

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zavesca 100 mg kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 100 mg miglustat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Hvite kapsler med "OGT 918" trykket i svart på hetten og "100" trykket i svart på hoveddelen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zavesca er indisert til oral behandling av voksne pasienter med lett til moderat Gauchers sykdom type 1. Zavesca skal kun brukes til behandling av pasienter som anses som uegnet for enzymerstatningsbehandling (se pkt. 4.4 og 5.1).

Zavesca er indisert til behandling av progressive neurologiske manifestasjoner hos voksne pasienter og barn med Niemann-Picks sykdom type C (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør foreskrives av lege med erfaring innen behandling av Gauchers sykdom eller Niemann-Picks sykdom type C, etter hva som er aktuelt.

Dosering

Dosering ved Gauchers sykdom type 1

Voksne

Anbefalt startdose ved behandling av voksne pasienter med Gauchers sykdom type 1 er 100 mg tre ganger om dagen.

Midlertidig dosereduksjon til 100 mg en eller to ganger om dagen kan være nødvendig hos enkelte pasienter på grunn av diaré.

Pediatrik populasjon

Effekt av Zavesca hos barn og ungdom i alderen 0-17 år med Gauchers sykdom type 1, har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Dosering ved Niemann-Picks sykdom type C

Voksne

Anbefalt dose ved behandling av voksne med Niemann-Picks sykdom type C er 200 mg tre ganger daglig.

Pediatrik populasjon

Anbefalt dose ved behandling av ungdom (12 år og eldre) med Niemann-Picks sykdom type C er 200 mg tre ganger daglig.

Dosering hos pasienter under 12 år bør tilpasses etter kroppsoverflateareal som vist nedenfor:

Kroppsoverflateareal (m ²)	Anbefalt dose
> 1,25	200 mg tre ganger daglig
> 0,88 - 1,25	200 mg to ganger daglig
> 0,73 - 0,88	100 mg tre ganger daglig
> 0,47 - 0,73	100 mg to ganger daglig
≤ 0,47	100 mg én gang daglig

Midlertidig dosereduksjon kan være nødvendig hos enkelte pasienter på grunn av diaré.

Pasientens nytte av behandling med Zavesca bør vurderes regelmessig (se pkt. 4.4).

Det er begrenset erfaring med bruk av Zavesca hos pasienter under 4 år med Niemann-Picks sykdom type C.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ingen erfaring med bruk av Zavesca hos pasienter over 70 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske data antyder økt systemisk eksponering for miglustat hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med justert kreatininclearance på 50–70 ml/min/1,73 m² bør administrering starte ved en dose på 100 mg to ganger daglig hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 og ved en dose på 200 mg to ganger daglig (justert for kroppsoverflateareal hos pasienter under 12 år) hos pasienter med Niemann-Picks sykdom type C.

Hos pasienter med justert kreatininclearance på 30–50 ml/min/1,73 m² bør administrering starte ved en dose på 100 mg én gang daglig hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 og ved en dose på 100 mg to ganger daglig (justert for kroppsoverflateareal hos pasienter under 12 år) hos pasienter med Niemann-Picks sykdom type C. Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²) anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Zavesca er ikke vurdert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Zavesca kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (listet opp i pkt. 6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tremor

Omtrent 37 % av pasientene i kliniske studier med med Gauchers sykdom type 1 og 58 % av pasientene i en klinisk studie med Niemann-Picks sykdom type C rapporterte om tremor ved behandlingen. Ved Gauchers sykdom type 1 ble tremoren beskrevet som overdrevet fysiologisk tremor i hendene. Tremoren begynte vanligvis den første behandlingsmåneden, og opphørte i mange tilfeller

etter 1 til 3 måneders fortsatt behandling. En dosereduksjon kan lette tremoren, vanligvis innen få dager, men seponering av behandling kan av og til være nødvendig.

Gastrointestinale forstyrrelser

Gastrointestinale reaksjoner, i hovedsak diaré, er observert hos mer enn 80 % av pasientene. Dette gir seg utslag enten i starten av behandlingen, eller periodisk under behandling (se pkt. 4.8.). Dette skyldes mest sannsynlig hemming av intestinale disakkarider slik som sukrase-isomaltase i mage- og tarmkanalen som fører til nedsatt absorpsjon av disakkarider fra dietten. I klinisk praksis er det vist at miglustatinduserte gastrointestinale bivirkninger påvirkes ved individualisert endring av kosthold (f.eks. ved reduksjon av sukrose, laktose og inntak av andre typer karbohydrater), ved å ta Zavesca mellom måltidene og/eller sammen med diaréhemmende legemidler som loperamid. Hos enkelte pasienter kan det bli nødvendig med midlertidig reduksjon av dosen. Pasienter med kronisk diaré eller andre vedvarende gastrointestinale tilfeller som ikke responderer godt på ovenstående tiltak, bør undersøkes klinisk. Bruk av Zavesca hos pasienter med en vedvarende og betydelig gastrointestinal sykdom, herunder inflammatorisk tarmsykdom, er ikke undersøkt.

Effekter på spermatogenese

Sikker prevensjon skal benyttes under behandling av mannlige pasienter med Zavesca og i 3 måneder etter seponering. Før forsøk på unnfangelse, skal Zavesca seponeres og sikker prevensjon skal benyttes i 3 måneder etter seponering. (se pkt. 4.6 og 5.3). Studier hos rotter har vist at miglustat virker inn på spermatogenesen og spermparametrene, og reduserer fertiliteten (se pkt. 4.6 og 5.3).

Spesielle pasientgrupper

Fordi det foreligger begrensede erfaringer, bør Zavesca brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det er nær sammenheng mellom nyrefunksjon og miglustatclearance, og eksponering for miglustat økes markert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske erfaringer fra disse pasientene nå til at en kan fastsette doseanbefalinger. Bruk av Zavesca hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²) anbefales ikke.

Gauchers sykdom Type 1

Selv om det ikke er utført direkte sammenligninger med enzymerstatningsbehandling (ERT) hos behandlingsnaive pasienter med Gauchers sykdom type 1, foreligger det ingen tegn på at Zavesca har noen fordel innen sikkerhet eller effekt fremfor ERT. ERT er standardbehandlingen for pasienter som behandles for Gauchers sykdom type 1 (se pkt. 5.1). Effekten og sikkerheten til Zavesca er ikke spesifikt vurdert hos pasienter med uttalt Gauchers sykdom.

Regelmessig overvåking av nivået av B₁₂-vitamin anbefales, da B₁₂-mangel ofte oppstår hos pasienter med Gauchers sykdom type 1.

Det er rapportert om tilfeller av perifer nevropati hos pasienter som er behandlet med Zavesca, enten alene eller samtidig med andre tilstander som mangel på B₁₂-vitamin og monoklonal gammopati. Perifer nevropati synes å være mer vanlig hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 sammenlignet med befolkningen generelt. Alle pasientene bør gjennomgå baselinevurdering og regelmessig neurologisk vurdering.

Hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 anbefales kontroll av trombocytntall. Lett redusert trombocytntall uten blødninger ble observert hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 som byttet fra ERT til Zavesca.

Niemann-Picks sykdom type C

Nytten av behandling med Zavesca ved neurologiske manifestasjoner hos pasienter med Niemann-Picks sykdom type C bør vurderes regelmessig, f.eks. hver 6. måned, og videre behandling bør revurderes etter minst 1 års behandling med Zavesca.

Lett redusert blodplateantall uten sammenheng med blødning ble observert hos enkelte pasienter med Niemann-Picks sykdom type C behandlet med Zavesca. Av pasientene inkludert i den kliniske studien hadde 40 %-50 % blodplateantall under normalgrensen ved baseline. Kontroll av trombocytall anbefales hos disse pasientene.

Pediatrik populasjon

Redusert vekst er rapportert hos enkelte barn med Niemann-Picks sykdom type C i tidlig fase av behandling med miglustat, hvor den innledende lavere vektøkningen kan ledsages eller etterfølges av redusert høydevekst. Vekst bør følges hos barn og ungdom under behandling med Zavesca, og nytte/risikobalansen bør vurderes på individuelt grunnlag med hensyn til fortsatt behandling.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Begrensede data antyder at samtidig administrering av Zavesca og enzymerstatning med imiglucerase hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 kan føre til redusert eksponering for miglustat (reduksjoner på omtrent 22 % i C_{max} og 14 % i AUC ble observert i en liten parallellgruppestudie). Denne studien antydte også at Zavesca har ingen, eller begrenset, effekt på farmakokinetikken til imiglucerase.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data fra bruk av miglustat på gravide kvinner. Dyrestudier har vist toksisitet hos mor og embryo/foster, inkludert redusert overlevelshyppighet for embryo/foster (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Miglustat går over i placenta og må ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om miglustat overføres til morsmelk. Zavesca må ikke tas under amming.

Fertilitet

Studier på rotter har vist at miglustat har negativ innvirkning på spermieparametre (motilitet og morfologi) og reduserer derved fertiliteten (se pkt. 4.4 og 5.3).

Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide må bruke egnet prevensjon. Sikker prevensjon skal benyttes under behandling av mannlige pasienter med Zavesca og i 3 måneder etter seponering (se pkt. 4.4 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zavesca har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er rapportert som en vanlig bivirkning, og pasienter som lider av svimmelhet, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som er rapportert i kliniske studier med Zavesca var diaré, flatulens, abdominalsmerter, vektnedgang og tremor (se pkt. 4.4). Den vanligste alvorlige bivirkningen rapportert for Zavescabehandling i kliniske studier var perifer nevropati (se pkt 4.4).

I 11 kliniske studier med forskjellige indikasjoner ble 247 pasienter behandlet med Zavesca i doser på 50-200 mg t.i.d. i gjennomsnittlig 2,1 år. Av disse pasientene hadde 132 Gauchers sykdom type 1 og 40 hadde Niemann-Picks sykdom type C. Bivirkningene var vanligvis lette til moderate og forekom med tilsvarende frekvens ved alle undersøkte indikasjoner og doser.

Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor viser bivirkninger fra kliniske forsøk og spontanrapporter, som forekommer hos >1 % av pasientene. Bivirkningene er oppført etter organklassesystem og hyppighet (svært vanlige: $\geq 1/10$, vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$, svært sjeldne: $< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige Trombocytopeni

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige Vekttap, redusert appetitt

Psykiatriske lidelser

Vanlige Depresjon, søvnløshet, nedsatt libido

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige Tremor

Vanlige Perifer nevropati, ataksi, amnesi, parestesi, hypestesi, hodepine, svimmelhet

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige Diaré, flatulens, abdominalsmerter

Vanlige Kvalme, oppkast, abdominal distensjon/ubehag, forstoppelse, dyspepsi

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige Muskelspasmer, muskelsvakhet

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Tretthet, asteni, frysninger og malaise

Undersøkelser

Vanlige Unormale nerveoverledningsstudier

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Vekttap er rapportert hos 55 % av pasientene. Den største forekomsten ble sett mellom 6 og 12 måneder.

Zavesca er undersøkt ved indikasjoner hvor visse hendelser rapportert som bivirkninger, som nevrologiske og nevropsykologiske symptomer/tegn, kognitiv dysfunksjon og trombocytopeni, også kunne skyldes den underliggende tilstanden.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er ikke påvist akutte symptomer på overdosering. Zavesca er administrert i doser på opptil 3000 mg/dag i opptil seks måneder hos HIV-positive pasienter under kliniske forsøk. Observerte bivirkninger omfattet granulocytopeni, svimmelhet og parestesi. Leukopeni og neutropeni er også observert hos en lignende gruppe pasienter som fikk 800 mg/dag eller mer.

Behandling

Ved overdose er generell medisinsk behandling anbefalt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX06

Gauchers sykdom type 1

Gauchers sykdom er en nedarvet stoffskiftesykdom forårsaket av manglende evne til å bryte ned glukosylceramid, noe som fører til lysosomlagring av dette stoffet og omfattende patologi. Miglustat hemmer glukosylceramidsyntase, enzymet som står for første trinn i syntesen av de fleste glykolipider. *In vitro* hemmes glukosylceramidsyntase av miglustat med en IC_{50} på 20-37 μ M. I tillegg er det vist hemmende virkning på en ikke-lysosomal glykosylceramidase eksperimentelt *in vitro*. Den hemmende virkningen på glukosylceramidsyntase er årsaken til at det benyttes substratreduksjonsbehandling ved Gauchers sykdom

Pivotalforsøket med Zavesca ble utført på pasienter som ikke kunne eller ikke ønsket å få ERT. Årsakene til ikke å få ERT omfattet belastningen ved intravenøse infusjoner og problematisk venetilgang. 28 pasienter med mild til moderat Gauchers sykdom type 1 deltok i denne 12 måneder lange ikke-komparative studien, og 22 pasienter fullførte studien. Ved 12 måneder var det en gjennomsnittlig reduksjon i organvolumet for lever på 12,1 %, og en gjennomsnittlig reduksjon i miltvolumet på 19,0 %. En gjennomsnittlig økning i hemoglobinkonsentrasjonen på 0,26 g/dl, og en gjennomsnittlig økning i blodplateantall på $8,29 \times 10^9/l$ ble observert. 18 pasienter fortsatte så å ta Zavesca under en valgfri, forlenget behandlingsprotokoll. De kliniske fordelene ble vurdert ved 24 og 36 måneder hos 13 pasienter. Etter 3 års kontinuerlig Zavescabehandling var gjennomsnittlig reduksjon i organvolumet for lever og milt henholdsvis 17,5 og 29,6 %. Det var en gjennomsnittlig økning på $22,2 \times 10^9/l$ i blodplateantallet og en gjennomsnittlig økning på 0,95 g/dl i hemoglobinkonsentrasjonen.

En annen åpen, kontrollert studie randomiserte 36 pasienter som hadde fått minst 2 års behandling med ERT, i tre behandlingsgrupper: fortsatt behandling med imiglucerase, imiglucerase sammen med Zavesca eller overgang til Zavesca. Denne studien ble utført over en 6 måneders randomisert sammenligningsperiode etterfulgt av en 18 måneders forlengelse hvor alle pasientene fikk monoterapi med Zavesca. Hos pasienter som gikk over til Zavesca, var organvolumet til lever og milt samt hemoglobinnivået uendret de første 6 månedene. Hos enkelte pasienter var det reduksjoner i blodplateantallet og økninger i chitotriosidaseaktiviteten som antyder at monoterapi med Zavesca kanskje ikke opprettholder samme sykdomskontroll hos alle pasienter. 29 pasienter fortsatte i forlengelsesperioden. Sammenlignet med målinger etter 6 måneder, var sykdomskontroll uendret etter 18 og 24 måneder med monoterapi med Zavesca (henholdsvis 20 og 6 pasienter). Ingen pasienter fikk rask forverring av Gauchers sykdom type 1 etter overgang til monoterapi med Zavesca.

En samlet daglig dose på 300 mg Zavesca administrert i tre daglige doser ble benyttet i de to studiene ovenfor. Ytterligere en monoterapi studie ble utført hos 18 pasienter, med en samlet daglig dose på 150 mg. Resultatene antydnet redusert effektivitet sammenlignet med en samlet daglig dose på 300 mg.

En åpen, ikke-komparativ, 2-års studie inkluderte 42 pasienter med Gauchers sykdom type 1, som hadde fått minimum 3 års ERT og som tilfredstilte kriteriene på stabil sykdom i minst 2 år. Pasientene ble byttet til monoterapi med miglustat 100 mg tre ganger daglig. Levervolum (primær effektparameter) var uforandret fra baseline til slutten av behandlingen. 6 pasienter avsluttet miglustatbehandlingen for tidlig på grunn av potensiell forverring av sykdommen, som definert i studien. 13 pasienter avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger. Små gjennomsnittlige reduksjoner i hemoglobin [-0,95 g/dl (95 % KI: -1,38, -0,53)] og platetall [$-44,1 \times 10^9/l$ (95 % KI: -57,6, -30,7)] ble sett mellom baseline og slutten av studien. 21 pasienter fullførte 24 måneder med miglustatbehandling. Av disse var 18 pasienter på baseline innen etablerte terapeutiske mål for lever- og miltvolum, hemoglobinnivå og platetall, og 16 pasienter forble innen alle disse terapeutiske mål ved 24 måneder.

Benmanifestasjoner av Gauchers sykdom type 1 ble vurdert i 3 åpne kliniske studier med pasienter behandlet med miglustat 100 mg t.i.d. i inntil 2 år (n = 72). I en samleanalyse av ukontrollerte data, økte benmineralitetets Z-verdi i korsrygg og lårhals med mer enn 0,1 enheter fra baseline hos 27 (57 %) og 28 (65 %) av pasientene ved longitudinal benmineralitetetsmåling. Det var ingen tilfeller av benkrise, avaskulær nekrose eller fraktur i behandlingsperioden.

Niemann-Picks sykdom type C

Niemann-Picks sykdom type C er en svært sjelden, utelukkende progressiv og til slutt fatal neurodegenerativ lidelse kjennetegnet ved nedsatt intracellulær lipidtransport. De neurologiske manifestasjonene anses som sekundære til den unormale akkumuleringen av glykosfingolipider i nevronale og gliaceller.

Data som støtter sikkerhet og effekt av Zavesca ved Niemann-Picks sykdom type C kommer fra en prospektiv åpen klinisk studie og en retrospektiv gjennomgang. Den kliniske studien inkluderte 29 voksne og ungdommer i en 12 måneders kontrollert periode, fulgt av forlenget behandling, med en gjennomsnittlig total varighet på 3,9 år og inntil 5,6 år. I tillegg ble 12 barn inkludert i en ukontrollert substudie med en gjennomsnittlig total varighet på 3,1 år og inntil 4,4 år. Blant de 41 pasientene inkludert i studien ble 14 pasienter behandlet med Zavesca i mer enn 3 år. Gjennomgangen omfattet 66 pasienter behandlet med Zavesca utenom kliniske studier med en gjennomsnittlig varighet på 1,5 år. Begge datasett inkluderte barn, ungdom og voksne pasienter i alderen 1 år til 43 år. Den vanlige dosen av Zavesca hos voksne pasienter var 200 mg t.i.d., som ble justert etter kroppssflateareal hos barn.

Samlede data viser at behandling med Zavesca kan redusere progresjon av klinisk relevante neurologiske symptomer hos pasienter med Niemann-Picks sykdom type C.

Nytten av behandling med Zavesca ved neurologiske manifestasjoner hos pasienter med Niemann-Picks sykdom type C bør vurderes regelmessig, f.eks. hver 6. måned, og videre behandling bør revurderes etter minst 1 års behandling med Zavesca (se pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske parameterne til miglustat ble vurdert hos friske forsøkspersoner, hos et lite antall pasienter med Gauchers sykdom type 1, Fabrys sykdom, HIV-infiserte pasienter, og hos voksne, ungdom og barn med Niemann-Picks sykdom type C eller Gauchers sykdom type 3.

Kinetikken til miglustat ser ut til å være doselineær og tidsuavhengig. Miglustat absorberes raskt hos friske forsøkspersoner. Maksimale plasmakonsentrasjoner nås omtrent 2 timer etter doseinntak. Absolutt biotilgjengelighet er ikke fastslått. Samtidig administrasjon med mat reduserer

absorpsjonshastigheten (C_{max} ble redusert med 36 % og t_{max} forsinket 2 timer), men dette har ingen statistisk signifikant virkning på absorpsjonsomfanget til miglustat (AUC redusert med 14 %).

Miglustats tilsynelatende distribusjonsvolum er 83 l. Miglustat bindes ikke til plasmaproteiner. Miglustat elimineres hovedsakelig ved nyreutskillelse, med gjenfinning av uendret legemiddel i urin tilsvarende 70-80 % av dosen. Tilsynelatende oral clearance (CL/F) er 230 ± 39 ml/min. Gjennomsnittlig halveringstid er 6–7 timer.

Etter administrasjon av en enkeltdose på 100 mg ^{14}C -miglustat til friske forsøkspersoner, ble 83 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 12 % i fæces. Flere metabolitter ble identifisert i urin og fæces. Den vanligste metabolitten i urin var miglustatglukuronid som tilsvarte 5 % av dosen. Terminal halveringstid for radioaktivitet i plasma var 150 timer, noe som indikerer én eller flere metabolitter med svært lang halveringstid. Den aktuelle metabolitten er ikke identifisert, men kan akkumuleres og nå konsentrasjoner som overskrider miglustats ved "steady state".

Miglustats farmakokinetikk er liknende hos voksne pasienter med Gauchers sykdom type 1 og pasienter med Niemann-Picks sykdom type C sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikkdata ble innhentet for barn med Gauchers sykdom type 3 i alderen 3 til 15 år, og pasienter med Niemann-Picks sykdom type C i alderen 5–16 år. Dosering hos barn med 200 mg t.i.d. justert for kroppsoverflateareal ga C_{max} - og AUC_{τ} -verdier på omtrent det doble av de oppnådd etter 100 mg t.i.d. hos pasienter med Gauchers sykdom type 1, i samsvar med miglustats doselineære farmakokinetikk. Ved "steady state" var konsentrasjonen av miglustat i cerebrospinalvæske 31,4–67,2 % av den i plasma hos seks pasienter med Gauchers sykdom type 3.

Begrensede data fra pasienter med Fabrys sykdom og nedsatt nyrefunksjon viste at CL/F reduseres ved redusert nyrefunksjon. Antallet forsøkspersoner med mild og moderat nedsatt nyrefunksjon var svært lavt, men dataene antyder en omtrentlig reduksjon i CL/F på henholdsvis 40 % og 60 % for mild og moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Dataene for alvorlig nedsatt nyrefunksjon er begrenset til to pasienter, med kreatininclearance i området 18-29 ml/min, og kan ikke ekstrapoleres under dette området. Disse dataene antyder en reduksjon i CL/F på minst 70 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Fra de tilgjengelige dataene er ingen signifikante forhold eller trender påvist mellom de farmakokinetiske parameterne til miglustat og demografiske variabler (alder, BMI, kjønn eller rase).

Det foreligger ingen farmakokinetiske data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon eller eldre (> 70 år).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hovedeffektene som var felles for alle arter var vekttap og diaré og, ved høyere doser, skade på gastrointestinale slimhinner (erosjon og sår dannelse). Ytterligere effekter som ble sett hos dyr ved doser som førte til eksponeringsnivåer som var tilsvarende eller moderat høyere enn kliniske eksponeringsnivåer var: endringer i lymfoidorganer hos alle testede arter, transaminaseendringer, vakuolering av tyroidea og pankreas, katarakt, nefropati og myokardendringer hos rotter. Disse funnene ble ansett å være sekundære til svekkelser.

Oral administrering av miglustat til hunn- og hannrotter av arten Sprague-Dawley over en periode på 2 år med doser på 30, 60 og 180 mg/kg/per dag, førte til en økning i antallet av interstitielle Leydig cellehyperplasier i testiklene og adenoma hos mannlige rotter ved alle dosenivåer. Systemisk påvirkning ved lavest dose var mindre eller sammenlignbar med observasjoner gjort på mennesker (basert på $AUC_{0-\infty}$) ved anbefalt dosering for mennesker. Et NOEL-nivå (*No Observed Effect Level*) kunne ikke etableres. Effekten var ikke doseavhengig. Det var ingen medikamentrelatert økning i

tumortilfeller hos verken hann- eller hunnrotter i noen andre organer. Mekanistiske studier viste en rottespesifikk mekanisme som anses å ha liten eller ingen betydning for mennesker.

Oral administrering av miglustat til CD1 hunn- og hannmus over 2 år, med dosenivåer på 210, 420 og 840/500 mg/kg/per dag (dosereduksjon etter et halvt år), førte til en økning i antall tilfeller av inflammatoriske og hyperplastiske lesjoner i tykktarmen hos begge kjønn. Basert på mg/kg/per dag og korrigert for forskjeller i fekal utskillelse, tilsvarte dosene 8, 16 og 33/19 ganger høyeste anbefalt dose for mennesker (200 mg t.i.d.). Carcinom i tykktarmen forekom leilighetsvis ved alle doser med en statistisk signifikant økning i den høyeste dosegruppen. Relevans av disse funnene for mennesker kan ikke utelukkes. Det var ingen medikamentavhengig økning i tumortilfeller i andre organer.

Miglustat viste ikke potensiale for mutagene eller klastogene virkninger ved standard gentoksisitetsprøver.

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering hos rotter viste degenerering av seminiferøse tubuli og atrofi. Andre studier har vist endringer i spermparametrene (spermkonsentrasjon, motilitet og morfologi) forenlig med en observert reduksjon i fertiliteten. Disse virkningene oppstod ved lignende dosenivåer justert for kroppsoverflate som for pasientene, men var reversible. Miglustat reduserte overlevelshyppigheten for embryo/foster hos rotter og kaniner. Det er rapportert om forlenget fødsel, postimplantasjonstap økte, og det var økning i antall tilfeller av vaskulære misdannelser hos kaniner. Disse virkningene kan delvis skyldes toksisitet hos moren. Laktasjonsendringer ble observert hos hunnrotter ved en ettårig studie. Denne virkningsmekanismen er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Natriumstivelseglykolat,
Povidon (K30),
Magnesiumstearat.

Kapselskall

Gelatin,
Titandioksid (E171).

Trykkfarge

Svart jernoksid (E172),
Skjellakk.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

ACLAR/ALU gjennomtrykkspakninger i en eske med 4 gjennomstrykkspakninger som hver inneholder 21 kapsler, totalt 84 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/238/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. november 2002

Dato for siste fornyelse: 08. desember 2012

10. OPPDATERINGSDATO

07/2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.