

 17. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Miglustat "Bluefish", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

 28969

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Miglustat "Bluefish"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder 100 mg miglustat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler.

Hvide, hårde gelatinekapsler, str. 4, indeholdende et ensartet hvidt eller næsten hvidt granulat.

Kapslens længde er ca. 14,3 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Miglustat er indiceret til oral behandling af voksne patienter med let til moderat Gauchers sygdom, type 1. Miglustat må kun bruges til behandling af patienter, hvor enzymsubstitutionsterapi ikke er egnet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Miglustat ”Bluefish” er indiceret til behandling af progressive neurologiske manifestationer hos voksne patienter og pædiatriske patienter med Niemann-Picks sygdom, type C (se pkt. 4.4 og 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør ledes af læger, der har det nødvendige kendskab til behandling af Gauchers sygdom eller Niemann-Picks sygdom, type C.

**Dosering**

Behandlingen bør ledes af læger, der har det nødvendige kendskab til behandling af Gauchers sygdom eller Niemann-Picks sygdom, type C.

Dosering

*Dosis ved Gauchers sygdom, type 1*

*Voksne*

Den anbefalede startdosis for behandling af voksne patienter med Gauchers sygdom, type 1 er 100 mg tre gange daglig.

Midlertidig dosisreduktion til 100 mg en eller to gange daglig kan være nødvendig hos visse patienter på grund af diarré.

*Pædiatrisk population*

Efficacy af Miglustat ”Bluefish” hos børn og unge i alderen 0-17 år med Gauchers sygdom, type 1, er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

*Dosis ved Niemann-Picks sygdom, type C*

*Voksne*

Den anbefalede dosis til behandling af voksne patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, er 200 mg tre gange dagligt.

*Pædiatrisk population*

Den anbefalede dosis til behandling af unge patienter (på 12 år og derover) med Niemann-Picks sygdom, type C er 200 mg tre gange dagligt.

Dosis til patienter under 12 år skal justeres på basis af legemsoverflade som vist nedenfor:

|  |  |
| --- | --- |
| Legemsoverflade (m2) | Anbefalet dosis |
| > 1,25 | 200 mg tre gange dagligt |
| > 0,88 – 1,25 | 200 mg to gange dagligt |
| > 0,73 – 0,88 | 100 mg tre gange dagligt |
| > 0,47 – 0,73 | 100 mg to gange dagligt |
| ≤ 0,47 | 100 mg én gang dagligt |

Midlertidig dosisreduktion kan være nødvendig hos visse patienter på grund af diarré.

Patienternes gavn af behandling med Miglustat ”Bluefish” skal evalueres regelmæssigt (se pkt. 4.4).

Der er begrænset erfaring med anvendelsen af Miglustat ”Bluefish” til patienter under 4 år med Niemann-Picks sygdom, type C.

*Særlige populationer*

*Ældre*

Der er ingen erfaring med Miglustat ”Bluefish” hos patienter over 70 år.

*Nyreinsufficiens*

Farmakokinetiske data tyder på øget systemisk eksponering for miglustat hos patienter med nyreinsufficiens. Hos patienter med en justeret kreatinin-clearance på 50-70 ml/min/1,73 m2 bør indgivelsen starte med en dosis på 100 mg to gange daglig hos patienter med Gauchers sygdom, type 1 og en dosis på 200 mg to gange dagligt (justeret efter legemsoverflade hos patienter under 12 år) hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C.

Hos patienter med en justeret kreatinin-clearance på 30-50 ml/min/1,73 m2 bør indgivelsen starte med en dosis på 100 mg en gang daglig hos patienter med Gauchers sygdom, type 1 og en dosis på 100 mg to gang dagligt (justeret efter legemsoverflade hos patienter under 12 år) hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C.

Anvendelse til patienter med svær nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min/1,73 m2) kan ikke anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Leverinsufficiens*

Miglustat ”Bluefish” er ikke evalueret hos patienter med leverinsufficiens.

Administration

Miglustat kan tages sammen med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Tremor*

Cirka 37 % af patienterne i kliniske studier med Gauchers sygdom, type 1 og 58 % af patienterne i et klinisk studie med Niemann-Picks sygdom, type C, rapporterede om tremor ved behandling. Ved Gauchers sygdom, type 1 blev disse tremortilstande beskrevet som en overdreven fysiologisk tremor i hænderne. Tremoren begyndte i reglen inden for den første måned af behandlingen og aftog i mange tilfælde efter mellem 1 til 3 måneder af fortsat behandling. Dosisreduktion kan bedre tremoren, i reglen inden for nogle dage, men seponering af behandlingen kan sommetider være påkrævet.

*Gastrointestinale forstyrrelser*

Gastrointestinale bivirkninger, hovedsageligt diarré, er observeret hos mere end 80% af patienterne, enten ved behandlingsstart eller intermitterende under behandlingen (se pkt. 4.8). Mekanismen er højst sandsynligt hæmning af intestinale disaccharidaser såsom sucrase-isomaltase i mave-tarmkanalen, som medfører nedsat absorption af disaccharider fra føden. I klinisk praksis er det observeret, at miglustatinducerede gastrointestinale bivirkninger reagerer på individuelle kostændringer (for eksempel nedsat indtagelse af saccharose, lactose og andre kulhydrater), på indtagelse af miglustat mellem måltiderne og/eller på lægemidler mod diarré, såsom loperamid. Hos nogle patienter kan en midlertidig dosisnedsættelse være nødvendig. Patienter med kronisk diarré eller andre vedvarende gastrointestinale bivirkninger, som ikke reagerer på disse tiltag, skal undersøges nærmere i overensstemmelse med klinisk praksis. Miglustat ”Bluefish” er ikke undersøgt hos patienter med signifikant gastrointestinal sygdom, herunder inflammatorisk tarmsygdom, i anamnesen.

*Effekt på spermatogenese*

Pålidelige præventionsmetoder bør opretholdes, mens mandlige patienter tager Miglustat ”Bluefish” og i 3 måneder efter ophør. Miglustat ”Bluefish” skal seponeres og pålidelig prævention skal anvendes i de næste 3 måneder før forsøg på at blive gravide (se pkt. 4.6 og 5.3). Undersøgelser på rotter har vist, at miglustat har en negativ effekt på spermatogenese og spermparametre samt nedsætter fertiliteten (se pkt. 4.6 og 5.3).

*Særlige populationer*

På grund af begrænset erfaring bør Miglustat ”Bluefish” anvendes med forsigtighed hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens. Der er en nøje sammenhæng mellem nyrefunktion og clearance af miglustat, og eksponering for miglustat er markant øget hos patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Der er for øjeblikket utilstrækkelig klinisk erfaring med disse patienter til, at der kan gives doseringsanbefalinger. Anvendelse af Miglustat ”Bluefish” til patienter med svær nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min/1,73 m2) kan ikke anbefales.

*Gauchers sygdom type 1*

Der er ikke udført direkte sammenligninger med enzymsubstitutionsterapi (ERT) hos behandlingsnaive patienter med Gauchers sygdom, type 1, og der er intet bevis for, at Miglustat ”Bluefish” har fordele med hensyn til effektivitet eller sikkerhed i forhold til ERT. ERT er standardbehandling for patienter, der kræver behandling for Gauchers sygdom type 1 (se pkt. 5.1). Miglustat ”Bluefish”s virkning og sikkerhed er ikke specifikt evalueret hos patienter med svær Gauchers sygdom.

Regelmæssig monitorering af vitamin B12-niveau anbefales på grund af den høje forekomst af vitamin B12-mangel hos patienter med Gauchers sygdom, type 1.

Der er indberettet tilfælde af perifer neuropati hos patienter behandlet med miglustat med eller uden samtidige tilstande som vitamin B12-mangel og monoklonal gammopati. Perifer neuropati synes at være mere almindelig hos patienter med Gauchers sygdom, type I sammenlignet med befolkningen i almindelighed. Alle patienter bør vurderes neurologisk ved påbegyndelse af behandling og løbende derefter.

Hos patienter med Gauchers sygdom, type 1, anbefales monitorering af trombocyttallet. Let nedsat trombocyttal uden forbindelse med blødning blev observeret hos patienter med Gauchers sygdom, type 1, som skiftede fra ERT til miglustat.

*Niemann-Picks sygdom, type C*

Fordelen ved behandling af neurologiske manifestationer med Miglustat ”Bluefish” hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, skal regelmæssigt evalueres f.eks. hver 6. måned. Fortsat behandling skal revurderes efter mindst 1 års behandling med Miglustat ”Bluefish”.

Der er observeret let nedsat thrombocyttal uden associeret blødning hos nogle patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, som er behandlet med miglustat. Hos patienter, der var inkluderet i den kliniske undersøgelse, havde 40-50 % af patienterne ved baseline thrombocyttal, der lå under den nedre normale grænseværdi. Overvågning af thrombocyttallet anbefales hos disse patienter.

Pædiatrisk population

Der har været rapporteret reduceret vækst hos nogle pædiatriske patienter med Niemann-Picks sygdom, type C i den tidlige fase af behandlingen med miglustat, hvor den initialt reducerede vægtøgning kan være ledsaget eller efterfulgt af reduceret højdevækst. Under behandling med Miglustat ”Bluefish” skal væksten overvåges hos pædiatriske patienter og unge. Balancen mellem fordele og ulemper ved fortsat behandling skal revurderes på individuel basis.

**Miglustat ”Bluefish” indeholder natrium:**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hård kapsel, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Begrænsede data tyder på, at samtidig indgivelse af miglustat og enzymsubstitutionsterapi med imiglucerase hos patienter med Gauchers sygdom, type 1 kan medføre reduceret eksponering for miglustat (reduktioner på cirka 22 % i Cmax og 14 % i AUC blev observeret i en lille parallel-gruppeundersøgelse). Denne undersøgelse tyder også på, at miglustat ikke har nogen eller begrænset effekt på farmakokinetikken af imigluceras.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af miglustat hos gravide kvinder. Dyrestudier har påvist toksicitet hos moder og foster, herunder nedsat embryo-føtal overlevelse (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Miglustat passerer placenta og bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om miglustat udskilles i mælk. Miglustat bør ikke tages under amning.

Fertilitet

Rottestudier har vist, at miglustat har negativ virkning på spermparametre (motilitet og morfologi), hvorved fertiliteten reduceres (se pkt. 4.4 og 5.3).

*Kontraception hos mænd og kvinder*

Kvinder i den fertile alder skal anvende prævention. Sikre

præventionsmetoder skal opretholdes mens mandlige patienter bruger Miglustat ”Bluefish” og i 3 måneder efter seponering af lægemidlet (se pkt. 4.4 og 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Miglustat ”Bluefish” påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Svimmelhed er indberettet som en almindelig bivirkning, og patienter, der lider af svimmelhed, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger, som blev rapporteret i kliniske studier med miglustat, var diarré, flatulens, abdominalsmerter, vægttab og tremor (se pkt. 4.4). Den hyppigst rapporterede alvorlige bivirkning i kliniske studier med miglustat var perifer neuropati (se pkt. 4.4).

I 11 kliniske undersøgelser med forskellige indikationer blev 247 patienter behandlet med miglustat med doser på 50-200 mg t.i.d. i en periode på gennemsnitligt 2,1 år. Af disse patienter havde 132 Gauchers sygdom, type 1 og 40 havde Niemann-Picks sygdom, type C. Bivirkningerne var generelt af let til moderat sværhedsgrad og forekom med samme hyppighed uafhængigt af indikation og dosering.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske undersøgelser og spontane indberetninger, som forekommer hos >1 % af patienterne, er angivet nedenfor efter systemorganklasse og frekvens (meget almindelig: ≥1/10, almindelig ≥1/100 til <1/10, ikke almindelig: ≥1/1.000 til <1/100, sjælden: ≥1/10.000 til <1/1.000, meget sjælden: <1/10.000).

Bivirkningerne inden for hver frekvensgruppe er angivet i forhold til, hvor alvorlige de er, med de alvorligste først.

*Blod og lymfesystem*

Almindelig: Trombocytopeni

*Metabolisme og ernæring*

Meget almindelig: Vægttab, nedsat appetit

*Psykiske forstyrrelser*

Almindelig: Depression, søvnløshed, nedsat libido

*Nervesystemet*

Meget almindelig: Tremor

Almindelig: Perifer neuropati, ataksi, amnesi, paræstesi, hypæstesi, hovedpine, svimmelhed

*Mave-tarm-kanalen*

Meget almindelig: Diarré, flatulens, abdominalsmerter

Almindelig: Kvalme, opkastning, abdominal distension/ubehag, obstipation, dyspepsi

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Almindelig: Muskelspasmer, muskelsvaghed

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Almindelig: Træthed, asteni, kuldegysninger og utilpashed

*Undersøgelser*

Almindelig: Undersøgelser af nerveimpulsoverledning unormale

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Vægttab er rapporteret hos 55 % af patienterne. Den højeste forekomst blev observeret mellem 6 og 12 måneder.

Miglustat er undersøgt ved indikationer, hvor visse hændelser rapporteret som bivirkninger, som f.eks. neurologiske og neuropsykologiske symptomer/tegn, kognitiv dysfunktion og trombocytopeni, også kunne skyldes de underliggende sygdomme.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Ingen akutte symptomer på overdosering er blevet identificeret. Miglustat er indgivet i doser på op til 3000 mg/dag i op til seks måneder hos HIV-positive patienter under kliniske forsøg. De observerede bivirkninger omfattede granulocytopeni, svimmelhed og paræstesi. Leukopeni og neutropeni er ligeledes observeret i en lignende patientgruppe, der modtog 800 mg/dag eller højere dosis.

Behandling

I tilfælde af overdosering anbefales almen, understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

 NBS - kun til sygehuse og speciallæger i intern medicin, hæmatologi

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre fordøjelseskanal- og stofskifteprodukter.
ATC-kode: A16AX06.

Gauchers sygdom, type 1

Gauchers sygdom er en nedarvet stofskiftelidelse, som skyldes en manglende evne til at nedbryde glucosylceramid, hvilket resulterer i lysosomal oplagring af dette stof og udbredt patologi. Miglustat er en hæmmer af glucosylceramidsyntase, det enzym, der er ansvarligt for det første trin i syntesen af de fleste glycolipider. *In vitro* hæmmes glucosylceramid-syntesen af miglustat med en IC50 på 20-37 μm. Ved *in vitro* undersøgelser er der desuden påvist en hæmmende funktion på en non-lysosomal glucosylceramidase. Den hæmmende funktion på glucosylceramidsyntesen danner grundlaget for substratreduktionsterapi ved Gauchers sygdom.

Det centrale forsøg med miglustat blev gennemført på patienter, der ikke kunne eller ikke ville modtage ERT. Årsagerne til ikke at modtage ERT omfattede belastningen ved intravenøse infusioner og vanskelighed ved venøs adgang. Otteogtyve patienter med let til moderat Gauchers sygdom, type 1 blev inkluderet i denne 12 måneders ikke-komparative undersøgelse, og 22 gennemførte undersøgelsen. Efter 12 måneder var der en gennemsnitlig reduktion i leverorganvolumen på 12,1 % og en gennemsnitlig reduktion i miltvolumen på 19,0 %. En gennemsnitlig forøgelse af hæmoglobin-koncentrationen på 0,26 g/dl samt en gennemsnitlig forøgelse af trombocyttallet på 8,29 x 109/l blev observeret. Atten patienter fortsatte dernæst med at modtage miglustat under en frivillig forlængelse af behandlingsprotokollen. Den kliniske nytte er blevet vurderet efter 24 og 36 måneder hos 13 patienter. Efter 3 års kontinuerlig behandling med miglustat var de gennemsnitlige reduktioner i lever- og miltorganvolumen på henholdsvis 17,5 % og 29,6 %. Der var en gennemsnitlig forøgelse af trombocyttallet på 22,2 x 109/l og en gennemsnitlig forøgelse af hæmoglobinkoncentrationen på 0,95 g/dl.

En anden åben, kontrolleret undersøgelse randomiserede 36 patienter, som havde modtaget minimum 2 års behandling med ERT, i tre behandlingsgrupper: Fortsat behandling med imiglucerase, imiglucerase i kombination med miglustat, eller skift til miglustat. Denne undersøgelse blev gennemført over en 6-måneders randomiseret sammenligningsperiode, efterfulgt af 18 måneders forlængelse, hvor alle patienter fik miglustatmonoterapi. I de første 6 måneder hos patienter, der skiftede til miglustat, var lever- og miltorganvolumina og hæmoglobinniveauer uændrede. Hos nogle patienter var der reduktioner i trombocyttal og forhøjet chitotriosidaseaktivitet, hvilket tyder på, at miglustatmonoterapi måske ikke opretholder samme kontrol med sygdomsaktiviteten hos alle patienter. 29 patienter fortsatte i den forlængede periode. Sammenlignet med målingerne efter 6 måneder var sygdomskontrollen uændret efter 18 og 24 måneders miglustatmonoterapi (henholdsvis 20 og 6 patienter). Ingen patienter udviste hurtig forværring af Gauchers sygdom, type 1, efter skift til miglustatmonoterapi.

Der blev benyttet en samlet daglig dosis på 300 mg miglustat fordelt på tre doser i ovennævnte to undersøgelser. En supplerende monoterapiundersøgelse blev gennemført på 18 patienter ved en samlet daglig dosis på 150 mg, og resultaterne tyder på reduceret effektivitet sammenlignet med en samlet daglig dosis på 300 mg.

Et åbent, non-komparativt studie af 2 års varighed inkluderede 42 patienter med Gauchers sygdom, type 1, som i mindst 3 år havde fået ERT, og som opfyldte kriteriet stabil sygdom i mindst 2 år. Patienterne skiftede til monoterapi med miglustat 100 mg tre gange daglig. Levervolumen (primær effektvariabel) var uændret fra *baseline* til slutningen af behandlingen. Seks patienter afsluttede miglustat-behandling før tid på grund af potentiel forværring af sygdommen, som defineret i studiet. Tretten patienter afbrød behandlingen på grund af en bivirkning. Små gennemsnitlige reduktioner i hæmoglobin [-0,95 g/dl (95 % CI: -1,38; -0,53)] og trombocyttal [-44,1 × 109/l (95 % CI: -57,6; -30,7)] sås mellem *baseline* og studieafslutning. Enogtyve patienter fuldførte 24 måneders behandling med miglustat. Af disse havde 18 patienter værdier ved *baseline*, der lå inden for de fastlagte terapeutiske mål for lever- og miltvolumen, hæmoglobinniveauer og trombocyttal, og 16 patienter opretholdt værdier, der alle lå inden for disse terapeutiske målværdier efter 24 måneder.

Knoglemanifestationer blev evalueret i 3 open-label kliniske undersøgelser hos patienter med Gauchers sygdom, type 1, der blev behandlet med miglustat 100 mg 3 gange daglig i op til 2 år (n=72). I en poolet analyse af ukontrollerede data øgedes knoglemineraltæthedens Z-scores i columna lumbalis og lårbenshovedet med mere end 0,1 enhed fra *baseline* hos 27 (57 %) og 28 (65 %) af patienterne med længdegående knogletæthedsmålinger. Der var ingen tilfælde af knoglekriser, avaskulær nekrose eller fraktur i behandlingsperioden.

Niemann-Picks sygdom, type C

Niemann-Picks sygdom, type C, er en meget sjælden, konstant progressiv og med tiden dødelig neurodegenerativ sygdom, som er karakteriseret ved nedsat intracellulær lipidtransport. De neurologiske manifestationer skønnes at være sekundære til den unormale akkumulation af glycospingolipider i de neuronale og gliale celler.

Data, der understøtter sikkerhed og virkning af miglustat ved Niemann-Picks sygdom, type C, stammer fra et prospektivt, åbent klinisk studie og en retrospektiv undersøgelse. Det kliniske studie omfattede 29 voksne og unge patienter i en 12 måneders kontrolleret periode, efterfulgt af forlænget behandling med en gennemsnitlig varighed fra 3,9 og op til 5,6 år. Yderligere blev 12 pædiatriske patienter inkluderet i et ukontrolleret delstudie med en gennemsnitlig varighed fra 3,1 år og op til 4,4 år. Af de 41 patienter, der deltog i studiet, blev 14 patienter behandlet med miglustat i mere end 3 år. Undersøgelsen omfattede et patientmateriale på 66 patienter, som blev behandlet med miglustat uden for den kliniske undersøgelse med en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 1,5 år. Begge datagrupper omfattede pædiatriske, unge og voksne patienter i alderen fra 1 år til 43 år. Den sædvanlige miglustat dosis til voksne patienter var 200 mg 3 gange dagligt, og var justeret i forhold til legemsoverflade hos pædiatriske patienter.

Generelt viste data, at behandling med miglustat kan reducere progressionen af klinisk relevante neurologiske symptomer hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C.

Fordelen ved behandling med Miglustat ”Bluefish” ved neurologiske manifestationer hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, skal evalueres regelmæssigt f.eks. hver 6. måned. Fortsat behandling skal revurderes efter mindst 1 års behandling med Miglustat ”Bluefish” (se pkt. 4.4).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetiske parametre for miglustat blev vurderet hos raske personer, et lille antal patienter med Gauchers sygdom, type 1, Fabrys sygdom, HIV-inficerede patienter og hos voksne, unge og børn med Niemann-Picks sygdom, type C, eller Gauchers sygdom, type 3.

Kinetikken for miglustat lader til at være dosislineær og tidsuafhængig. Hos raske personer absorberes miglustat hurtigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås cirka 2 timer efter dosering. Absolut biotilgængelighed er ikke bestemt. Samtidig indgivelse af mad mindsker absorptionshastigheden (Cmax blev mindsket med 36 %, og tmax forsinket 2 timer), men det har ingen statistisk signifikant virkning på absorptionsgraden af miglustat (AUC mindsket med 14 %).

Det tilsyneladende distributionsvolumen for miglustat er 83 l. Miglustat bindes ikke til plasmaproteiner. Miglustat elimineres overvejende ved renal udskillelse, med genfinding i urin af uomdannet lægemiddel på 70-80 % af dosis. Tilsyneladende oral clearance (CL/F) er 230 ± 39 ml/min. Den gennemsnitlige halveringstid er 6-7 timer.

Efter administration af en enkelt dosis på 100 mg 14C-miglustat til raske frivillige personer blev 83 % af radioaktiviteten genfundet i urin og 12 % i fæces. Der blev identificeret flere metabolitter i urin og fæces. Den mest fremherskende metabolit i urin var miglustatglucuronid med 5 % af dosis. Den terminale halveringstid for radioaktivitet i plasma var 150 timer, hvilket antyder tilstedeværelse af en eller flere metabolitter med meget lang halveringstid. Denne metabolit er ikke blevet identificeret, men kan akkumulere og nå koncentrationer, der overskrider miglustats ved steady-state.

Miglustats farmakokinetik er ens hos voksne patienter med Gauchers sygdom, type 1 og patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, sammenlignet med raske personer.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data blev opnået hos pædiatriske patienter med Gauchers sygdom, type 3 i alderen 3-15 år, og patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, i alderen 5-16 år. Dosis til børn på 200 mg 3 gange dagligt, justeret i forhold til legemsoverflade, resulterede i Cmax- og AUGτ-værdier, som var på ca. det dobbelte af det, som blev opnået efter 100 mg 3 gange dagligt hos patienter med Gauchers sygdom, type 1, hvilket er i overensstemmelse med miglustats dosis-lineære farmakokinetik. Hos seks patienter med Gauchers sygdom, type 3 var koncentrationen af miglustat i cerebrospinalvæske ved steady state 31,4-67,2 % af indholdet i plasma.

Begrænset data hos patienter med Fabrys sygdom og nedsat nyrefunktion viste, at CL/F mindskes med aftagende nyrefunktion. Mens antallet af forsøgspersoner med let og moderat nyreinsufficiens var meget lille, tyder dataene på et omtrentligt fald i CL/F på henholdsvis 40 % og 60 % ved let og moderat nyreinsufficiens (se pkt. 4.2). Data for svær nyreinsufficiens er begrænset til to patienter med kreatinin-clearance i området 18-29 ml/min. og kan ikke ekstrapoleres under dette område. Disse data tyder på et fald i CL/F på mindst 70 % hos patienter med svær nyreinsufficiens.

Over rækken af tilgængelige data blev der ikke bemærket nogen signifikante relationer eller tendenser mellem miglustats farmakokinetiske parametre og demografiske variabler (alder, BMI, køn eller race).

Der foreligger ingen tilgængelige farmakokinetiske data for patienter med leverinsufficiens eller ældre (>70 år).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De væsentligste virkninger, der var fælles for alle arter, var vægttab og diarré og, ved højere doser, skader på den gastrointestinale mucosa (erosioner og ulceration). Derudover var de virkninger, der sås hos dyr ved doser, som medfører eksponeringsniveauer, som er de samme eller moderat højere end det kliniske eksponeringsniveau: ændringer i lymfeorganer hos alle testede arter, påvirkning af aminotransferaser, vakuolisering i thyroidea og pancreas, katarakt, nefropati og myokardieændringer hos rotter. Disse resultater blev betragtede som følger af svækkelse.

Indgivelse af miglustat til han- og hun-Sprague-Dawley-rotter ved oral gavage i 2 år i dosisniveauer på 30, 60 og 180 mg/kg/dag medførte øget forekomst af hyperplasi i testis’ interstitielle celler (Leydigs celler) og adenomer hos hanrotter på alle dosisniveauer. Den systemiske eksponering ved den laveste dosis var mindre eller sammenlignelig med den, der ses hos mennesker (baseret på AUC0-∞) ved den anbefalede dosis for mennesker. Et No Observed Effect Level (NOEL) blev ikke fastlagt, og effekten var ikke dosisafhængig. Der var ingen lægemiddelrelateret stigning i tumorincidensen hos han- eller hunrotter i noget andet organ. Mekanismeundersøgelser viste en for rotter specifik mekanisme, som skønnes at være af ringe relevans for mennesker.

Indgivelse af miglustat til han- og hun-CD1-mus ved oral gavage i 2 år (dosisreduktion efter ½ år) i dosisniveauer på 210, 420 og 840/500 mg/kg/dag medførte øget forekomst af inflammatoriske og hyperplastiske læsioner i tyktarmen hos begge køn. Baseret på mg/kg/dag og korrigeret for forskelle i fækal udskillelse, svarede doserne til 8,16 og 33/19 gange den højeste anbefalede humane dosis (200 mg 3 gange daglig). Carcinomer i tyktarmen forekom lejlighedsvist ved alle doser med en statistisk signifikant stigning ved de høje doser. Det kan ikke udelukkes, at disse fund har relevans for mennesker. Der var ingen lægemiddelrelateret stigning i tumorincidensen i noget andet organ.

Miglustat viste ikke noget potentiale for mutagene eller clastogene effekter i et standardbatteri af genotoksicitetstest.

Undersøgelser af toksicitet ved gentagne doser hos rotter viste degeneration og atrofi af de seminiferiske tubuli. Andre undersøgelser viste ændringer i spermparametre (spermkoncentration, motilitet og morfologi) overensstemmende med en observeret reduktion af fertiliteten. Disse virkninger opstod ved dosisniveauer justeret for kropsoverflade svarende til dem hos patienter, men udviste reversibilitet.

Miglustat mindskede embryo-/føtal overlevelse hos rotter og kaniner, dystoci blev indberettet, postimplantationstab blev forøget, og der var en øget forekomst af vaskulære anomalier hos kaniner. Disse virkninger kan delvist være relaterede til maternel toksicitet.

Ændringer i laktation blev observeret hos hunrotter i en 1-årig undersøgelse. Mekanismerne ved denne virkning er ikke kendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Natriumstivelsesglycolat type A

Povidon

Magnesiumstearat

Kapselskal

Titandioxid (E171)

Gelatine

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid, hård gelatinekapsel i Aclar-Alu blister (PVC/PE/PCTFE-Alu blister).

Pakningsstørrelser: 84 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bluefish Pharmaceuticals AB

Gävlegatan 22

113 30 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 53095

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 30. september 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 17. august 2023