

# 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 <sup>2</sup> )	Suositteltu annos
> 1.25	200 mg kolme kertaa vuorokaudessa
> 0.88 - 1.25	200 mg kolme 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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>) (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 käsiensä 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-isomaltasiinin 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 huolehdittava luotettavasta raskauden ehkäisystä Miglustat Accordin käytön aikana. Rotilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että miglustaatti vaikuttaa haitallisesti spermatogeneesiin ja sperman ominaisuuksiin ja heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Niin kauan, kunnes lisätietoa tulee saataville, miespotilaita kehoitetaan lopettamaan Miglustat Accordin käyttö ja käyttämään sen jälkeen luotettavaa ehkäisymenetelmää 3 kuukauden ajan ennen hedelmöityksen yrittämistä.

### Erityisryhmät

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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### 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 seuranta 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 seuranta tutkimuksia.

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 lisääntymistoksisuutta ja synnytyksen vaikeutumista (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 epädullisesti siittiöitä kuvaaviin muuttujiin (liikkuvuuteen ja morfologiaan), ja tämä heikentää fertiiliteettiä (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Kunnes lisätietoja saadaan, suositetaan, että miespotilaiden on ennen siittämisaikaa syytä lopettaa Miglustat Accordin käyttö ja käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää vielä 3 kuukautta tämän jälkeen.

Naisten, jotka voivat saada lapsia, on huolehdittava raskauden ehkäisystä. Miespotilaiden on

käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää Miglustat Accord -hoidon aikana (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	Lhaskrampit, 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](http://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 IC<sub>50</sub> 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 trombosyytti-arvo 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 %. Trombosyytti-arvo 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 trombosyytti-arvo 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 miglustaattihoitoon 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 pieneneminen  $[-44,1 \times 10^9/l$  (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 miglustaatilla 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 Farmakokinetiikka

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  $230 \pm 39$  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 farmakokinetiikka 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 epiteeliin kohdistuvia vaikutuksia. Muissa tutkimuksissa todettiin muutoksia siittiöiden parametreissa (liikkuvuus ja morfologia), jotka ovat yhdenmukaisia havaitun hedelmällisyyden heikkenemisen suhteen. Nämä vaikutukset esiintyivät potilaiden altistukseen nähden samankaltaisella altistuksella, mutta ne olivat korjautuvia. Miglustaatti vaikutti alkion/sikiön eloonjäämiseen rotilla ja kaneilla. Lisäksi ilmoitettiin synnytyksen vaikeutumista, 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 Kesto aika**

4 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

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**

26.03.2021