

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Miglustat Accord 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 100 mg miglustaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

Kovat liivatekapselit (väri valkoinen, läpikuultamaton), koko 4, täytetty valkoisilla tai luonnonvalkoisilla rakeilla.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Miglustat Accord on suun kautta annettava lääke, joka on tarkoitettu aikuisten lievän ja keskivaikean tyypin 1 Gaucher'n taudin hoitoon. Miglustat Accord -valmistetta voidaan antaa vain potilaille, joille entsyymikorvaushoito ei sovi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Miglustat Accord -valmistetta käytetään etenevien neurologisten ilmentymien hoitoon aikuisille ja lapsille, jotka sairastavat Niemann-Pickin tyypin C tautia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon tulee tapahtua Gaucher'n tai Niemann-Pickin tyypin C taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Annostus hoidettaessa tyypin 1 Gaucher'n tautia

Aikuiset

Suosittelun aloitusannos tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastaville aikuispotilaille on yksi 100 milligramman kapseli kolme kertaa vuorokaudessa.

Joidenkin potilaiden annosta voi olla syytä väliaikaisesti pienentää ripulin vuoksi 100 milligrammaan kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Miglustat Accord -valmisteen tehoa 0-17-vuoden ikäisten, tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavien lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Annostus hoidettaessa Niemann-Pickin tyypin C tautia

Aikuiset

Suositteltu annos hoidettaessa aikuisikäisiä potilaita, jotka sairastavat Niemann-Pickin tyyppin C tautia on 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Niemann-Pickin tyyppin C tautia sairastavien nuorten (vähintään 12-vuotiaiden) potilaiden suositusannos on 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Hoidettaessa alle 12 vuoden ikäisiä potilaita on annos sovittava potilaan pinta-alan mukaisesti, kuten seuraavasta taulukosta ilmenee:

Pinta-ala (m ²)	Suositteltu annos
> 1.25	200 mg kolme kertaa vuorokaudessa
> 0.88 - 1.25	200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
> 0.73 - 0.88	100 mg kolme kertaa vuorokaudessa
> 0.47 - 0.73	100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
≤ 0.47	100 mg kerran vuorokaudessa

Joidenkin potilaiden annosta voi olla syytä pienentää väliaikaisesti ripulin vuoksi.

Potilaan Miglustat Accord -hoidosta saama hyöty on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Kokemusta Miglustat Accordin käytöstä hoidettaessa alle 4-vuotiaita Niemann-Pickin tyyppin C tautia sairastavia potilaita on vain vähän.

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

Miglustat Accord -valmisteen käytöstä yli 70-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole kokemusta.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden systeeminen altistuminen miglustaatile on lisääntynyt. Potilaille, joiden sovittu kreatiniinipuhdistuma on 50-70 ml/min/1,73 m², hoito on aloitettava annostuksella 100 milligrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa, kun hoidetaan tyyppin 1 Gaucher'n tautia ja annoksella 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (sovitettu pinta-alan mukaan alle 12-vuotiaille potilaille), kun hoidetaan Niemann-Pickin tyyppin C tautia.

Kun sovittu kreatiniinipuhdistuma on 30-50 ml/min/1,73 m², hoito on aloitettava annostuksella yksi 100 milligramman kapseli vuorokaudessa, kun hoidetaan tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavia potilaita ja annoksella 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (sovitettu pinta-alan mukaan alle 12-vuotiaille potilaille), kun hoidetaan Niemann-Pickin tyyppin C tautia. Miglustat Accord -valmistetta ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Miglustat Accord -valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Antotapa

Miglustat Accord voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vapina

Kliinisissä tutkimuksissa noin 37 prosenttia tyyppin 1 Gaucher'n tautia ja 58 prosenttia Niemann-Pickin tyyppin C sairastavista potilaista on ilmoittanut vapinaa hoidon aikana. Tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavat potilaat kuvasivat vapinaa korostuneeksi käsien fysiologiseksi vapinaksi. Vapina alkoi tavallisesti ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja hoidon jatkuessa hävisi usein 1-3 kuukauden kuluessa. Annostuksen pienentämisen jälkeen vapina vähenee tavallisesti muutaman päivän kuluessa, mutta joissain tapauksissa hoito on keskeytettävä.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Ruoansulatuskanavan häirtapahtumia, lähinnä ripulia, on havaittu yli 80 prosentilla potilaista joko hoidon alussa tai jaksoittaisesti hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Mekanismina on ilmeisesti suoliston disakkaridaasien, kuten sakkaroosi-isomaltasin esto ruoansulatuskanavassa, mikä vähentää ravinnon disakkaridien imeytymistä. Miglustaatin aiheuttamien ruoansulatuskanavan häirtapahtumien on kliinisissä tilanteissa todettu reagoivan yksilölliseen ruokavalion muutokseen (esim. sakkaroosin, laktoosin ja muiden hiilihydraattien vähentämiseen), miglustaatin ottamiseen aterioiden välillä ja/tai ripulilääkevalmisteisiin, kuten loperamidiin. Joillakin potilailla annoksen väliaikainen pienentäminen voi olla tarpeen. Jos potilaalla on krooninen ripuli tai muu jatkuva ruoansulatuskanavan häirtapahtuma, joka ei reagoi näihin toimenpiteisiin, hänet on tutkittava kliinisen käytännön mukaan. Miglustaatin käyttöä potilailla, joilla on aiemmin ollut merkittävä ruoansulatuskanavan sairaus, kuten tulehduksellinen suolistosairaus, ei ole tutkittu.

Vaikutukset spermatogeneesiin

Miespotilaiden on Miglustat Accord-hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen käytettävä luotettava ehkäisymenetelmä. Miglustat Accord-hoito pitää lopettaa ja luotettava ehkäisy pitää käyttää seuraavien 3 kuukauden ajan ennen raskauden yrittämistä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Rotilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että miglustaatti vaikuttaa haitallisesti spermatogeneesiin ja sperman ominaisuuksiin ja heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Eritisyryhmät

Vähäisen kokemuksen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun Miglustat Accordia annetaan munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Munuaisten toiminnan ja miglustaatin puhdistuman välillä on läheinen yhteys, ja miglustaatile altistuminen lisääntyy selvästi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Tällä hetkellä Miglustat Accordin käytöstä näiden potilaiden hoidossa ei ole riittävästi kliinistä kokemusta, eikä annostussuosituksia voida siksi antaa. Miglustat Accordia ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Tyyppin 1 Gaucher'n tauti

Miglustat Accordin ja entsyymikorvaushoidon välillä ei ole tehty suoraa vertailua aiemmin hoitamattomilla, tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavilla potilailla, eikä Miglustat Accordin paremmasta tehosta tai turvallisuudesta entsyymikorvaushoitoon verrattuna ole näyttöä. Entsyymikorvaushoito on tavanomainen hoito tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastaville potilaille (ks. kohta 5.1). Miglustat Accordin tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu nimenomaan vaikeaa Gaucher'n tautia sairastavilla potilailla.

B12-vitamiiniarvojen säännöllistä seurantaa suositellaan, koska tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavilla potilailla esiintyy usein B12-vitamiinin puutosta.

Perifeeristä neuropatiaa on raportoitu esiintyneen joillakin miglustaattihoitoa saaneilla potilailla, joilla saattoi olla muita samanaikaisia häiriöitä, kuten B12-vitamiinin puutos tai monoklonaalinen gammopatia. Perifeerisen neuropatian ilmaantuminen näyttää olevan tavallisempaa tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastaville potilaille kuin väestössä yleensä. Kaikille potilaille tulisi tehdä neurologinen tutkimus hoitoa aloitettaessa sekä neurologisia seurantatutkimuksia.

Tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavien potilaiden verihäntämäärien seuranta suositetaan. On näet havaittu lievää verihäntämäärän vähenemistä ilman että verenvuotoja olisi ilmaantunut tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavilla potilailla, jotka siirtyivät entsyymikorvaushoidosta Miglustat Accordin käyttöön.

Niemann-Pickin tyyppin C tauti

Niemann-Pickin tyyppin C tautia sairastavien potilaiden Miglustat Accord -hoidosta saama neurologisten ilmentymien vähenemisen hyöty on arvioitava säännöllisesti, esim. 6 kuukauden välein. Hoidon jatkuminen on arvioitava viimeistään vuoden Miglustat Accord -hoidon jälkeen.

Joillakin Niemann-Pickin tyyppin C tautia sairastavilla, Miglustat Accord -valmisteella hoidetuilla potilailla todettiin verihäntämäärän lievä väheneminen, johon ei liittynyt verenvuotoja. Kliiniseen lääketutkimukseen osallistuneista potilaista 40 – 50 %:lla havaittiin viitealueen alareunan alittavia verihäntämääriä. Näille potilaille suositetaan verihäntämäärän seuranta.

Pediatriset potilaat

Joidenkin Niemann-Pickin tyyppin C tautia sairastavien lapsipotilaiden pituuskasvun on raportoitu hidastuneen miglustaattihoidon alussa: aluksi todettuun painonlisäyksen vähenemiseen saattoi liittyä pituuskasvun hidastumista, tai painonnousun väheneminen saattoi olla seurausta pituuskasvun hidastumisesta. Miglustat Accord -hoidon aikana on lasten ja nuorten potilaiden pituuskasvua seurattava, ja hyödyn ja haitan välinen tasapaino on arvioitava yksilöllisesti harkittaessa hoidon jatkamista.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että miglustaatin ja imigluseraasi-entsyymikorvaushoidon samanaikainen käyttö tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastaville potilaille voi johtaa pienempään altistukseen miglustaatille (pienessä rinnakkaisryhmätutkimuksessa havaittiin, että C_{max} -arvo pieneni noin 22 % ja AUC-arvo pieneni 14 %). Tämä tutkimus osoittaa myös, että miglustaati ei vaikuta imigluseraasin farmakokinetikkaan tai vaikuttaa siihen vain vähän.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Miglustaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on osoitettu emoon sekä alkioon ja sikiöön kohdistuvaa toksisuutta, mukaan lukien vähentynyttä alkiodien ja sikiöiden elonjääntä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Miglustaati läpäisee istukan. Miglustaattia ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö miglustaati äidinmaitoon. Miglustat Accordia ei saa ottaa imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että miglustaati vaikuttaa epäedullisesti siittiöitä kuvaaviin muuttujiin (liikkuvuuteen ja morfologiaan), ja tämä heikentää fertiiliteettiä (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat saada lapsia, on huolehdittava raskauden ehkäisystä. Miespotilaiden on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää Miglustat Accord -hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan sen

lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Miglustat Accord -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Heitehuimausta on ilmoitettu yleisenä haittavaikutuksena. Potilaat, joilla heitehuimausta esiintyy, eivät saa ajaa autoa eivätkä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Miglustaatilla tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa raportoidut tavallisimmat haittatapahtumat olivat ripuli, ilmavaivat, vatsakipu, painon lasku ja vapina (ks. kohta 4.4). Tavallisin vakava haittatapahtuma, jota raportoitiin esiintyneen miglustaatilla hoidetuilla potilailla kliinisissä lääketutkimuksissa, oli perifeerinen neuropatia (ks. kohta 4.4).

Yhdessätoista kliinisessä tutkimuksessa, joissa käyttöaiheet vaihtelivat, hoidettiin 247 potilasta miglustaatilla annoksin 50-200 mg kolme kertaa vuorokaudessa, keskimäärin 2,1 vuoden ajan. Näistä potilaista 132:lla oli tyypin 1 Gaucher'n tauti ja 40:llä oli Niemann-Pickin tyypin C tauti. Haittatapahtumat olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja niiden ilmaantuvuus oli sama käyttöaiheesta ja annoksesta riippumatta.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa luetellaan kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa ilmoituksissa mainitut haittatapahtumat, joita ilmaantui > 1 %:lle potilaista. Haittatapahtumat on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaisessa järjestyksessä (hyvin yleiset: $\geq 1/10$, yleiset: $\geq 1/100$, $< 1/10$, melko harvinaiset: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$, harvinaiset: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$, hyvin harvinaiset: $< 1/10\,000$). Haittatapahtumat on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<u>Veri ja imukudos</u>	
Yleinen	Trombosytopenia
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	
Hyvin yleinen	Painonlasku, vähentynyt ruokahalu
<u>Psyykkiset häiriöt</u>	
Yleinen	Masennus, unettomuus, heikentynyt sukupuolinen halukkuus
<u>Hermosto</u>	
Hyvin yleinen	Vapina
Yleinen	Perifeerinen neuropatia, ataksia, amnesia, parestesia, hypestesia, päänsärky, heitehuimaus
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	
Hyvin yleinen	Ripuli, ilmavaivat, vatsakipu
Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, vatsan turvotus/vatsavaiva, ummetus, dyspepsia
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	
Yleinen	Lihaskrampit, lihasheikkous
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	
Yleinen	Uupumus, voimattomuus, horkka ja sairauden tunne
<u>Tutkimukset</u>	
Yleinen	Poikkeava hermojen välitysnopeustutkimuksen tulos

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Painonlaskua on raportoitu esiintyneen noin 55 prosentilla potilaista. Painonlaskun vallitsevuus todettiin suurimmaksi 6 ja 12 kuukauden välisenä ajanjaksona.

Miglustaattia on tutkittu myös sellaisissa käyttöaiheissa, joissa tietyt haittavaikutuksina raportoidut tapahtumat, esim. neurologiset ja neuropsykologiset oireet/löydökset, älyllisten toimintojen häiriöt sekä trombosytopenia, ovat voineet liittyä hoidettavaan tilaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen akuutteja oireita ei ole tunnistettu. Miglustaattia on annettu kliinisissä tutkimuksissa HIV-positiivisille potilaille enintään 3 000 milligramman vuorokausiannoksina enintään kuuden kuukauden ajan. Esiintyneitä haittatapahtumia olivat muun muassa granulositytopenia, huimaus ja parestesia. Leukopeniaa ja neutropeniaa on myös havaittu samankaltaisessa potilasryhmässä, kun vuorokausiannos oli vähintään 800 mg.

Hoito

Yliannostapauksissa suositellaan yleisluonteista lääkärinhoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX06

Tyypin 1 Gaucher'n tauti

Gaucher'n tauti on perinnöllinen aineenvaihdintahäiriö, jonka syynä on elimistön puutteellinen kyky hajottaa glukosyyliceramideja, mikä johtaa sen kertymiseen lysosomeihin ja laaja-alaisiin häiriöihin. Miglustaatti on glukosyyliceramidisyntaasin estäjä. Tämä entsyymi vastaa useimpien glykolipidien synteesin ensimmäisestä vaiheesta. *In vitro* miglustaatin glukosyyliceramidisyntaasin IC₅₀ estopitoisuus on 20-37 µM. Lisäksi on todettu kokeellisesti *in vitro*, että miglustaatilla on lysosomeista riippumatonta, glukosyyliceramidaasiin kohdistuvaa estovaikutusta. Tämä glukosyyliceramidaasisyntaasiin kohdistuva estovaikutus muodostaa perusteen Gaucher'n taudin substraattipelkistyshoidolle.

Miglustaatin pivotaalitutkimus tehtiin potilailla, jotka eivät voineet saada tai eivät halunneet entsyymikorvaushoitoa. Syinä tähän olivat muun muassa laskimoinfuusiokuormitus ja vaikeudet laskimoyhteyden avaamisessa. Tähän 12 kuukauden mittaiseen ei-vertailevaan tutkimukseen otettiin mukaan 28 lievää tai keskivaikeaa tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavaa henkilöä, joista 22 oli mukana tutkimukseen loppuun asti. Kun hoito oli jatkunut 12 kuukautta, maksan tilavuus oli pienentynyt

keskimäärin 12,1 % ja pernan tilavuus oli pienentynyt keskimäärin 19,0 %. Hemoglobiinipitoisuus kasvoi keskimäärin 0,26 g/dl, ja trombosyyttiarvo nousi keskimäärin $8,29 \times 10^9/l$. Tämän jälkeen 18 potilasta jatkoi miglustaatin käyttöä valinnaisessa jatkotutkimuksessa. Kliininen hyöty arvioitiin 13 potilaalla, kun hoito oli jatkunut 24 ja 36 kuukautta. Kun miglustaattihoito oli jatkunut yhtäjaksoisesti 3 vuotta, maksan tilavuus oli pienentynyt keskimäärin 17,5 % ja pernan tilavuus 29,6 %. Trombosyyttiarvo oli noussut keskimäärin $22,2 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinipitoisuus keskimäärin 0,95 g/dl.

Toisessa avoimessa vertailututkimuksessa 36 potilasta, jotka olivat saaneet vähintään kahden vuoden ajan entsyymikorvaushoitoa, jaettiin satunnaistetusti kolmeen hoitoryhmään: jatkamaan imigluseraasin käyttöä, saamaan miglustaatin ja imigluseraasin yhdistelmähoitoa tai siirtymään miglustaattihoitoon. Tutkimus alkoi 6 kuukauden kestoisella, satunnaistetulla vertailevalla jaksolla, jonka jälkeen kaikki potilaat saivat miglustaattivalmistetta monoterapiana 18 kuukauden kestoisessa jatko-osassa. Tutkimuksen ensimmäisessä 6 kuukauden jaksossa hoitoon siirtyneiden potilaiden maksan ja pernan tilavuus ja hemoglobiinipitoisuus pysyivät ennallaan. Joidenkin potilaiden trombosyyttiarvo pieneni ja kitotriosidaasin aktiivisuus lisääntyi, mikä viittaa siihen, että miglustaattimonoterapia ei hillinnyt kaikkien potilaiden tautia yhtä hyvin. 29 potilasta osallistui tutkimuksen jatko-osaan. Taudin aktiivisuus oli ennallaan 18:n (20 potilasta) ja 24:n (6 potilasta) kuukauden miglustaattihoiton jälkeen verrattuna tilanteeseen 6 kuukauden kohdalla. Yhdelläkään tyyppi 1 Gaucher'n tautia sairastavista potilaista ei esiintynyt taudin nopeaa etenemistä miglustaattimonoterapiaan siirtymisen jälkeen.

Edellä mainituissa kahdessa tutkimuksessa miglustaatin annostuksena käytettiin 300 milligramman kokonaisvuorokausiannosta, joka oli jaettu kolmeen antokertaan. Lisäksi tehtyyn monoterapiatutkimukseen osallistui 18 potilasta, joiden kokonaisvuorokausiannos oli 150 milligrammaa. Tulokset osoittavat tehon olleen heikompi verrattuna 300 milligramman vuorokausiannokseen.

Avoimessa, ei-vertailevassa, kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa oli 42 tyyppi 1 Gaucher'n tautia sairastavaa potilasta, joita oli hoidettu ainakin 3 vuotta entsyymikorvaushoidolla ja jotka olivat täyttäneet stabiilin taudin kriteerit ainakin kahden vuoden ajan. Potilaat siirtyivät miglustaattimonoterapialle, ja annoksena oli 100 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Maksan tilavuus (tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja) pysyi muuttumattomana hoidon alusta loppuun. Kuudelta potilaalta miglustaattihoito keskeytettiin ennenaikaisesti, koska tauti oli tutkimuksessa määritellyllä tavalla saattanut vaikeutua. Kolmesta potilasta keskeytti hoidon haittatapahtuman vuoksi. Tutkimuksen lähtövaiheen ja loppuajankohdan välillä havaittiin vähäinen hemoglobiiniarvon $[-0,95 \text{ g/dl (95 \% CI: } -1,38, -0,53)]$ ja verihiutalemäärään pieneminen $[-44,1 \times 10^9/l (95 \% CI: -57,6, -30,7)]$. Kaksikymmentäyksi potilasta käytti miglustaattia tutkimuksen koko 24 kuukauden ajan. Näistä potilaista 18 potilaan maksan ja pernan tilavuus, hemoglobiinipitoisuus ja verihiutaleluku olivat hoitotavoitteille asetetuilla viitealueilla hoidon alussa ja 16 potilaan osalta kaikki nämä hoitotavoitteet säilyivät viitealueillaan koko 24 hoitokuukauden ajan.

Tyyppi 1 Gaucher'n tautia sairastavien potilaiden luustomuutoksia arvioitiin kolmessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa. Potilaita oli hoidettu miglustaattilla annoksin 100 mg kolme kertaa vuorokaudessa kahteen vuoteen asti ($n = 72$). Kontrollioimattoman datan yhteisanalysistä ilmeni, että 27:n (57 %) potilaan lannerangan mineraalitiheyttä kuvaava Z-arvo suureni vähintään arvolla 0,1 verrattuna lähtöarvoon, kun mittaus tehtiin pitkittäin tapahtuvalla luun mineraalitiheyden mittaamenetelmällä. Vastaavansuuruinen Z-arvon suureneminen todettiin 28:n (65 %) potilaan reisiluun kaulassa. Hoitajakson aikana ei ilmennyt yhtään luustokriisi-, avaskulaarinekroosi- eikä luunmurtumatapahtumaa.

Niemann-Pickin tyyppi C tauti

Niemann-Pickin tyyppi C tauti on hyvin harvinainen, vääjäämättömästi etenevä ja ennen pitkää kuolemaan johtava neurodegeneratiivinen sairaus, jota luonnehtii solunsisäisen rasvan kulkeutumisen

häiriintyminen. Taudin neurologisten ilmentymien arvellaan olevan seurausta glykosfingolipidien poikkeavasta kertymisestä neuroneihin ja gliasoluihin.

Tiedot, joihin Miglustat Accord -valmisteen teho ja turvallisuus perustuvat hoidettaessa Niemann-Pickin tyypin C tautia, ovat peräisin prospektiivisesta, avoimesta kliinisestä lääketutkimuksesta sekä retrospektiivisesta katsauksesta. Kliinisessä lääketutkimuksessa oli aluksi 12 kuukauden mittainen kontrolloitu hoitajakso, jonka jälkeen seurasi tutkimuksen jatko-osa, jonka kesto oli keskimäärin 3,9 vuotta, pisimmillään 5,6 vuotta. Tutkimuksessa oli mukana 29 aikuisikäistä ja nuorta potilasta. Lisäksi 12 pediatria potilasta otettiin mukaan kontrolloimattomaan osatutkimukseen, jonka keskimääräinen kesto oli 3,1 vuotta ja pisimmillään 4,4 vuotta. Näistä yhteensä 41 potilaasta kaikkiaan 14 potilasta sai Miglustat Accord -hoitoa yli 3 vuotta. Retrospektiiviseen katsaukseen osallistui 66 Miglustat Accord -valmisteella hoidettua potilasta, jotka eivät olleet mukana kliinisessä lääketutkimusohjelmassa; heidän keskimääräinen hoitoaikansa oli 1,5 vuotta. Molemmissa tutkimustiedoissa oli mukana pediatria potilaita, nuoria potilaita ja aikuispotilaita – ikä vaihteli 1 ja 43 vuoden välillä. Aikuispotilaiden tavallinen Miglustat Accord -annos oli 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa; lapsipotilaiden annosta säädettiin potilaan pinta-alan mukaan.

Kaiken kaikkiaan tutkimustulokset osoittavat, että hoito Miglustat Accord -valmisteella voi hidastaa Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavien potilaiden kliinisesti merkityksellisten neurologisten oireiden etenemistä.

Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavien potilaiden Miglustat Accord -hoidosta saama neurologisten ilmentymien vähenemisen hyöty on arvioitava säännöllisesti, esim. 6 kuukauden välein. Hoidon jatkuminen on arvioitava viimeistään vuoden Miglustat Accord -hoidon jälkeen (ks. kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Miglustaatin farmakokineettisiä parametreja arvioitiin terveissä henkilöissä, pienessä joukossa potilaita, jotka sairastavat tyypin 1 Gaucher'n tautia, Fabryn tautia, HIV-infektiota sekä aikuisissa, nuorissa ja lapsissa, joilla oli Niemann-Pickin tyypin C tauti tai tyypin 3 Gaucher'n tauti.

Miglustaatin kinetiikka näyttää olevan lineaarinen annoksen suhteen ja ajasta riippumaton. Miglustaatti imeytyy nopeasti terveissä henkilöissä. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin kahden tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty. Lääkkeen ottaminen aterian yhteydessä hidastaa imeytymisnopeutta (C_{max} -arvo laski 36 %, ja t_{max} viivästy 2 tuntia), mutta sillä ei ole tilastollisesti merkitsevää vaikutusta miglustaatin imeytymiseen (pitoisuuspinta-ala [AUC-arvo] pieneni 14 %).

Miglustaatin näennäinen jakautumistilavuus on 83 litraa. Miglustaatti ei sitoudu plasman proteiineihin. Miglustaatti eliminoiduu pääasiassa munuaisten kautta; 70-80 % annoksesta on otettavissa talteen muuttumattomana virtsasta. Näennäinen oraalinen puhdistuma (CL/F) on 230 ± 39 ml/min. Keskimääräinen puoliintumisaika on 6-7 tuntia.

Kun terveille vapaaehtoisille henkilöille annettiin 100 mg:n kerta-annos ^{14}C -miglustaattia, saatiin radioaktiivisuudesta talteen 83 % virtsan mukana ja 12 % ulosteiden mukana. Sekä virtsaan että ulosteisiin erittyy useita aineenvaihduntatuotteita. Yleisin aineenvaihduntatuote virtsassa oli miglustaattiglukuronidi, joka vastasi 5 % annoksesta. Plasman radioaktiivisuuden terminaalinen puoliintumisaika oli 150 tuntia, mikä viittaa siihen, että elimistöön jää ainakin yksi aineenvaihduntatuote, jonka puoliintumisaika on hyvin pitkä. Tätä pitkän puoliintumisaajan aineenvaihduntatuotetta ei ole tunnistettu, mutta aine saattaa kumuloitua ja saavuttaa pitoisuuksia, jotka ylittävät miglustaatin pitoisuuden vakaassa tilassa.

Miglustaatin farmakokineetiikka tyypin 1 Gaucher'n tautia ja Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavilla potilailla sairastavilla potilailla on samanlainen kuin terveillä henkilöillä.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tiedot kerättiin tyyppin 3 Gaucher'n tautia sairastavista lapsipotilaista, joiden ikä oli 3-15 vuotta ja Niemann-Pickin tyyppiä C sairastavista lapsipotilaista, joiden ikä oli 5 – 16 vuotta. Lapsille annettiin kolme kertaa vuorokaudessa 200 mg:n annos, jota säädettiin lapsen pinta-alan mukaan. Tämä annos tuotti C_{max} - ja AUC_T -arvot, jotka olivat suunnilleen kaksinkertaiset verrattuna niihin arvoihin, jotka saatiin tyyppin 1 Gaucher'n tautia sairastavista potilaista, joiden miglustaattiannos oli 100 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Tämä tulos on yhdenmukainen miglustaatin annoksen suhteen lineaarisen farmakokinetiikan kanssa. Vakaassa tilassa miglustaatin pitoisuus selkäydinnesteessä 6:lla tyyppin 3 Gaucher'n tautia sairastavalla potilaalla oli 31,4-67,2 % plasman pitoisuudesta.

Fabryn tautia ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista saadut vähäiset tiedot osoittavat, että CL/F pienenee munuaisten toiminnan heiketessä. Vaikka tutkimukseen osallistui vain erittäin vähän lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, tiedot viittaavat siihen, että CL/F vähenee lievässä munuaisten vajaatoiminnassa keskimäärin 40 % ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa 60 % (ks. kohta 4.2). Tietoja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on vain kahdesta potilaasta, joiden kreatiniinipuhdistuma on 18-29 ml/min, eikä näitä tietoja voida yleistää koskemaan tämän alueen alapuolella. Nämä tiedot viittaavat siihen, että CL/F vähenee vähintään 70 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Saatavilla olevien tietojen perusteella miglustaatin farmakokineettisillä parametreilla ja potilaiden demografisilla muuttujilla (ikä, painoindeksi, sukupuoli tai rotu) ei ole merkitsevää yhteyttä tai kehityssuuntaa.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole maksan vajaatoimintaa sairastavien eikä vanhusten (yli 70-vuotiaiden) osalta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pääasialliset kaikilla lajeilla esiintyneet vaikutukset olivat painonlasku ja ripuli sekä suuremmilla annoksilla ruoansulatuskanavan limakalvon vauriot (erosio ja haavaumat). Eläimillä on lisäksi havaittu seuraavia vaikutuksia annoksilla, jotka aiheuttavat kliinisen altistuksen suuruisen tai sitä kohtalaisesti suuremman altistuksen: kaikilla tutkituilla lajeilla imukudosten muutoksia, rotilla transaminaasien muutoksia, kilpirauhasen ja haiman vakuolisaatiota, kaihia, nefropatiaa ja sydänlihaksen muutoksia. Näiden löydösten katsottiin johtuvan tilan heikentymisestä.

Kun miglustaattia annettiin koiras- ja naaraspuolisille *Sprague-Dawley*-rotille letkulla suun kautta 2 vuoden ajan annoksen ollessa 30, 60 ja 180 mg/kg/vrk, koirasrotilla todettiin kiveksen välisolun (*Leydigin* solun) hyperplasian ja adenoomien esiintyvyyden lisääntyneen kaikilla annostasoilla. Systeeminen altistuminen pienintä annosta käytettäessä oli pienempi tai samansuuruisen kuin ihmisillä todettu altistus ($AUC_{0-\infty}$ -arvon perusteella) ihmisille suositeltua annosta käytettäessä. Korkeinta tasoa, jolla vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), ei määritetty eikä vaikutus ollut annoksesta riippuvainen. Lääkkeeseen liittyvää tuumorien ilmaantuvuuden suurenemista ei todettu koiras- tai naarasrotilla missään muissa elimissä. Mekanismeja tutkittaessa havaittiin rotille ominainen vaikutusmekanismi, jolla katsotaan olevan hyvin pieni merkitys ihmisille.

Kun miglustaattia annettiin koiras- ja naaraspuolisille *CD1*-hiirille letkulla suun kautta 2 vuoden ajan annoksen ollessa 210, 420 ja 840/500 mg/kg/vrk (annosta pienennettiin puolen vuoden kuluttua), sekä koirilla että naarailla todettiin suurentunut paksusuolen inflammatoristen ja hyperplastisten muutosten ilmaantuvuus. Painon mukaisen (mg/kg/vrk) annostuksen perusteella ja ulosteisiin erittymisessä havaittujen erojen oikaisemisen jälkeen annokset vastasivat 8-, 16- ja 33-/19-kertaisesti ihmiselle suositeltua suurinta annosta (200 mg kolme kertaa vuorokaudessa). Paksusuolen karsinoomaa esiintyi toisinaan kaikilla annoksilla, ja esiintyvyyden suureneminen oli suuria annoksia saaneessa ryhmässä

tilastollisesti merkitsevää. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei voida sulkea pois. Lääkkeeseen liittyvää tuumorien ilmaantuvuuden suurenemista ei todettu missään muussa elimessä.

Miglustaatti ei osoittanut minkäänlaista mutageenisuutta tai klastogeenisuutta tavanomaisissa genotoksisuustestisarjoissa.

Toistetuilla annoksilla rotilla tehdyt toksisuustutkimukset osoittivat kivesten siementiehyiden rappeutumista ja atrofiaa. Muissa tutkimuksissa todettiin muutoksia siittiöiden parametreissa (siittiöpitoisuus, liikkuvuus ja morfologia), jotka ovat yhdenmukaisia havaitun hedelmällisyyden heikkenemisen suhteen. Nämä vaikutukset esiintyivät potilaiden annostukseen nähden samankaltaisilla kehon pinta-alaan suhteutetuilla annoksilla, mutta ne olivat korjautuvia. Miglustaatti vähensi alkion/sikiön eloonjäämistän rotilla ja kaneilla. Lisäksi ilmoitettiin synnytyksen pitkittymistä, alkion kiinnittymisen jälkeisten kuolemien lisääntymistä sekä kaneilla myös verisuonten epämuodostumien lisääntymistä. Nämä vaikutukset voivat liittyä osittain emoon kohdistuvaan toksisuuteen.

Naarasrotilla todettiin yksivuotisessa tutkimuksessa maidonerityksen muutoksia. Tämän vaikutuksen mekanismeja ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rakeet kapselointiin
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
povidoni (K30)
magnesiumstearaatti.

Kapselin päällyste

Kapselin pohjaosa
liivate
titaanidioksidi (E171).

Kapselin kansiosa
liivate
titaanidioksidi (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PCTFE-alumiinifolioläpipainopakkaus 14 x 1 tai 84 x 1 kapselin koteloissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35272

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.12.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.04.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Miglustat Accord 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 kapsel innehåller 100 mg miglustat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Hårda gelatinkapslar (färg vit, ogenomskinlig), storlek 4, fyllda med vita eller benvita granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Miglustat Accord är indicerat för oral behandling av vuxna patienter med mild eller måttlig Gauchers sjukdom typ 1. Miglustat Accord kan endast användas till patienter för vilka enzymsättningsbehandling inte är lämplig (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Miglustat Accord är indicerat för behandling av progressiva neurologiska manifestationer hos vuxna och barn med Niemann-Picks sjukdom typ C (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska övervakas av en läkare som har erfarenhet av behandling av Gauchers sjukdom eller Niemann-Picks sjukdom typ C.

Dosering

Dosering för Gauchers sjukdom typ 1

Vuxna

Rekommenderad startdos för behandling av vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 är en 100 mg kapsel tre gånger per dag.

Dosen kan behöva minskas tillfälligt till 100 mg en eller två gånger per dag hos vissa patienter på grund av diarré.

Pediatrisk population

Effekten av Miglustat Accord för barn och ungdomar i åldern 0 till 17 år med Gauchers sjukdom typ 1 har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Dosering för Niemann-Picks sjukdom typ C

Vuxna

Rekommenderad dos för vuxna patienter med Niemann-Picks sjukdom typ C är 200 mg tre gånger per dag.

Pediatrik population

Rekommenderad dos för behandling av ungdomar (12 år och äldre) med Niemann-Picks sjukdom typ C är 200 mg tre gånger per dag.

Dosering för patienter under 12 års ålder ska justeras baserat på patientens kroppsytta, såsom beskrivs i följande tabell:

Kroppsytta (m ²)	Rekommenderad dos
> 1,25	200 mg tre gånger per dag
> 0,88–1,25	200 mg två gånger per dag
> 0,73–0,88	100 mg tre gånger per dag
> 0,47–0,73	100 mg två gånger per dag
≤ 0,47	100 mg en gång per dag

Dosen kan behöva minskas tillfälligt hos vissa patienter på grund av diarré.

Nyttan av behandling med Miglustat Accord för patienten ska utvärderas regelbundet (se avsnitt 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet från användningen av Miglustat Accord hos patienter under 4 års ålder med Niemann-Picks sjukdom typ C.

Speciella populationer

Äldre

Erfarenhet av användning av Miglustat Accord till patienter över 70 år saknas.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska data visar på ökad systemisk exponering för miglustat hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med justerad kreatininclearance 50–70 ml/min/1,73 m² ska administrering inledas med en dos på 100 mg två gånger per dag hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 och med en dos på 200 mg två gånger per dag (justerad för kroppsytta hos patienter under 12 års ålder) hos patienter med Niemann-Picks sjukdom typ C.

Hos patienter med justerad kreatininclearance 30–50 ml/min/1,73 m² ska administrering inledas med en dos på 100 mg en gång per dag hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 och med en dos på 100 mg två gånger per dag (justerad för kroppsytta hos patienter under 12 års ålder) hos patienter med Niemann-Picks sjukdom typ C. Användning av Miglustat Accord rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Miglustat Accord har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Miglustat Accord kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Tremor

I kliniska studier rapporterade omkring 37 % av patienterna med Gauchers sjukdom typ 1 och 58 % av patienterna med Niemann-Picks sjukdom typ C tremor under behandling. Patienter med Gauchers sjukdom typ 1 beskrev tremor som uttalad fysiologisk tremor i händerna. Tremor började vanligtvis under den första behandlingsmånaden och försvann i många fall efter 1 till 3 månaders fortsatt behandling. Minskning av dosen kan vanligen lindra tremor inom några dagar, men ibland kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen.

Gastrointestinala störningar

Gastrointestinala biverkningar, framför allt diarré, har observerats hos mer än 80 % av patienterna, antingen i början av behandlingen eller intermittent under behandlingen (se avsnitt 4.8). Mekanismen är högst sannolikt en hämning av intestinala disackaridaser, såsom sackaras-isomaltas i magtarmkanalen, som leder till minskad absorption av disackarider från födan. I klinisk praxis har det konstaterats att miglustat-inducerade gastrointestinala biverkningar reagerar på individualiserade kostförändringar (till exempel minskning av intag av sackaros, laktos och andra kolhydrater), dosering av miglustat mellan måltider och/eller diarrébehandling med läkemedel såsom loperamid. Hos vissa patienter kan tillfällig dosminskning vara nödvändig. Patienter med kronisk diarré eller andra långvariga besvär i magtarmkanalen, som inte svarar på dessa interventioner, ska undersökas enligt gängse klinisk praxis. Miglustat har inte utvärderats hos patienter med signifikant magtarmsjukdom, såsom inflammatorisk tarmsjukdom, i anamnesen.

Effekter på spermatogenes

Tillförlitliga preventivmetoder ska användas när manliga patienter tar Miglustat Accord och under 3 månader efter utsättning. Miglustat Accord ska sättas ut och tillförlitlig preventivmetod användas under de närmaste 3 månaderna innan försök till befruktning görs (se avsnitt 4.6 och 5.3). Studier på råttor har visat att miglustat har negativ inverkan på spermatogenes och spermaparametrar samt reducerar fertilitet (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Speciella populationer

Miglustat Accord ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion på grund av begränsad erfarenhet. Det finns ett nära samband mellan njurfunktion och clearance av miglustat, och exponeringen för miglustat är märkbart ökad hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). För närvarande finns det inte tillräcklig klinisk erfarenhet av användning av Miglustat Accord hos dessa patienter för att ge dosrekommendationer. Administrering av Miglustat Accord till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²) rekommenderas inte.

Gauchers sjukdom typ 1

Inga direkta jämförelser har gjorts mellan Miglustat Accord och enzymsättningsbehandling hos tidigare obehandlade patienter med Gauchers sjukdom typ 1, och det finns inget som tyder på en bättre effekt eller säkerhet med Miglustat Accord jämfört med enzymsättningsbehandling.

Enzymsättningsbehandling är standardbehandling vid vård av patienter som kräver behandling för Gauchers sjukdom typ 1 (se avsnitt 5.1). Effektivitet och säkerhet för Miglustat Accord har inte specifikt utvärderats hos patienter med svår Gauchers sjukdom.

Regelbunden kontroll av vitamin B12-värden rekommenderas, eftersom brist på vitamin B12 är vanligt förekommande hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1.

Fall av perifer neuropati har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med miglustat med eller utan samtidiga tillstånd såsom vitamin B12-brist eller monoklonal gammopati. Perifer neuropati verkar vara vanligare hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 jämfört med normalpopulationen. Alla patienter bör genomgå neurologisk utvärdering såväl före behandlingsstart som under behandlingen.

Hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 rekommenderas monitorering av trombocytnivå. En lätt minskning av trombocytnivåer utan samtidig blödning har observerats hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som övergått från enzymsättningsbehandling till Miglustat Accord.

Niemann-Picks sjukdom typ C

Nyttan av behandling med Miglustat Accord avseende minskningen av neurologiska manifestationer hos patienter med Niemann-Picks sjukdom typ C ska utvärderas regelbundet, t.ex. var sjätte månad. Fortsatt behandling ska utvärderas efter minst ett års behandling med Miglustat Accord.

Lätt reduktion i trombocytnivån utan samband med blödning observerades hos vissa patienter med Niemann-Picks sjukdom typ C som behandlades med Miglustat Accord. Hos patienter som deltog i den kliniska prövningen hade 40–50 % en trombocytnivå under den lägsta referensnivån vid baslinje. Uppföljning av trombocytnivåerna rekommenderas hos dessa patienter.

Pediatrik population

Minskad tillväxt har rapporterats hos vissa barn med Niemann-Picks sjukdom typ C i den tidigare fasen av behandling med miglustat; den initialt reducerade viktökningen kunde vara förenad med eller en följd av en minskad tillväxt i längd. Tillväxten ska monitoreras hos barn och ungdomar under behandling med Miglustat Accord, och nytta-riskbalansen ska utvärderas individuellt med avseende på fortsatt behandling.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Begränsade data antyder att samtidig användning av miglustat och enzymsättning med imiglukeras hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 kan resultera i reducerad exponering för miglustat (omkring 22 % minskning av C_{max} och 14 % minskning av AUC observerades i en liten parallellgruppstudie). Denna studie tyder även på att miglustat har begränsad eller ingen effekt på farmakokinetiken för imiglukeras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med miglustat saknas. Djurstudier har visat maternal- och embryo-/fostertoxicitet, inklusive minskad embryo-/fosteröverlevnad (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Miglustat passerar placenta. Miglustat ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om miglustat utsöndras i bröstmjolk. Miglustat Accord ska inte tas under amning.

Fertilitet

Studier på råttor har visat att miglustat har en negativ inverkan på spermieparametrar (motilitet och morfologi) och minskar därmed fertiliteten (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Preventivmetoder för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska använda preventivmedel. Tillförlitliga preventivmetoder ska användas när manliga patienter tar Miglustat Accord och i 3 månader efter utsättning (se avsnitt 4.4 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Miglustat Accord har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. En vanligt rapporterad biverkning är yrsel och patienter som lider av yrsel får inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska studier med miglustat är diarré, flatulens, buksmärtor, viktninskning och tremor (se avsnitt 4.4). Den vanligaste allvarliga reaktionen som rapporterats vid behandling med miglustat i kliniska prövningar är perifer neuropati (se avsnitt 4.4).

I 11 kliniska prövningar på olika indikationer behandlades 247 patienter med miglustat i doser mellan 50–200 mg tre gånger per dag, med en genomsnittlig behandlingstid på 2,1 år. Utav dessa patienter hade 132 Gauchers sjukdom typ 1 och 40 hade Niemann-Picks sjukdom typ C. Biverkningarna var oftast lindriga till måttliga i svårighetsgrad och inträffade med samma frekvens oberoende av indikation och dos.

Biverkningar i tabellform

Biverkningar från kliniska prövningar och spontanrapportering, som förekommit hos > 1 % av patienterna, anges i tabellen nedan och är uppdelade efter organsystem och frekvens (mycket vanliga: $\geq 1/10$, vanliga: $\geq 1/100$, < $1/10$, mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, < $1/100$, sällsynta: $\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$, mycket sällsynta: < $1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<u>Blodet och lymfsystemet</u> Vanliga	Trombocytopeni
<u>Metabolism och nutrition</u> Mycket vanliga	Viktninskning, minskad aptit
<u>Psykiska störningar</u> Vanliga	Depression, insomni, minskad libido
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u> Mycket vanliga Vanliga	Tremor Perifer neuropati, ataxi, amnesi, parestesi, hypestesi, huvudvärk, yrsel
<u>Magtarmkanalen</u> Mycket vanliga Vanliga	Diarré, gaser, magsmärtor Illamående, kräkning, magdistension/magbesvär, förstoppning, dyspepsi
<u>Muskuloskeletal systemet och bindväv</u> Vanliga	Muskelspasmer, muskelsvaghet
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u> Vanliga	Utmattning, asteni, frossa och allmän sjukdomskänsla
<u>Undersökningar</u> Vanliga	Abnormal nervledningshastighet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Viktninskning har rapporterats hos omkring 55 % av patienterna. Den största prevalensen sågs efter

mellan 6 ja 12 månaders behandling.

Miglustat har studerats på indikationer där vissa händelser, rapporterade som biverkningar, såsom neurologiska och neuropsykologiska symtom/tecken, kognitiv dysfunktion och trombocytopeni också kan vara orsakade av det underliggande tillståndet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Inga akuta symtom på överdosering har identifierats. Miglustat har administrerats i doser upp till 3 000 mg/dag i upp till sex månader hos HIV-positiva patienter i kliniska prövningar. Biverkningar som observerats är bl.a. granulocytopeni, yrsel och parestesi. Leukopeni och neutropeni har också observerats i en liknande grupp av patienter som fick 800 mg/dag eller högre doser.

Behandling

Vid överdos rekommenderas generell medicinsk vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX06

Gauchers sjukdom typ 1

Gauchers sjukdom är en ärftlig ämnesomsättningsjukdom som orsakas av kroppens oförmåga att bryta ner glukosylceramid, vilket leder till lysosomal inlagring av detta ämne och utbredd patologi. Miglustat är en hämmare av glukosylceramidsyntas, det enzym som ansvarar för det första steget i syntesen av de flesta glykolipider. *In vitro* hämmas syntasen av glukosylceramid av miglustat med IC₅₀ av 20–37 µM. Dessutom har en inhiberande effekt på ett icke-lysosomalt glykosylceramidas visats experimentellt *in vitro*. Den inhiberande effekten på glukosylceramidassyntasen utgör grunden för substratreducerande behandling av Gauchers sjukdom.

Den viktigaste studien med miglustat utfördes med patienter som inte kunde eller inte ville behandlas med enzymsättningsbehandling. Anledningar till detta var bl.a. ovilja mot intravenös infusion och svårigheter att komma åt venen. Tjugoåtta patienter med mild till måttlig Gauchers sjukdom typ 1 inkluderades i denna 12 månaders, icke-jämförande studie av vilka 22 patienter fullföljde studien. Vid 12 månader var den genomsnittliga minskningen i leverns organvolym 12,1 % och den genomsnittliga minskningen i mjältens organvolym 19,0 %. En genomsnittlig ökning av hemoglobinkoncentrationen med 0,26 g/dl samt en genomsnittlig ökning av trombocytantal med $8,29 \times 10^9/l$ observerades. Arton patienter fortsatte sedan behandlingen med miglustat i en frivillig uppföljningsstudie. Kliniska fördelar utvärderades vid 24 och 36 månader hos 13 patienter. Efter 3 års kontinuerlig behandling med

miglustat var den genomsnittliga minskningen i leverns och mjältens organvolym 17,5 % respektive 29,6 %. En genomsnittlig ökning av trombocytantal med $22,2 \times 10^9/l$ och en genomsnittlig ökning av hemoglobinkoncentration med 0,95 g/dl observerades.

I en annan öppen, kontrollerad studie randomiserades 36 patienter som behandlats i minst 2 år med enzymersättningsbehandling till tre behandlingsgrupper: fortsatt behandling med imiglukeras, imiglukeras i kombination med miglustat eller övergång till miglustat. Studien började med en randomiserad jämförelse som pågick under en 6-månadersperiod följt av 18 månaders fortsättning där alla patienter fick miglustat som monoterapi. Under de första 6 månaderna hos de patienter som övergick till behandling förblev leverns och mjältens organvolym samt hemoglobinvärdet oförändrade. Hos några patienter sågs minskat trombocytantal och en ökning i chitotriosidasaktiviteten, vilket tyder på att monoterapi med miglustat eventuellt inte upprätthåller samma kontroll av sjukdomsaktivitet hos alla patienter. 29 patienter fortsatte i uppföljningsperioden. Vid jämförelse med mätningarna vid 6 månader var sjukdomens aktivitet oförändrad efter 18 och 24 månaders behandling med miglustat i monoterapi (20 respektive 6 patienter). Ingen patient med Gauchers sjukdom typ 1 uppvisade någon snabb försämring av sjukdomen efter att ha övergått till monoterapi med miglustat.

En daglig totaldos på 300 mg miglustat, uppdelad på tre doser, användes i de två ovanstående studierna. Dessutom genomfördes en monoterapi studie med 18 patienter med en daglig totaldos på 150 mg. Resultaten visar på reducerad effektivitet jämfört med en daglig totaldos på 300 mg.

I en öppen, icke-jämförande, 2-årsstudie inkluderades 42 patienter med Gauchers sjukdom typ 1, som hade behandlats med minst 3 års enzymersättningsbehandling och som uppfyllde kriterierna för stabil sjukdom under minst 2 år. Patienterna övergick till miglustatmonoterapi med dosen 100 mg tre gånger per dag. Levervolymen (primär effektvariabel) förblev oförändrad från början till slutet av behandlingen. Hos sex patienter avbröts miglustatbehandlingen i förväg på grund av potentiell försämring av sjukdomen, enligt definitionen i studien. Hos tretton patienter avbröts behandlingen på grund av biverkning. Små sänkningar i hemoglobin [$-0,95$ g/dl (95 % KI: $-1,38, -0,53$)] och trombocyter [$-44,1 \times 10^9/l$ (95 % KI: $-57,6, -30,7$)] observerades mellan början och slutet av studien. Tjugoen patienter använde miglustat under hela den 24 månader långa studien. Av dessa låg 18 patienters terapeutiska mål för lever- och mjältvolym, hemoglobinvärden och trombocytantal inom de etablerade områdena i början av behandlingen, och för 16 patienter förblev dessa terapeutiska mål inom de etablerade områdena under hela den 24 månader långa behandlingen.

Benmanifestationer hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 utvärderades i 3 öppna kliniska studier hos patienter som behandlats med miglustat 100 mg tre gånger per dag i upp till 2 år ($n = 72$). I en poolad analys av okontrollerade data framgick att för 27 (57 %) patienter ökade Z-värdet, som beskriver benmineraldensiteten i ländryggen, med mer än 0,1 enheter från utgångsvärdet, då bestämningen gjordes med longitudinella bendensitetsmätningar. En liknande ökning av Z-värdet konstaterades i 28 (65 %) patienters lårbenshals. Ingen förekomst av benkriser, avaskulär nekros eller frakturer sågs under behandlingsperioden.

Niemann-Picks sjukdom typ C

Niemann-Picks sjukdom typ C är en mycket sällsynt sjukdom, undantagslöst progressiv och slutligen dödlig neurodegenerativ sjukdom som kännetecknas av ofullständig intracellulär lipidtransport. Sjukdomens neurologiska manifestationer anses vara sekundära till den onormala ansamlingen av glykosfingolipider i neuroner och glialceller.

Data som bekräftar säkerhet och effekt med Miglustat Accord i behandling av Niemann-Picks sjukdom typ C kommer från en prospektiv öppen klinisk prövning och en retrospektiv kartläggning. Den kliniska prövningen började med en 12 månaders kontrollerad fas, följt av en förlängd behandlingsperiod som i genomsnitt varade 3,9 år upp till 5,6 år. Studien omfattade 29 vuxna och ungdomar. Dessutom ingick 12 pediatrika patienter i en icke-kontrollerad delstudie som i genomsnitt varade 3,1 år upp till 4,4 år. Bland de 41 patienter som ingick i studien behandlades 14 med Miglustat

Accord i mer än 3 år. I den retrospektiva kartläggningen deltog 66 patienter som behandlats med Miglustat Accord, vilka inte deltog i det kliniska läkemedelsprövningsprogrammet; deras behandlingstid var i medeltal 1,5 år. Båda grupperna innefattade pediatrika patienter, ungdomar och vuxna patienter med ett åldersspann från 1 år till 43 år. Den vanligaste dosen av Miglustat Accord hos vuxna patienter var 200 mg tre gånger per dag och barnpatienternas dos justerades efter patientens kroppsytta.

Totalt sett visar data att behandling med Miglustat Accord kan minska progressionen av kliniskt relevanta neurologiska symtom hos patienter med Niemann-Picks sjukdom typ C.

Nyttan av behandling med Miglustat Accord med avseende på minskningen av neurologiska manifestationer hos patienter med Niemann-Picks sjukdom typ C ska utvärderas regelbundet t.ex. var sjätte månad; fortsatt behandling ska utvärderas senast efter ett års behandling med Miglustat Accord (se avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska parametrar för miglustat utvärderades hos friska personer, hos ett litet antal patienter med Gauchers sjukdom typ 1, hos patienter med Fabrys sjukdom, hos HIV-smittade patienter och hos vuxna, ungdomar och barn med Niemann-Picks sjukdom typ C eller Gauchers sjukdom typ 3.

Kinetiken hos miglustat verkar vara doslinjär och oberoende av tid. Hos friska personer absorberas miglustat snabbt. Maximal plasmakoncentration uppnås omkring 2 timmar efter administrering. Absolut biotillgänglighet har inte fastställts. Samtidigt intag av läkemedlet med föda minskar absorptionshastigheten (C_{max} minskade med 36 % och t_{max} försköts 2 timmar). Detta har dock ingen statistiskt signifikant verkan för absorptionen av miglustat (AUC minskade med 14 %).

Skenbar distributionsvolym av miglustat är 83 liter. Miglustat binds inte till plasmaproteiner. Miglustat utsöndras huvudsakligen via njurarna; och återfinns som oförändrat läkemedel i urin motsvarande 70–80 % av dosen. Skenbar oral clearance (CL/F) är 230 ± 39 ml/min. Den genomsnittliga halveringstiden är 6–7 timmar.

Efter administrering av en dos med ^{14}C -miglustat till friska frivilliga personer återfanns 83 % av radioaktiviteten i urinen och 12 % i avföringen. Flera metaboliter utsöndras både i urin och avföring. Den vanligast förekommande metaboliten i urin var miglustatglukuronid svarande för 5 % av dosen. Terminal halveringstid för radioaktivitet i plasma var 150 timmar, vilket tyder på närvaro av en eller flera metaboliter med mycket lång halveringstid. Metaboliten som orsakar detta har inte identifierats, men substansen kan ackumuleras och nå koncentrationer som överstiger koncentrationen för miglustat vid steady-state.

Farmakokinetiken för miglustat är liknande hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som hos patienter med Niemann-Picks sjukdom typ C jämfört med friska personer.

Pediatrik population

Farmakokinetiska data inhämtades hos barnpatienter i åldrarna 3 till 15 år med Gauchers sjukdom typ 3 och hos barnpatienter med Niemann-Picks sjukdom typ C i åldrarna 5 till 16 år. Dosering till barn med 200 mg tre gånger per dag, justerad för kroppsytta, resulterade i C_{max} och AUC_{τ} värden som var ungefär två gånger högre än de som uppnåts efter 100 mg miglustatdos tre gånger per dag hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1. Detta resultat överensstämmer med den doslinjära farmakokinetiken hos miglustat. Vid steady-state var koncentrationen av miglustat i cerebrospinalvätska hos sex Gaucher typ 3-patienter 31,4–67,2 % av den i plasma.

Begränsade data från patienter med Fabrys sjukdom och nedsatt njurfunktion visade att CL/F minskar med försvagad njurfunktion. Även om mycket få patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion

inkluderades i studien, tyder data på en ungefärlig minskning av CL/F på 40 % respektive 60 % vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Data för svår njurfunktionsnedsättning är begränsade till två patienter med kreatininclearance 18–29 ml/min och dessa data kan inte extrapoleras under dessa värden. Dessa data tyder på en minskning av CL/F med minst 70 % hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

Utifrån de olika data som finns tillgängliga har inget signifikant förhållande eller tydliga trender observerats mellan miglustats farmakokinetiska parametrar och patienternas demografiska variabler (ålder, BMI, kön eller ras).

Det finns inga data för farmakokinetiken hos patienter med nedsatt leverfunktion eller hos äldre (> 70 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De huvudsakliga effekterna, gemensamma för alla arter, var viktnedgång, diarré och, vid högre doser, skada på slemhinnan i magtarmkanalen (erosion och ulceration). Effekter hos djur vid doser som gav en exponering liknande eller måttligt högre än den kliniska var dessutom: förändringar i lymfvävnad hos alla testade arter, hos råttor förändringar i aminosyror, vakuolisering av thyreoidea och pankreas, grå starr, nefropati och myokardförändringar. Dessa fynd ansågs bero på försvagat allmäntillstånd.

Administrering av miglustat till han- och honråttor (*Sprague-Dawley*) via oral sondmatning under 2 år med doser på 30, 60 och 180 mg/kg/dag, resulterade i en ökad incidens av hyperplasi hos testikulära interstitiella celler (*Leydig*-celler) samt adenom hos hanråttor vid samtliga dosnivåer. Den systemiska exponeringen vid den lägsta dosen var mindre eller lika stor som exponeringen som observerats hos människa (baserat på $AUC_{0-\infty}$) vid den rekommenderade humandosen. Den högsta nivån där effekten inte kunde upptäckas (NOEL) fastställdes inte och effekten var inte dosberoende. Det fanns ingen läkemedelsrelaterad ökning av tumörer i något annat organ hos han- eller honråttor. Mekanistiska studier visade en effektmekanism specifik för råttor, vilken bedöms ha mycket liten relevans för människa.

Administrering av miglustat till han- och honmöss (*CD1*) via oral sondmatning i 2 år med doser på 210, 420 och 840/500 mg/kg/dygn (reducerad dos efter ett halvår) resulterade i en ökad incidens av inflammatoriska och hyperplastiska förändringar i tjocktarmen hos djur av bägge könen. Baserat på dosering enligt vikt (mg/kg/dag) och korrigering för skillnader i fekal utsöndring, motsvarade doserna 8, 16 och 33/19 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa (200 mg tre gånger per dag). Karcinom i tjocktarmen förekom sporadiskt vid alla doser med en statistiskt signifikant ökning i högdosgruppen. Det kan inte uteslutas att dessa fynd har relevans för människa. Det fanns ingen läkemedelsrelaterad ökning av tumörincidensen i något annat organ.

Miglustat visade inga mutagena eller klastogena effekter i en standarduppsättning av tester för genotoxicitet.

Toxicitetsstudier med upprepad dosering i råttor visade degeneration och atrofi av tubuli seminiferi. Andra studier påvisade förändringar i spermieparametrar (koncentration av sperma, motilitet och morfologi), vilket överensstämmer med den observerade nedsatta fertiliteten. Dessa effekter noterades vid dosnivåer justerade för kroppsvikt liknande de vid klinisk användning men visade sig vara reversibla. Miglustat minskade embryo-/fosteröverlevnad hos råttor och kanin. Förlängd nedkomst rapporterades, ökade förluster efter implantation och hos kanin även ökad frekvens av vaskulära anomalier. Dessa effekter kan delvis relateras till maternal toxicitet.

Förändringar i laktation observerades hos råttor av honkön vid en ettårsstudie. Mekanismen bakom denna effekt är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Granulat i kapslar

natriumstärkelseglykolat (typ A)

povidon (K30)

magnesiumstearat

Kapselhölje

Botten av kapseln

gelatin

titandioxid (E171)

Kapselskydd

gelatin

titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PCTFE-aluminiumfolieblisterförpackning som innehåller 14 x 1 eller 84 x 1 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

35272

9. DATUM FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.12.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.04.2023