

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Miglustat Gen.Orph 100 mg, kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 100 mg miglustaattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Valkoisia läpinäkymättömiä kovia liivatekapseleita, koko 4, pituus noin 14,0 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Miglustat Gen.Orph-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

Suosittelut 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 Gen.Orph -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

Suosittelut 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 sovittava potilaan pinta-alan mukaisesti, kuten seuraavasta taulukosta ilmenee:

Pinta-ala (m ²)	Suosittelut 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 Gen.Orph-hoidosta saama hyöty on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Miglustat Gen.Orph -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 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 annoksella 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (sovitettu pinta-alan mukaan alle 12-vuotiaille potilaille), kun hoidetaan Niemann-Pickin tyypin C tautia. 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 Gen.Orph -valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Antotapa

Miglustat Gen.Orphia 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 häiritäytymiä, 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 häiritäytymien 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 häiritäytymä, 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 Gen.Orph -valmisteen 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 Gen.Orph -valmisteen käyttöä ja käyttämään sen jälkeen luotettavaa ehkäisymenetelmää 3 kuukauden ajan ennen hedelmöityksen yrittämistä.

Erytisryhmät

Vähäisen kokemuksen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun Miglustat Gen.Orph -valmistetta 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 Gen.Orph -valmisteen käytöstä näiden potilaiden hoidossa ei ole riittävästi kliinistä kokemusta, eikä annostussuosituksia voida siksi antaa. Miglustat Gen.Orph -valmistetta ei suositella annettavaksi potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m²).

Tyypin 1 Gaucher'n tauti

Miglustaatin ja entsyymikorvaushoidon välillä ei ole tehty suoraa vertailua aiemmin hoitamattomilla, tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavilla potilailla, eikä miglustaatin paremmasta tehosta tai turvallisuudesta entsyymikorvaushoitoon verrattuna ole näyttöä. Entsyymikorvaushoito on tavanomainen hoito tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastaville potilaille (ks. kohta 5.1). Miglustaatin 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 miglustaattihoitoa 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 verihäntämäärien seuranta suositetaan. On näet havaittu lievää verihäntämäärän vähenemistä ilman että verenvuotoja olisi ilmaantunut tyypin 1 Gaucher'n tautia sairastavilla potilailla, jotka siirtyivät entsyymikorvaushoidosta miglustaatin käyttöön.

Niemann-Pickin tyypin C tauti

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

Joillakin Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavilla, Miglustaatin -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. Miglustat Gen.Orph-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 miglustaatin ja imigluseraasi-entsyymikorvaushoidon samanaikainen käyttö tyypin 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 osoitti myös, että miglustaatti ei vaikuta imigluseraasin farmakokinetiikkaan tai vaikuttaa siihen vain vähän.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Miglustat Gen.Orph -valmisteen 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. Miglustat Gen.Orph -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö miglustaatti äidinmaitoon. Miglustat Gen.Orph -valmistetta ei saa ottaa imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että miglustaatti vaikuttaa epäedullisesti siittiöitä kuvaaviin muuttujiin (liikkuvuuteen ja morfologiaan), ja tämä heikentää fertiilitettä (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Kunnes lisätietoja saadaan, suositetaan, että miespotilaiden on ennen siittämisaikaita syytä lopettaa Miglustat Gen.Orph -valmisteen 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 Gen.Orph -hoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Miglustat Gen.Orph -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 annoksella 50–200 mg kolme kertaa vuorokaudessa, keskimäärin 2,1 vuoden ajan. Näistä potilaista 132:lla oli tyyppin 1 Gaucher'n tauti ja 40:llä oli Niemann-Pickin tyyppin 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.

Veri ja imukudos

Yleinen *Trombosytopenia*

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen *Painonlasku, vähentynyt ruokahalu*

Psyykkiset häiriöt

Yleiset *Masennus, unettomuus, heikentynyt sukupuoli-halukkuus*

Hermosto

Hyvin yleinen *Vapina*

Yleiset *Perifeerinen neuropatia, ataksia, amnesia, parestesia, hypestesia, päänsärky, heitehuimaus*

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset *Ripuli, ilmavaivat, vatsakipu*

Yleiset *Pahoinvointi, oksentelu, vatsan turvotus / vatsavaivat, ummetus, dyspepsia*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset *Lihaskrampit, lihasheikkous*

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset *Uupumus, voimattomuus, vilunväristykset ja sairauden tunne*

Tutkimukset

Yleinen *Poikkeava hermojohtumistutkimuksen 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

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 granulositypenia, 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

Tyyppin 1 Gaucher'n tauti

Gaucher'n tauti on perinnöllinen aineenvaihduntahäiriö, 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 synteessin 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 glukosyyliceramidaasiyntaasiin kohdistuva estovaikutus muodostaa perusteen Gaucher'n taudin substraattipelkistyshoidolle.

Miglustaatin avaintutkimus tehtiin potilailla, jotka eivät voineet saada tai eivät halunneet entsyymikorvaushoitoa. Syynä tähän olivat muun muassa laskimoinfuusiokuormitus ja vaikeudet laskimoyhteyden avaamisessa. Tähän 12 kuukauden mittaiseen ei-vertailevaan tutkimukseen otettiin mukaan 28 lievää tai keskivaikeaa tyyppin 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 miglustaattia monoterapiana 18 kuukauden kestoisessa jatko-osassa. Tutkimuksen ensimmäisessä 6 kuukauden jaksossa miglustaattihoitoon siirtyneiden potilaiden maksan ja pernan tilavuus ja hemoglobiinipitoisuus pysyivät ennallaan. Joidenkin potilaiden trombosyyttiarvo pieneni ja kitotriosidaasin aktiivisuus lisääntyi, mikä viittaa siihen, että monoterapia miglustaatilla ei välttämättä hillitse 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 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 luostumuutoksia arvioitiin kolmessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa. Potilaita oli hoidettu miglustaatilla annoksin 100 mg kolme kertaa vuorokaudessa kahteen vuoteen asti ($n = 72$). Kontrollioimattoman 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. 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 Miglustaatin -valmisteiden teho ja turvallisuus perustuvat hoidettaessa Niemann-Pickin tyyppi 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 Miglustaatin -hoitoa yli 3 vuotta. Retrospektiiviseen katsaukseen osallistui 66 Miglustaatin -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 Miglustaatin -annos oli 200 mg kolme kertaa vuorokaudessa; lapsipotilaiden annosta säädettiin potilaan pinta-alan mukaan.

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

Niemann-Pickin tyypin C tautia sairastavien potilaiden Miglustat Gen.Orph-hoidosta saama neurologisten ilmentymien vähenemisen hyöty on arvioitava säännöllisesti, esim. 6 kuukauden välein. Hoidon jatkuminen on arvioitava viimeistään vuoden Miglustat Gen.Orph-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 puoliintumisajan 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_{τ} -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 kreatiinipuhdistuma 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 sairastavista, eikä vanhuksista (yli 70-vuotiaista).

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 samansuuruinen kuin ihmisillä todettu altistus (AUC_{0-∞})-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. Mekanismia 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 koirailta että naarailta 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

natriumtärkkelys, glykolaatti (tyyppi A)
povidoni (K30)
magnesiumstearaatti.

Kapselikuori
liivate
titaanidioksidi (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei säilytystä koskevia erityisvaatimuksia.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyamidi-/alumiini-/PVC-/alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauksessa on 12 läpipainoliuskaa, joissa jokaisessa on 7 kapselia. Pakkauksessa on yhteensä 84 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline
92213 Saint Cloud Cedex Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1232/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. marraskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Miglustat Gen.Orph 100 mg, kova kapseli
miglustaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 100 mg miglustaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli.
84 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline
92213 Saint Cloud CedexRanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1232/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Miglustat Gen.Orph

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Miglustat Gen.Orph 100 mg, kova kapseli
miglustaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Gen.Orph (Logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Miglustat Gen.Orph 100 mg, kova kapseli miglustaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Miglustat Gen.Orph on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Miglustat Gen.Orphia
3. Miten Miglustat Gen.Orphia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Miglustat Gen.Orphin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Miglustat Gen.Orph on ja mihin sitä käytetään

Miglustat Gen.Orphin vaikuttava aine, miglustaatti, kuuluu ryhmään lääkkeitä, jotka vaikuttavat aineenvaihduntaan. Sitä käytetään kahden taudin hoitoon:

- **Miglustat Gen.Orph käytetään aikuisten lievän ja keskivaikean tyypin 1 Gaucher'n taudin hoitoon.**

Tyypin 1 Gaucher'n taudissa aine nimeltään glukosyyliceramidi ei poistu kehostasi. Sitä kertyy immuunijärjestelmän tiettyihin soluihin. Tästä voi seurata maksan ja pernan laajentumista, verimuutoksia ja luusairauksia.

Tyypin 1 Gaucher'n taudin tavallinen hoito on entsyymikorvaushoito. Miglustat Gen.Orphia annetaan vain potilaille, joille entsyymikorvaushoito ei sovi.

- **Lisäksi Miglustat Gen.Orph käytetään aikuisten ja lasten Niemann-Pickin tyypin C tautiin liittyvien etenevien hermo-oireiden hoitoon.**

Jos sairastat Niemann-Pickin tyypin C tautia, erilaiset rasvat, kuten glykosfingolipidit, kertyvät aivojen soluihin. Tämä voi johtaa hermojen toiminnan häiriöihin, kuten silmien liikkeiden hidastumiseen sekä tasapainon, nielemisen ja muistin häiriöihin sekä kouristuskohtauksiin.

Miglustat Gen.Orph toimii estämällä glukosyyliceramidisyntaasi-nimisen entsyymin toimintaa. Tämä entsyymi vastaa useimpien glykosfingolipidien tuotannon ensimmäisestä vaiheesta elimistössä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Miglustat Gen.Orphia

Älä käytä Miglustat Gen.Orphia

- jos olet allerginen miglustaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Miglustat Gen.Orphia

- jos sinulla on munuaissairaus.

- jos sinulla on maksasairaus.

Lääkärisi tekee sinulle seuraavat tutkimukset ennen Miglustat Gen.Orph -hoidon aloittamista ja hoidon aikana:

- käsien ja jalkojen hermojen tutkimus
- B₁₂-vitamiiniarvojen mittaaminen
- seuraa kasvuasi, jos olet lapsi tai nuori ja sairastat Niemann-Pickin tyyppin C tautia
- verihiutalemäärän seuranta.

Nämä tutkimukset tehdään siksi, että joillakin potilailla on esiintynyt Miglustat Gen.Orph -hoidon aikana käsien ja jalkojen puutumista tai pistelyä tai painon laskua. Tutkimusten avulla lääkäri voi selvittää, johtuvatko nämä vaikutukset sairaudestasi, jostakin muusta tilasta vai ovatko ne Miglustat Gen.Orphin haittavaikutuksia (lisätietoja on kohdassa 4).

Jos sinulla on ripuli, lääkärisi voi pyytää sinua muuttamaan ruokavaliotasi siten, että saat vähemmän laktoosia ja muita hiilihydraatteja, kuten sakkaroosia (ruokosokeria eli tavallista sokeria) tai hän voi pyytää sinua ottamaan Miglustat Gen.Orphia muulloin kuin aterian yhteydessä tai pienentämään annostasi väliaikaisesti. Joissakin tapauksissa lääkäri voi määrätä ripulilääkettä, kuten loperamidia. Jos ripuli ei parane näillä toimenpiteillä tai jos sinulla on muita vatsaoireita, ota yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi voi tällöin päättää tehdä lisätutkimuksia.

Miespotilaiden on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää Miglustat Gen.Orph -hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille), joilla on tyyppin 1 Gaucher'n tauti, sillä ei tiedetä, onko lääke tehokas näiden potilaiden hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Miglustat Gen.Orph

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkäriille, jos käytät jotakin imigluseraasia sisältävää lääkevalmistetta, joita käytetään toisinaan samanaikaisesti Miglustat Gen.Orphin kanssa. Ne saattavat vähentää Miglustat Gen.Orphin määrää elimistössäsi.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Älä ota Miglustat Gen.Orphia, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Lisätietoja saat lääkäriiltäsi. Käytä luotettavaa raskauden ehkäisyä Miglustat Gen.Orphin ottamisen aikana. Älä imetä Miglustat Gen.Orphin ottamisen aikana.

Miespotilaiden on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää Miglustat Gen.Orph -hoidon ajan ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriiltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Miglustat Gen.Orph voi aiheuttaa huimausta. Älä aja autoa tai käytä mitään työkaluja tai koneita, jos tunnet huimausta.

3. Miten Miglustat Gen.Orphia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriiltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- **Tyyppin 1 Gaucher'n taudissa:** Tavanomainen annos aikuisille on yksi kapseli (100 mg) kolme kertaa vuorokaudessa (aamulla, iltapäivällä ja illalla). Tällöin suurin vuorokausiannos on kolme kapselia (300 mg).
- **Niemann-Pickin tyyppin C taudissa:** Aikuisille ja (yli 12-vuotiaille) nuorille tavallinen annos on kaksi kapselia (200 mg) kolme kertaa vuorokaudessa (aamulla, iltapäivällä ja illalla). Näin ollen vuorokautinen suurin kapselimäärä on kuusi (600 mg).

Alle 12-vuotiaille Niemann-Pickin tyyppin C tautia sairastaville lapsille lääkäri säätää annosta.

Jos sinulla on munuaisvika, voi aloitusannoksesi olla edellä mainittua pienempi. Lääkärisi voi pienentää annostasi, esim. yhteen kapseliin (100 mg) kerran tai pari kertaa vuorokaudessa, jos sinulla on ripulia ja käytät Miglustat Gen.Orphia (ks. kohta 4). Lääkäri kertoo, kuinka kauan hoitoa jatketaan.

Miglustat Gen.Orph voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Niele kapseli kokonaisuena vesilasillisen kanssa.

Jos otat enemmän Miglustat Gen.Orphia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän kapseleita kuin lääkäri on määrännyt, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Miglustaattiaon käytetty kliinisissä tutkimuksissa annoksina, jotka ovat kymmenen kertaa suurempia kuin suositusannos: seurauksena oli valkoisten verisolujen määrän pieneneminen ja muita haittavaikutuksia, jotka olivat samankaltaisia kuin kohdassa 4 kuvatut vaikutukset.

Jos unohdat ottaa Miglustat Gen.Orphia

Ota seuraava kapseli tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Miglustat Gen.Orphin käytön

Älä lopeta Miglustat Gen.Orphin käyttöä kysymättä ensin lääkäriltäsi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset:

Joillakin potilailla on esiintynyt käsien ja jalkaterien pistelyä tai puutumista (yleinen vaikutus). Nämä oireet voivat johtua Miglustat Gen.Orphin aiheuttamista ääreishermoston vaurioista tai potilaan aiemmasta sairaudesta. Tilannetta arvioidaan muutamien testien avulla ennen Miglustat Gen.Orph -hoitoa ja sen aikana (ks. kohta 2).

Jos sinulla on näitä haittavaikutuksia, kysy neuvoa lääkäriltä mahdollisimman pian.

Jos sinulla on lievää vapinaa, yleensä käsien vapinaa, kysy neuvoa lääkäriltä mahdollisimman pian. Usein vapina häviää ilman, että hoito joudutaan lopettamaan. Joissakin tapauksissa voi olla tarpeen pienentää annosta tai lopettaa Miglustat Gen.Orph -hoito, jotta vapina loppuu.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia – voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä

Tavallisimmat haittavaikutukset ovat ripuli, ilmavaivat, vatsakivut, painon lasku ja heikentynyt ruokahalu.

Jos painosi laskee, kun aloitat Miglustat Gen.Orph -hoidon, sinun ei tarvitse huolestua siitä. Painon lasku pysähtyy tavallisesti, kun hoitoa jatketaan.

Yleisiä haittavaikutuksia – voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä

Yleisiä haittavaikutuksia ovat päänsärky, huimaus, tuntoharhat (pistely tai puuttuminen), koordinaation häiriöt, hypestesia (alentunut kosketustunto), ruoansulatushäiriöt (näristys), pahoinvointi, ummetus ja oksentelu, vatsan (mahan) turpoaminen tai vatsavaivat ja trombosytopenia (verihitataleniukkuus). Neurologiset oireet ja verihitataleniukkuus voivat myös johtua sairaudestasi.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat lihaskouristukset tai -heikkous, uupuminen, vilunväristykset ja sairauden tunne, masentuminen, univaikeudet, muistamattomuus ja heikentynyt sukupuolinen halukkuus.

Useimmilla potilailla yksi tai useampi näistä haittavaikutuksista esiintyy tavallisesti hoidon alussa tai ajoittain hoidon aikana. Vaikutukset ovat useimmiten lieviä ja häviävät melko nopeasti. Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa häiritseviä oireita, ota yhteyttä lääkäriisi. Hän voi pienentää Miglustat Gen.Orph -annostustasi tai suositella muita lääkkeitä haittavaikutusten lieventämiseksi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Miglustat Gen.Orphin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ei säilytystä koskevia erityisvaatimuksia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Miglustat Gen.Orph sisältää

Vaikuttava aine on miglustaatti (100 mg).

Muut aineet ovat:

natriumtärkkelys, glykolaatti (tyyppi A),
povidoni (K30),
magnesiumstearaatti,
liivate,
titaanidioksidi (E 171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Miglustat Gen.Orph 100 mg:n kapselit ovat valkoisia läpinäkymättömiä kovia liivatekapseleita, koko 4, pituus noin 14,0 mm
Pakkauksessa on 12 läpipainoliuskaa, joissa kussakin on 7 kapselia. Pakkauksessa on yhteensä 84 kapselia.

Myyntiluvan haltija:

Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline

92213 Saint Cloud CedexRanska

Valmistaja:

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Gen.Orph
Tél/Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

България

Диакомерс ЕООД
Тел.: +359 2 807 50 00
E-mail: diacommerce@diacommerce.bg

Česká republika

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Danmark

Gen.Orph
Tlf: +46 (0)8 21 54 45
e-mail: pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Deutschland

Gen.Orph
Tel: +49 30 8560687897
email: pharmacovigilance.DE@propharmagroup.com

Eesti

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Ελλάδα

Gen.Orph
Τηλ: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

España

Pharma International S.A.
Tel: +34 915 635 856
e-mail: farmacovigilancia@pharmaintl.net

France

Gen.Orph
Tél.: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@gen-orph.com

Hrvatska

Lietuva

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Luxembourg/Luxemburg

Gen. Orph
Tél/Tel.: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Magyarország

Gen.Orph
Tel.: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Malta

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@gen-orph.com

Nederland

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Norge

Gen.Orph
Tlf: +46 (0)8 21 54 45
e-mail : pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Österreich

Gen.Orph
Tel : +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Polska

Gen.Orph
Tel.: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Portugal

PharSolution Pharmaceutical Consulting, Lda.
Tel: +351 21 464 32 25
e-mail: pharmacovigilance@pharsolution.com

România

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@gen-orph.com

Ireland

Gen.Orph
Tel : +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Ísland

Gen.Orph
Sími: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@gen-orph.com

Italia

Biovalley Investments Partner S.r.l.
Tel: +39 040 899 2219
e.mail: info@biovalleyinvestmentspartner.it

Κύπρος

Gen.Orph
Τηλ: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Latvija

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@gen-orph.com

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Slovenija

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Slovenská republika

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Suomi/Finland

Gen.Orph
Puh/Tel : +46 (0)8 21 54 45
e-mail : pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Sverige

Gen.Orph
Tel: +46 (0)8 21 54 45
e-mail : pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

United Kingdom

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi: {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.