的摄入）、在两餐之间服用本品，和/或合用抗腹泻药物如洛哌丁胺缓解。某些患者有必要暂时性降低剂量。出现慢性腹泻或其它持续性胃肠道事件，且在使用上述方法后情况不能缓解的患者，应按照临床实践要求进行检查。尚未在有明显胃肠道疾病史，包括炎性肠病的患者中对本品进行过评估。

### **对精子生成的影响**

男性患者服用本品期间以及停药后3个月内应采取可靠的避孕措施。在大鼠中进行的研究显示麦格司他对精子生成、精子参数产生不利影响，并会降低生育力（见【孕妇及哺乳期妇女用药】及【药理毒理】）。

### **肾功能损害和肝功能损害**

因用药经验有限，肾功能或肝功能损伤的患者应慎用本品。

### **血小板计数减少**

在一些接受本品治疗的C型尼曼匹克病患者中观察到轻度血小板计数减少，但不伴出血。在入组临床试验的患者中，40%-50%患者的基线血小板计数低于正常值下限。建议对这些患者进行血小板计数监测。

### **C型尼曼匹克病**

应定期，如每6个月对C型尼曼匹克病患者使用本品治疗神经症状的获益进行评估；应在服用本品至少1年后重新评估是否继续使用本品治疗。

### **儿童患者的生长障碍**

有报道指出一些C型尼曼匹克病的儿童患者在使用本品治疗的早期出现生长发育减慢，起初表现为体重增加的减少同时伴有或在此之后出现身高增加的减少。对使用本品治疗的儿童及青少年患者应进行生长发育监测；必须分别评估治疗的获益/风险比后方可决定是否继续进行治疗。

### **对驾驶和操纵机器能力的影响**

本品可对驾驶和操纵机器能力产生轻微影响。报告显示头晕为本品常见的不良反应，故出现头晕的患者不应驾驶或操纵机器。

请置于儿童不易拿到处。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### **妊娠**

妊娠期妇女使用本品的数据尚不充分。动物试验显示出母体和胚胎-胎仔毒性，包括胚胎-胎仔存活率降低（见【药理毒理】）。

麦格司他可透过胎盘，所以不应在妊娠期间使用。

#### **避孕**

有生育能力的女性应采取避孕措施。男性患者服用本品期间以及停药后3个月内，应采取可靠的避孕措施。

#### **哺乳**

尚不明确麦格司他是否会分泌至乳汁中。哺乳期间不应服用本品。

## 生育力

在大鼠中进行的研究显示麦格司他会精子参数（如活力和形态）产生不利影响，因此降低生育力。（见【注意事项】【药理毒理】）。

## 【儿童用药】

4岁以下的C型尼曼匹克病患者使用本品的经验有限。

## 【老年用药】

尚无 70 岁以上患者使用本品的经验。

## 【药物相互作用】

麦格司他不抑制或诱导细胞色素 P450 酶的各种底物，因此，麦格司他不会与细胞色素 P450 酶的底物发生显著的相互作用。

临床试验中合用洛哌丁胺没有显示出对麦格司他药代动力学的显著影响。

## 【药物过量】

由于药物过量所引起的急性症状尚未明确。临床试验中曾对HIV阳性患者给予本品剂量高达每天3000mg、时间长达6个月。观察到的不良事件包括粒细胞减少、头晕及感觉异常。在另一组接受每天800mg或更高剂量的患者中可见白细胞减少及中性粒细胞减少。

如发生药物过量，推荐进行一般的医疗护理。

## 【临床试验】

C 型尼曼匹克病是一种非常罕见的、进行性的并且最终致死的神经退行性疾病，以细胞内脂质运输障碍为特征。神经症状被认为是继发于鞘糖脂类在神经元细胞和神经胶质细胞中的异常蓄积。

支持本品治疗 C 型尼曼匹克病的安全性和有效性数据来源于在国外完成的一项前瞻性的开放临床试验以及一项回顾性研究。

## 临床试验（OGT 918-007）

本试验入选了 29 名成人及青少年 C 型尼曼匹克病患者，在 12 个月的对照试验期（本品治疗组：n=20；无治疗组：n=9）后又进行了延长治疗，总平均治疗周期为 3.9 年，最长达 5.6 年。此外，在非对照的亚试验中入选了 12 名儿童患者，总平均治疗周期为 3.1 年，最长达 4.4 年。41 名参加试验的患者中有 14 名患者使用麦格司他治疗超过 3 年。成人患者中麦格司他剂量为每次 200mg、每日三次，儿童患者的剂量根据体表面积进行了相应调整。

主要终点评估了水平扫视眼动（HSEM）速度相对基线值的改变，表述为 HSEM- $\alpha$ 。麦格司他组患者出现一些改善（HSEM- $\alpha$ 较基线值降低），无治疗组则出现恶化。麦格司他组儿童患者与基线值相比亦出现改善。

表 1: OGT 918-007 研究中 12 个月时相比基线值 HSEM- $\alpha$ 的变化

参数		校正后相比基线值改变的均值 (95% CI) 成人/青少年患者		治疗差异评估 (95% CI)	相比基线值改变的 均值 (95% CI) 儿童患者
		无治疗组 (n=8)	麦格司他组 (n=18)		
<b>HSEM-<math>\alpha</math></b> (考虑了基线值、年龄及治疗的 ANCOVA)	终值 <sup>a</sup>	-0.050 (-0.608, 0.509)	-0.376 (-0.746, -0.005)	-0.326 (-1.000, 0.348) p = 0.327	-0.465 (-0.752, -0.178)
<b>HSEM-<math>\alpha</math></b> (考虑了基线值、中心及治疗的 ANCOVA)	终值 <sup>a</sup>	0.055 (-0.443, 0.553)	-0.463 (-0.796, -0.129)	-0.518 (-1.125, 0.089) p = 0.091	

<sup>a</sup>终值为第 12 个月时的最终测定值。相比基线值, 如增加则表示恶化。CI= 置信区间; HSEM = 水平扫视眼动。

通过使用评定量表评价患者对水及不同粘度食物的吞咽功能。相比无治疗组, 麦格司他组患者的吞咽功能能够更好地维持 (12 个月后任何恶化的相对风险: 0.4 [95% CI 0.13, 1.22, p = 0.17])。总的来说, 约 80% 的成人/青少年患者及儿童患者经过本品治疗 24 个月其吞咽功能至少能够保持稳定。

使用豪泽尔标准运动指数 (SAI) 对运动障碍进行评价。对成人/青少年患者进行的为期 12 个月的对照试验中, 相比无治疗组, 麦格司他组患者的行动能力能被更好地维持 (SAI 均值相比基线值恶化更低) (麦格司他组: 0.087 [95% CI -0.287, 0.461], 无治疗组: 0.802 [95% CI 0.220, 1.385], 治疗效果 (考虑了基线值、中心及治疗的 ANCOVA): -0.715 [95% CI -1.438, 0.007, p = 0.052])。使用本品治疗两年后, 三分之二的成人/青少年患者及儿童患者至少能够保持其行动能力的稳定。

通过测定成人/青少年患者的 Folstein 简易精神状态检查 (MMSE) 计分较基线值的改变来评估认知能力。结果显示在为期 12 个月的对照试验中麦格司他组结果更有利 (麦格司他组: 1.219 [95% CI -0.060, 2.498], 无治疗组: -0.352 [95% CI -2.213, 1.510], 治疗效果 (考虑了基线值、中心及治疗的 ANCOVA): -1.571 [95% CI -0.692, 3.834, p = 0.165])。

本品在治疗 C 型尼曼匹克病儿童患者中获取的数据与成人和青少年患者对照试验的结果完全吻合。

### 回顾性研究 (Stage I Survey)

一项回顾性研究提供了支持本品有效性的额外数据。此研究分析了 66 名 C 型尼曼匹克病患者病例, 这些患者使用本品治疗的平均时间为 1.5 年, 且治疗前经过了平均 3.1 年的观察期。该数据集纳入了儿童、青少年及成人患者, 年龄范围为 1 至 43 岁。通过对吞咽、行动、控制 (辨距障碍/张力障碍)、语言/发音等功能, 和一项已发表的 C 型尼曼匹克病残

量表来评价疾病进展。与治疗前相比，在所有功能及总计残疾方面，使用本品治疗后的年度进展速率均发生具有临床相关的降低。

应定期，如每 6 个月对 C 型尼曼匹克病患者使用本品治疗神经症状的获益进行评估；应在服用本品至少 1 年后重新评估是否继续使用本品治疗（见【注意事项】）。

## 【药理毒理】

### 药理作用

麦格司他是一种葡萄糖神经酰胺合成酶的抑制剂，该酶是大多数鞘糖脂类合成的一系列反应的起始酶。C 型尼曼匹克病是一种以细胞内脂质运输受损为特征的神经退行性疾病。神经症状被认为是继发于鞘糖脂类在神经元细胞和神经胶质细胞内的异常蓄积。C 型尼曼匹克病小鼠模型经口重复给予麦格司他，发现神经症状（意向性震颤及运动失调）发生延迟，生存期延长，小脑细胞结构得以维持，大脑中神经节苷脂的蓄积被抑制。

### 毒理研究

#### 重复给药毒性

大鼠连续 4 周经口给予麦格司他 180、840、4200mg/kg/天，给药剂量 $\geq$ 180mg/kg/天（以体表面积计，为人治疗剂量下暴露量的 6 倍）可见脑白质的空泡样病变。空泡样有时候可能是由于组织处理过程的人为因素而导致的。

大鼠连续 52 周经口给予麦格司他 180、420、840、1680mg/kg/天，给药剂量 $\geq$ 180mg/kg/天（以 AUC 计，为人治疗剂量下系统暴露量的 4 倍）可见白内障。

犬连续 2 周经口给予麦格司他 85、165、495、825mg/kg/天，给药剂量 $\geq$ 495mg/kg/天（以体表面积计，为人治疗剂量下系统暴露量的 50 倍）可见共济失调，瞳孔反射、眼睑反射及髌骨反射减弱或消失。

犬连续 4 周经口给予麦格司他 35、70、105、140mg/kg/天，105 mg/kg/天组（以体表面积计，为人治疗剂量下系统暴露量的 10 倍）可见震颤以及角膜反射消失。

猴连续 52 周经口给予麦格司他 750、2000mg/kg/天，给药剂量 $>$ 750 mg/kg/天（以 AUC 计，为人治疗剂量下系统暴露量的 4 倍）可见中枢神经系统（脑、脊髓）的血管钙化、脑白质钙化及坏死等组织病理学变化，但未见临床症状。

犬连续 2 周经口给予麦格司他 85、165、495、825mg/kg/天，给药剂量 $\geq$ 85mg/kg/天（以体表面积计，为人治疗剂量下系统暴露量的 9 倍）可见胃肠道坏死、炎症及出血。大鼠连续 26 周经口给予麦格司他 300、600、1200mg/kg/天，1200 mg/kg/天组（以 AUC 计，为人治疗剂量下系统暴露量的 7 倍）可见类似胃肠道毒性症状。猴连续 52 周经口给予麦格司他 750、2000mg/kg/天，给药剂量 $\geq$ 750 mg/kg/天（以 AUC 计，为人治疗剂量下系统暴露量的 6 倍）可见类似胃肠道毒性症状。



### 遗传毒性

麦格司他 Ames 试验、人淋巴细胞染色体畸变、哺乳动物细胞（中国仓鼠卵巢）基因突变及小鼠微核试验结果均为阴性。

### 生殖毒性

**生育力和早期胚胎发育毒性试验：**雌性大鼠从交配前 14 天至妊娠第 17 天经口给予麦格司他 20、60、180mg/kg/天，剂量达 180mg/kg/天未见对交配行为及生育力的影响，60mg/kg/天（以体表面积计，为人治疗剂量的 $\geq 2$  倍）剂量下可见着床后丢失增加，胚胎-胎仔存活率降低。

雄性大鼠从交配前 14 天至交配结束经口给予麦格司他 20、60、180mg/kg/天，所有剂量水平（以体表面积计，最低剂量水平为人治疗剂量的 0.65 倍）均可见对精子参数的影响（浓度、活力和形态），导致生育力降低，停药后 6 周可见该影响为可逆性。大鼠重复给药毒性试验中可见生精小管变性和萎缩。

**胚胎-胎仔发育毒性试验：**雌性大鼠从交配前 14 天至妊娠 17 天（器官发生期）经口给予麦格司他 20、60、180mg/kg/天， $\geq 60$ mg/kg/天（以体表面积计，为人治疗剂量的 $\geq 2$  倍）剂量下可见着床后丢失增加，胚胎-胎仔存活率降低、胎仔及幼仔体重降低。妊娠大鼠从妊娠第 6 天至哺乳期（产后第 20 天）经口给予麦格司他 20、60、180 mg/kg/天， $\geq 60$  mg/kg/天（以体表面积计，为人治疗剂量的 $\geq 2$  倍）剂量下观察到分娩时间延迟并延长，伴活产数减少。

妊娠兔在妊娠期第 6~18 天（器官发生期）经口给予麦格司他 15、30、45mg/kg/天。可见母体毒性，包括母体死亡（所有剂量），摄食量减少（30 和 45 mg/kg/天）和体重增量减少（15 和 30 mg/kg/天，以体表面积计，15mg/kg 天为人治疗剂量的 0.97 倍）。

**围产期发育试验：**妊娠大鼠从妊娠第 6 天到哺乳期（产后第 20 天），经口给予麦格司他 20、60、180mg/kg/天， $\geq 60$  mg/kg/天（以体表面积计，为人治疗剂量的 $\geq 2$  倍）剂量下可见母体活产数降低以及子代体重增量降低。剂量高达 180 mg/kg/天（以体表面积计，为人治疗剂量的 6 倍）对子代的行为和学习评估、性成熟及生殖能力均未见影响。

在雌性大鼠为期 1 年的试验中，可观察到乳汁分泌的变化。其作用机制尚不明确。

### 致癌性

CD-1 小鼠连续 104 周经口给予麦格司他 210、420、500 mg/kg/天（以体表面积计，分别相当于人推荐剂量的 3、6 与 7 倍）。各剂量组雄性小鼠和中、高剂量组雌性小鼠可见大肠粘液腺癌。CD-1 小鼠中罕见腺癌发生，这种癌变可在雌雄小鼠出现大肠炎症与增生性病变时发生。

SD 大鼠连续 100 周经口给予麦格司他 30、60、180 mg/kg/天（以体表面积计，分别为人推荐剂量的 1、2 与 5 倍），可见睾丸间质细胞癌发生率增加。

**【药代动力学】据国外文献报道:**

麦格司他的药代动力学参数是在健康受试者、1型戈谢氏病患者、法布雷病、HIV感染的患者，以及患有C型尼曼匹克病或3型戈谢氏病的成人、青少年及儿童患者中进行评估的。与健康受试者相比，麦格司他在成人1型戈谢病患者中与C型尼曼匹克病患者中的药代动力学相似。

**吸收**

麦格司他的动力学显示出具有剂量线性及时间非依赖性。

在健康受试者中，麦格司他被快速地吸收。给药后约2小时达到最大血浆浓度。其绝对生物利用度尚未确立。与食物同服会降低其吸收率（ $C_{max}$ 降低36%， $t_{max}$ 延迟2小时），但对麦格司他的吸收程度并无统计学意义的显著影响（AUC降低14%）。

**分布**

麦格司他的表观分布容积为83L。麦格司他不与血浆蛋白结合。

**代谢**

健康志愿者服用单剂量100mg  $^{14}C$ 标记的麦格司他后，分别有83%和12%的放射活性在尿液和粪便中回收。在尿液及粪便中可检测出部分代谢产物。尿液中最多的代谢产物为葡萄糖醛酸麦格司他，占剂量的5%。血浆中放射活性的终末半衰期为150小时，提示可能存在一种或多种具有超长半衰期的代谢产物。这些超长半衰期的代谢产物尚未被鉴定，但可能发生累积并达到超过稳态时麦格司他代谢产物的浓度。

**排泄**

麦格司他主要经肾脏排泄，以原型药形式排出的药物占给药剂量的70% - 80%。口服给药后的表观消除率(CL/F)为 $230 \pm 39$ ml/分。平均半衰期为6 - 7小时。

**特殊人群的药代动力学**

所有已知数据表明，麦格司他的药代动力学参数与人口统计变量（年龄、体重指数BMI、性别或种族）之间不存在显著关系或变化趋势。

**儿童（15岁及以下）**

药代动力学数据来自于年龄为3 - 15岁的3型戈谢病的儿童患者以及年龄为5-16岁的C型尼曼匹克病患者。每次200mg、每日三次的剂量按照体表面积进行调整后给予儿童患者，其 $C_{max}$ 及 $AUC_t$ 的值约为服用每次100mg、每日三次剂量的1型戈谢病患者的2倍，这与麦格司他的药代动力学特性呈剂量线性相一致。稳态时，麦格司他在6名3型戈谢氏病患者中的脑脊液浓度为其血浆浓度的31.4% -67.2%。

**老年人（70岁及以上）**

尚未获得老年患者（> 70岁）的药代动力学数据。

**肾功能损伤**

药代动力学数据表明，肾功能损害受试者中本品的全身暴露量升高。

来自肾功能损伤和法布雷病患者的有限数据显示，伴随肾功能下降，CL/F减少。虽然轻度及中度肾功能损伤患者的数量非常少，但数据显示肾功能轻度及中度损伤患者的CL/F分别降低约40%及60%（见【用法用量】）。目前仅有两名严重肾功能损伤患者的数据，其肌酐清除率范围是18 - 29 ml/min，但不能外推低于此范围。这些数据提示严重肾功能损伤患者的CL/F至少降低70%。

### **肝功能损伤**

未在肝功能损害受试者中进行评估本品药代动力学的研究，因为本品不在人体肝脏中进行代谢。

### **【贮藏】**

密闭，不超过 30°C保存。

### **【包装】**

铝塑包装，84 粒/盒。

### **【有效期】**

60 个月。

### **【执行标准】**

进口药品注册标准 JX20130040。

### **【批准文号】**

国药准字 HJ20160635

### **【药品上市许可持有人】**

名称: Janssen-Cilag International NV

注册地址: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

### **【生产企业】**

生产厂名称: Almac Pharma Services Limited

生产厂地址: Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Co. Armagh BT63 5UA, United Kingdom

### **【境内联系机构】**

名称: 爱可泰隆医药贸易（上海）有限公司

地址: 中国（上海）自由贸易试验区基隆路6号5层517室

邮政编码: 200131

联系方式: 400-860-0673

**\*\*\*END OF DOCUMENT\*\*\***