

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zavesca 100 mg, kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 100 mg miglustaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kapselit ovat valkoisia ja niiden yläosassa on mustalla merkintä "OGT 918" ja alaosassa mustalla merkintä "100".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Zavesca-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

Zavesca-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

Suosittelun annos hoidettaessa aikuisikäisiä potilaita, jotka sairastavat Niemann-Pickin tyypin C tautia

on 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

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

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

Pinta-ala (m ²)	Suosittelun 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 Zavesca-hoidosta saama hyöty on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Kokemusta Zavescan käytöstä hoidettaessa alle 4-vuotiaita Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavia potilaita on vain vähän.

Erityisryhmät

Läikkäät potilaat

Zavescan käytöstä yli 70-vuotiailla potilaiden hoidossa ei ole kokemusta.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Kun sovitettu kreatiniinipuhdistuma on 30–50 ml/min/1,73 m², hoito on aloitettava annostuksella yksi 100 milligramman kapseli vuorokaudessa kun hoidetaan tyypin 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 tyypin C tautia. Zavescaa 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

Zavescaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Antotapa

Zavesca 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 tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavista potilaista ja 58 prosenttia Niemann-Pickin tyypin C sairastavista potilaista on ilmoittanut vapinaa hoidon aikana. Tyypin 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 häirtäviä tapahtumia, 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 puutteen aiheuttamien ruoansulatuskanavassa, mikä vähentää ravinnon disakkaridien imeytymistä. Miglustaatin aiheuttamien ruoansulatuskanavan häirtäviä tapahtumien on kliinisissä tilanteissa todettu reagoivan yksilölliseen ruokavalion muutokseen (esim. sakkaroosin, laktoosin ja muiden hiilihydraattien vähentämiseen), Zavescan 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 häirtäviä tapahtuma, joka ei reagoi näihin toimenpiteisiin, hänet on tutkittava kliinisen käytännön mukaan. Zavescan käyttöä potilailla, joilla on aiemmin ollut merkittävä ruoansulatuskanavan sairaus, kuten tulehduksellinen suolistosairaus, ei ole tutkittu.

Vaikutukset spermatogeneesiin

Miespotilaiden on huolehdittava luotettavasta raskauden ehkäisystä Zavescan 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 Zavescan käyttö ja käyttämään sen jälkeen luotettavaa ehkäisymenetelmää 3 kuukauden ajan ennen hedelmöityksen yrittämistä.

Erityisryhmät

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

Tyypin 1 Gaucher'n tauti

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

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

Perifeeristä neuropatiaa on raportoitu esiintyneen joillakin Zavesca-hoitoa saaneilla potilailla, joilla saattoi olla muita samanaikaisia häiriöitä, kuten B₁₂-vitamiinin puutos tai monoklonaalinen gammopatia. Perifeerisen neuropatian ilmaantuminen näyttää olevan tavallisempaa tyypin 1

Gaucher'n tautia sairastaville potilaille kuin väestössä yleensä. Kaikille potilaille tulisi tehdä neurologinen tutkimus hoitoa aloitettaessa sekä neurologisia seurantatutkimuksia.

Tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavien potilaiden verihiutalemäärien seurantaa suositetaan. On näet havaittu lievää verihiutalemäärän vähenemistä ilman että verenvuotoja olisi ilmaantunut tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavilla potilailla, jotka siirtyivät entsyymikorvaushoidosta Zavescan käyttöön.

Niemann-Pickin tyypin C tauti

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

Joillakin Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavilla, Zavesca-valmisteella hoidetuilla potilailla todettiin verihiutalemäärän lievä väheneminen, johon ei liittynyt verenvuotoja. Kliiniseen lääketutkimukseen osallistuneista potilaista 40 – 50 %:lla havaittiin viitealueen alareunan alittavia verihiutalemääriä. Näille potilaille suositetaan verihiutalemäärän seurantaa.

Pediatriset potilaat

Joidenkin Niemann-Pickin tyypin 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. Zavesca-hoidon aikana on lasten ja nuorten potilaiden pituuskasvua seurattava, ja hyödyn ja haitan välinen tasapaino on arvioitava yksilöllisesti harkittaessa hoidon jatkamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Zavescan käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta ja synnytyksen vaikeutumista (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Miglustaatti läpäisee istukan. Zavescaa ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö miglustaatti äidinmaitoon. Zavescaa ei saa ottaa imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että miglustaatti vaikuttaa epäedullisesti siittiöitä kuvaaviin muuttujiin (liikkuvuuteen ja morfologiaan), ja tämä heikentää fertiliteettiä (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Kunnes lisätietoja saadaan, suositetaan, että miespotilaiden on ennen siittämisaikeita syytä lopettaa Zavescan käyttö ja käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää vielä 3 kuukautta tämän jälkeen.

Naisten, jotka voivat saada lapsia, on huolehdittava raskauden ehkäisystä. Miespotilaiden on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää Zavesca-hoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zavesca-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

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

Yhdessätoista kliinisessä tutkimuksessa, joissa käyttöaiheet vaihtelivat, hoidettiin 247 potilasta Zavesca-valmisteella 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 luetaan 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 yleisyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos

Yleinen	Trombosytopenia
---------	-----------------

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen	Painonlasku, vähentynyt ruokahalu
---------------	-----------------------------------

Psykkiset häiriöt

Yleinen	Masennus, unettomuus, heikentynyt sukupuolinen halukkuus
---------	--

Hermosto

Hyvin yleinen	Vapina
Yleinen	Perifeerinen neuropatia, ataksia, amnesia, parestesia, hypestesia, päänsärky, heitehuimaus

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen	Ripuli, ilmavaivat, vatsakipu
Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, vatsan turvotus/vatsavaiva, ummetus, dyspepsia

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen	Lihaskrampit, lihasheikkous
---------	-----------------------------

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen	Upumus, voimattomuus, horkka ja sairauden tunne
---------	---

Tutkimukset

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.

Zavesca-valmistetta 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:

Suomi/Finland

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen akuutteja oireita ei ole tunnistettu. Zavescaa 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 aineenvaihduntahäiriö, jonka syynä on elimistön puutteellinen kyky hajottaa glukosyyliceramidia, 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, glukosyyliseramidaasiin kohdistuvaa estovaikutusta. Tämä glukosyyliseramidaasisyntaasiin kohdistuva estovaikutus muodostaa perusteen Gaucher'n taudin substraattipelkistyshoidolle.

Zavescan 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 tyyppi 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 $8,29 \times 10^9/\text{l}$. Tämän jälkeen 18 potilasta jatkoi Zavescan käyttöä valinnaisessa jatkotutkimuksessa. Kliininen hyöty arvioitiin 13 potilaalla, kun hoito oli jatkunut 24 ja 36 kuukautta. Kun Zavesca-hoito oli jatkunut yhtäjaksoisesti 3 vuotta, maksan tilavuus oli pienentynyt keskimäärin 17,5 % ja pernan tilavuus 29,6 %. Trombosyyttiarvo oli noussut keskimäärin $22,2 \times 10^9/\text{l}$ 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 Zavescan ja imigluseraasin yhdistelmähoitoa tai siirtymään Zavesca-hoitoon. Tutkimus alkoi 6 kuukauden kestoisella, satunnaistetulla vertailevalla jaksolla, jonka jälkeen kaikki potilaat saivat Zavesca-valmistetta monoterapiana 18 kuukauden kestoisessa jatko-osassa. Tutkimuksen ensimmäisessä 6 kuukauden jaksossa Zavesca-hoitoon siirtyneiden potilaiden maksan ja pernan tilavuus ja hemoglobiinipitoisuus pysyivät ennallaan. Joidenkin potilaiden trombosyyttiarvo pieneni ja kitotriosidaasin aktiivisuus lisääntyi, mikä viittaa siihen, että Zavesca-monoterapia ei hillinne 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 Zavesca-hoidon jälkeen verrattuna tilanteeseen 6 kuukauden kohdalla. Yhdelläkään tyyppi 1 Gaucher'n tautia sairastavasta potilaista ei esiintynyt taudin nopeaa etenemistä Zavesca-monoterapiaan siirtymisen jälkeen.

Edellä mainituissa kahdessa tutkimuksessa Zavescan 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 ennen aikaisesti, koska tauti oli tutkimuksessa määritellyllä tavalla saattanut vaikeutua. Kolmelta 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 verihiutalelukumäärän pieneneminen [$-44,1 \times 10^9/\text{l}$ (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 ($n = 72$). Kontrolloimattoman datan yhteisanalyysistä 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

mittausmenetelmällä. Vastaavansuuruinen Z-arvon suureneminen todettiin 28:n (65 %) potilaan reisiluun kaulassa. Hoitojakson aikana ei ilmennyt yhtään luustokriisi-, avaskulaarinekroosi- eikä luunmurtumatapahtumaa.

Niemann-Pickin tyypin C tauti

Niemann-Pickin tyypin 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 Zavesca-valmisteeseen 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 hoitojakso, 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 Zavesca-hoitoa yli 3 vuotta. Retrospektiiviseen katsaukseen osallistui 66 Zavesca-valmisteella hoidettua potilasta, jotka eivät olleet mukana kliinisessä lääketutkimusohjelmassa; heidän keskimääräinen hoitoaikansa oli 1,5 vuotta. Molemmissa tutkimustiedostoissa oli mukana pediatria potilaita, nuoria potilaita ja aikuispotilaita – ikä vaihteli 1 ja 43 vuoden välillä. Aikuispotilaiden tavallinen Zavesca-annos oli 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa; lapsipotilaiden annosta säädettiin potilaan pinta-alan mukaan.

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

Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavien potilaiden Zavesca-hoidosta saama neurologisten ilmentymien vähenemisen hyöty on arvioitava säännöllisesti, esim. 6 kuukauden välein. Hoidon jatkuminen on arvioitava viimeistään vuoden Zavesca-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} viivästyi 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 eliminoituu 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 farmakokinetiikka tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavilla potilailla ja Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavilla potilailla on samanlainen kuin terveillä henkilöillä.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tiedot kerättiin tyypin 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 $AUC_{0-\infty}$ -arvot, jotka olivat suunnilleen kaksinkertaiset verrattuna niihin arvoihin, jotka saatiin tyypin 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 tyypin 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 (eroosio 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 samansuuruinen 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

Kapselin sisältö

natriumtärkkelysglykolaatti
povidoni (K30)
magnesiumstearaatti.

Kapselikuori

liivate
titaanidioksidi (E171).

Painomuste

musta rautaoksidi (E172)
sellakka.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ulkopakkauksessa on neljä ACLAR-alumiinifolioläpipainoliuksia, joissa jokaisessa on 21 kapselia. Pakkauksessa on yhteensä 84 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/238/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. marraskuuta 2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. marraskuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Marraskuu 2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.emea.europa.eu/>.