

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zavesca 100 mg kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 100 mg miglustat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård.

Hvide kapsler med "OGT 918" trykt i sort på overdelen og "100" trykt i sort på underdelen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Zavesca 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 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 dagligt.

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

Pædiatrisk population

Zavescas virkning 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 (m ²)	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.

Patientens gavn af behandling med Zavesca skal evalueres regelmæssigt (se pkt. 4.4).

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

Særlige populationer

Ældre

Der er ingen erfaring med anvendelse af Zavesca 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 dagligt 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 én gang dagligt hos patienter med Gauchers sygdom, type 1 og en dosis på 100 mg to gange 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

Zavesca er ikke evalueret hos patienter med leverinsufficiens.

Administration

Zavesca 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 kliniske studier 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 1 til 3 måneder med 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 miglustat-inducerede gastrointestinale bivirkninger reagerer på individuelle kostændringer (for eksempel nedsat indtagelse af saccharose, lactose og andre kulhydrater), på indtagelse af Zavesca 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. Zavesca er ikke undersøgt hos patienter med signifikant gastrointestinal sygdom, herunder inflammatorisk tarmsygdom, i anamnesen.

Der er rapporteret om tilfælde af Crohns sygdom efter markedsføringen hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C, der blev behandlet med Zavesca. Gastrointestinale forstyrrelser er hyppigt forekommende bivirkninger ved Zavesca. Hos patienter med kronisk diarré og/eller abdominalsmerter, som ikke reagerer på behandling, eller i tilfælde af klinisk forværring, skal muligheden for Crohns sygdom derfor overvejes.

Effekt på spermatogenese

Der skal anvendes pålidelige kontraceptionsmetoder, mens mandlige patienter tager Zavesca og i 3 måneder efter seponering. Zavesca skal seponeres, og der skal anvendes pålidelig kontraception i de efterfølgende 3 måneder, før konception forsøges (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 Zavesca 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 Zavesca til patienter med svær nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min/1,73 m²) kan ikke anbefales.

Gauchers sygdom, type 1

Selvom der ikke er udført direkte sammenligninger med enzymsubstitutionsterapi (ERT) hos behandlingsnaive patienter med Gauchers sygdom, type 1, er der intet bevis for, at Zavesca 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). Zavescas 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 Zavesca med eller uden samtidige tilstande som cyanocobalamin-mangel og monoklonal gammopati. Perifer neuropati synes at være mere almindelig hos patienter med Gauchers sygdom, type 1 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 trombocytaltallet. Let nedsat trombocytaltal uden forbindelse med blødning blev observeret hos patienter med Gauchers sygdom, type 1, som skiftede fra ERT til Zavesca.

Niemann-Picks sygdom, type C

Fordelen ved behandling af neurologiske manifestationer med Zavesca 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 Zavesca.

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

Reduceret vækst hos den pædiatriske 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 Zavesca skal væksten overvåges hos pædiatriske patienter og unge. Benefit/risk-forholdet ved fortsat behandling skal revurderes på individuel basis.

Natrium

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Begrænsede data tyder på, at samtidig indgivelse af Zavesca og enzymsubstitutionsterapi med imiglucerase hos patienter med Gauchers sygdom, type 1 kan medføre reduceret eksponering for miglustat (reduktioner på cirka 22 % i C_{max} og 14 % i AUC blev observeret i en lille parallel-gruppeundersøgelse). Denne undersøgelse tyder også på, at Zavesca ingen eller begrænset effekt har på imiglucerasens farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Rottestudier har vist, at miglustat har negativ virkning på sperm-parametre (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. Der skal anvendes pålidelige kontraceptionsmetoder, mens mandlige patienter tager Zavesca og i 3 måneder efter seponering (se pkt. 4.4 og 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zavesca påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og 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 Zavesca, var diarré, flatulens, abdominalsmerter, vægttab og tremor (se pkt. 4.4). Den hyppigst rapporterede alvorlige bivirkning i kliniske studier med Zavesca var perifer neuropati (se pkt. 4.4).

I 11 kliniske undersøgelser med forskellige indikationer blev 247 patienter behandlet med Zavesca i 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 indikationer og doseringer testet.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske undersøgelser og spontane indberetninger, som forekommer hos > 1 % af patienterne, er angivet i tabellen nedenfor efter systemorganklasse og frekvens (meget almindelig: $\geq 1/10$, almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$, ikke almindelig: $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$, sjælden: $\geq 1/10\ 000$ 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.

Zavesca 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

4.9 Overdosering

Symptomer

Ingen akutte symptomer på overdosering er blevet identificeret. Zavesca er indgivet i doser på op til 3 000 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.

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 glucosylceramidsyntase 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 glucosylceramidsyntase danner grundlaget for substratreduktionsterapi ved Gauchers sygdom.

Det centrale forsøg med Zavesca 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 hæmoglobinkoncentrationen på 0,26 g/dl samt en gennemsnitlig forøgelse af trombocytallet på $8,29 \times 10^9/l$ blev observeret. Atten patienter fortsatte dernæst med at modtage Zavesca 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 Zavesca var de gennemsnitlige reduktioner i lever- og miltorganvolumen på henholdsvis 17,5 % og 29,6 %. Der var en gennemsnitlig forøgelse af trombocytallet på $22,2 \times 10^9/l$ 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 Zavesca, eller skift til Zavesca. Denne undersøgelse blev gennemført over en 6-måneders randomiseret sammenligningsperiode, efterfulgt af 18 måneders forlængelse, hvor alle patienter fik Zavesca monoterapi. I de første 6 måneder hos patienter, der skiftede til Zavesca, var lever- og miltorganvolumina og hæmoglobinniveauer uændrede. Hos nogle patienter var der reduktioner i trombocytal og forhøjet chitotriosidaseaktivitet, hvilket tyder på, at Zavesca-monoterapi 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 Zavesca-monoterapi (henholdsvis 20 og 6 patienter). Ingen patienter udviste hurtig forværring af Gauchers sygdom type 1 efter skift til Zavesca-monoterapi.

Der blev benyttet en samlet daglig dosis på 300 mg Zavesca 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 dagligt. 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 trombocytal [$-44,1 \times 10^9/l$ (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 trombocytal, og 16 patienter opretholdt værdier, der alle lå inden for disse terapeutiske målværdier efter 24 måneder.

Knoglemanifestationer hos patienter med Gauchers sygdom, type 1 blev evalueret i 3 open-label kliniske undersøgelser, hvor patienterne blev behandlet med miglustat 100 mg 3 gange dagligt i op til 2 år (n = 72). I en poollet 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, altid progressiv og til sidst dødelig neurodegenererende sygdom, som er karakteriseret ved nedsat intracellulær lipidoverførsel. De neurologiske manifestationer skønnes at være sekundære til den unormale akkumulation af glycosphingolipider i de neurale og gliale celler.

Data, der understøtter Zavescas sikkerhed og virkning 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 12 pædiatriske patienter blev 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 Zavesca i mere end 3 år. Undersøgelsen omfattede et patientmateriale på 66 patienter, som blev behandlet med Zavesca 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 Zavesca-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 Zavesca kan reducere progressionen af klinisk relevante neurologiske symptomer hos patienter med Niemann-Picks sygdom, type C.

Fordelen ved behandling med Zavesca 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 Zavesca (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 (C_{\max} blev mindsket 36 %, og t_{\max} forsinket 2 timer), men det har ingen statistisk signifikant virkning på absorptionsgraden af miglustat (AUC mindsket 14 %).

Det tilsyneladende distributionsvolumen for miglustat er 83 l. Miglustat bindes ikke til plasmaproteiner. Miglustat elimineres overvejende ved renal udskillelse, med genfindning 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 ^{14}C -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 én 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 C_{\max} - og AUC_{τ} -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.

Begrænsede 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.

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 hos 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 $AUC_{0-\infty}$) 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 dagligt). 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.

Toksicitetsundersøgelser efter gentagne doser på rotter viste degeneration og atrofi af sædkanalen. Øvrige undersøgelser afslørede ændringer i spermparametre (koncentration, motilitet og morfologi) overensstemmende med en observeret reduktion af fertiliteten. Disse virkninger forekom ved dosisniveauer justeret for kropsoverfladeareal svarende til dem, der fandtes hos patienterne, men udviste reversibilitet. Miglustat nedsatte embryo-/føtal overlevelse hos rotter og kaniner. Langvarig fødsel 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 Hjælpemidler

Kapselindhold

Natriumstivelsesglycolat,
Povidon (K30),
Magnesiumstearat.

Kapselskallen

Gelatine,
Titandioxid (E171).

Trykfarve

Sort jernoxid (E172),
Shellac.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

ACLAR/ALU-blistersrips leveres som en æske med 4 blisterstrips, hvor hver blisterstrip indeholder 21 kapsler, hvilket giver i alt 84 kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/238/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. november 2002

Dato for seneste fornyelse: 8. december 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11/2023

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.