

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Miglustat Bluefish 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 100 mg miglustat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Vita hårda gelatinkapslar i storlek 4, fyllda med homogena vita till benvita granulat.

Kapslarnas genomsnittliga längd är 14,3 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Miglustat är indicerat för oral behandling av vuxna patienter med mild till måttlig Gauchers sjukdom typ 1. Miglustat ska endast användas för behandling av patienter för vilka enzymsättningsbehandling inte är lämplig (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Miglustat Bluefish är indicerat för behandling av progressiva neurologiska manifestationer hos vuxna och barn med Niemann-Pick typ C (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling skall ges av läkare med god kunskap om behandling av Gauchers sjukdom eller Niemann-Pick typ C.

Dosering

Dosering för Gauchers sjukdom typ 1

Vuxna

Rekommenderad startdos för behandling av vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 är 100 mg tre gånger per dag.

Tillfällig minskning av dosen till 100 mg en eller två gånger per dag kan vara nödvändig hos vissa patienter pga diarré.

Pediatrisk population

Effekt för Miglustat Bluefish för barn och ungdomar i åldern 0 till 17 år med Gauchers sjukdom typ 1 har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Dosering för Niemann-Pick typ C

Vuxna

Rekommenderad dos för behandling av vuxna med Niemann-Pick typ C är 200 mg tre gånger per dag.

Pediatrisk population

Den rekommenderade dosen för behandling av ungdomar (12 år och äldre) med sjukdomen Niemann-Pick typ C är 200 mg tre gånger per dag.

Dosering hos patienter under 12 års ålder ska justeras baserat på kroppsytan, såsom beskrivs nedan:

Kroppsytan (m ²)	Rekommenderad dos
> 1,25	200 mg tre gånger dagligen
> 0,88 – 1,25	200 mg två gånger dagligen
> 0,73 – 0,88	100 mg tre gånger dagligen
> 0,47 – 0,73	100 mg två gånger dagligen
≤ 0,47	100 mg en gång dagligen

Tillfällig minskning av dosen kan vara nödvändigt hos vissa patienter pga diarré.

Nyttan av behandling med Miglustat Bluefish för patienten ska utvärderas regelbundet (se avsnitt 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet från användningen av Miglustat Bluefish hos patienter under 4 års ålder med Niemann-Pick typ C.

Speciella populationer

Äldre

Erfarenhet saknas av användning av Miglustat Bluefish till patienter över 70 år.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska data visar på ökad systemisk exponering för miglustat hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 och med kreatininclearance 50–70 ml/min/1,73 m², bör administrering inledas med en dos på 100 mg två gånger dagligen och hos patienter med Niemann-Pick typ C med en dos på 200 mg två gånger dagligen (justerat för kroppsytan hos patienter under 12 års ålder).

Hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 och med kreatininclearance 30–50 ml/min/1,73 m², bör administrering inledas med en dos på 100 mg en gång dagligen och hos patienter med Niemann-Pick typ C med en dos på 100 mg två gånger dagligen (justerat för kroppsytan hos patienter under 12 års ålder). Användning till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Miglustat Bluefish har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Miglustat Bluefish kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Tremor

Omkring 37% av patienterna i kliniska studier av Gauchers sjukdom typ 1 och 58% av patienterna i en klinisk studie av Niemann-Pick typ C rapporterade tremor under behandling. Vid Gauchers sjukdom typ 1 beskrevs denna tremor som uttalad fysiologisk tremor i händerna. Tremor började vanligtvis under den första månadens behandling och försvann i många fall efter 1 till 3 månaders fortsatt behandling.

Minskning av dosen kan vanligen lindra tremor inom några dagar, men ibland kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen.

Gastrointestinala störningar

Gastrointestinala händelser, framförallt diarré, har setts hos mer än 80% av patienterna, antingen vid påbörjande av behandlingen eller intermittent under behandlingen (se avsnitt 4.8). Mekanismen är högst troligen en hämning av intestinala disackaridaser såsom sackaras-isomaltas i mag-tarmkanalen som leder till minskad absorption av disackarider från födan. I klinisk praxis har man sett att miglustatinducerade gastrointestinala händelser kan svara på individualiserade kostförändringar (till exempel minskning av intag av sackaros, laktos och andra kolhydrater), ändrad dosering av miglustat (mellan måltider istället för i samband med måltid) och/eller diarrébehandlingar med läkemedel såsom loperamid. Hos vissa patienter kan tillfällig dosminskning bli nödvändig. Patienter med kronisk diarré eller andra långvariga besvär från magtarmkanalen, som inte svarar på dessa interventioner, skall undersökas enligt gängse klinisk praxis. Miglustat Bluefish har inte utvärderats hos patienter med signifikant mag-tarmsjukdom, inkluderande inflammatorisk tarmsjukdom, i anamnesen.

Effekter på spermatogenes

Tillförlitliga preventivmetoder ska användas när manliga patienter tar Miglustat Bluefish och under 3 månader efter utsättning. Miglustat Bluefish ska sättas ut och tillförlitlig preventivmetod användas under de närmaste 3 månaderna innan försök till befruktning görs (se avsnitt 4.6 och 5.3). Försök med råttor har visat att miglustat har negativ inverkan på spermatogenes och spermaparametrar samt reducerar fertilitet (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Speciella populationer

Miglustat Bluefish bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion pga begränsad erfarenhet. Det finns ett nära samband mellan njurfunktion och clearance av miglustat. Exponeringen för miglustat är märkbart ökad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). För närvarande finns det inte tillräcklig klinisk erfarenhet av dessa patienter för att ge dosrekommendationer. Användning av Miglustat Bluefish hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²) rekommenderas inte.

Gauchers sjukdom typ 1

Även om inga direkta jämförelser gjorts med enzymsättningsbehandling (ERT) hos tidigare obehandlade patienter med Gauchers sjukdom typ 1, finns inget som tyder på en bättre effekt eller säkerhet med Miglustat Bluefish jämfört med ERT. ERT är standardbehandling vid vård av patienter som kräver behandling för Gauchers sjukdom typ 1 (se avsnitt 5.1). Effektivitet och säkerhet för Miglustat Bluefish har inte specifikt utvärderats hos patienter med grav Gauchers sjukdom.

Regelbunden kontroll av vitamin B12-värdet rekommenderas, eftersom brist på vitamin B12 är vanligt förekommande hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1.

Fall av perifer neuropati har rapporterats hos patienter som behandlats med miglustat med eller utan samtidiga tillstånd såsom vitamin B12-brist och monoklonal gammopati. Perifer neuropati verkar vara

vanligare hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 jämfört med normalpopulationen. Alla patienter bör genomgå neurologisk utvärdering såväl före behandlingsstart som under behandlingen.

Hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 rekommenderas monitorering av trombocytnivå. En lätt minskning av trombocytnivåer utan samtidig blödning har setts hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som ställts om från ERT till miglustat.

Niemann-Pick typ C

Nyttan av behandling med Miglustat Bluefish avseende neurologiska manifestationer hos patienter med Niemann-Pick typ C ska utvärderas regelbundet t.ex. var sjätte månad; fortsatt behandling ska utvärderas efter minst ett års behandling med Miglustat Bluefish.

Mild reduktion i trombocytnivån utan samband med blödning observerades hos vissa patienter med Niemann-Pick typ C som behandlades med miglustat. Hos patienter som ingick i den kliniska prövningen hade 40%-50% av patienterna en trombocytnivå under den lägsta normalnivån vid baseline. Uppföljning av trombocytnivåerna rekommenderas hos dessa patienter.

Pediatrisk population

Minskad tillväxt har rapporterats hos vissa barn med Niemann-Pick typ C i den tidigare fasen av behandling med miglustat, då den initialt reducerade viktökningen kan vara förenad med eller följas av en minskad tillväxt i längd. Tillväxt ska monitoreras hos barn och ungdomar under behandling med Miglustat Bluefish, nytta/risk balansen ska utvärderas på individuell basis avseende fortsatt behandling.

Miglustat Bluefish innehåller natrium:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Begränsade data antyder att samtidig administrering av miglustat och enzymsättning med imiglukeras hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 kan resultera i reducerad exponering för miglustat (omkring 22% minskning av $C_{\max}$ och 14% minskning av AUC observerades i en liten parallellgruppstudie). Denna studie tyder även på att miglustat har begränsad eller ingen effekt på farmakokinetiken för imiglukeras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med miglustat saknas. Djurstudier har visat maternal- och embryo-/fostertoxicitet, inklusive minskad embryo-/fosteröverlevnad (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Miglustat passerar placenta. Miglustat Bluefish ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om miglustat utsöndras i bröstmjolk. Miglustat Bluefish ska inte tas under amning.

Fertilitet

Studier på råttor har visat att miglustat har en negativ påverkan på spermieparametrar (motilitet och morfologi) och minskar därmed fertiliteten (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Preventivmetoder för män och kvinnor

Preventivmedel ska användas av fertila kvinnor. Tillförlitliga preventivmetoder ska användas när manliga patienter tar Miglustat Bluefish och i 3 månader efter utsättning (se avsnitt 4.4 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Miglustat Bluefish har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. En vanligt rapporterad biverkning är yrsel och patienter som lider av yrsel bör inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska studier med miglustat är diarré, flatulens, buksmärter, viktninskning och tremor (se avsnitt 4.4). Den vanligaste allvarliga reaktionen som rapporterats vid behandling med miglustat i kliniska prövningar är perifer neuropati (se avsnitt 4.4).

I 11 kliniska prövningar på olika indikationer behandlades 247 patienter med miglustat i doser mellan 50-200 mg tre gånger dagligen, med en genomsnittlig behandlingstid på 2,1 år. Utav dessa patienter hade 132 Gauchers sjukdom typ 1 och 40 hade Niemann-Pick typ C. Biverkningarna var generellt milda till måttliga i svårighetsgrad och inträffade med samma frekvens för de indikationer och doser som prövats.

Biverkningar i tabellform

Biverkningar från kliniska prövningar och spontanrapportering, som förekommit hos >1% av patienterna, anges nedan och är uppdelade efter organsystem och frekvens (mycket vanlig: $\geq 1/10$, vanlig: $\geq 1/100$, < 1/10, mindre vanlig: $\geq 1/1\ 000$, < 1/100, sällsynt: $\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000, mycket sällsynt: < 1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Vanlig: Trombocytopeni

Metabolism och nutrition

Mycket vanlig: Viktninskning, minskad aptit

Psykiska störningar

Vanlig: Depression, insomni, minskad libido

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanlig: Tremor

Vanlig: Perifer neuropati, ataxi, amnesi, parestesi, hypoestesi, huvudvärk, yrsel

Magtarmkanalen

Mycket vanlig: Diarré, gaser, magsmärter,

Vanlig: Illamående, kräkning, mag-distension/obehag, förstoppning, dyspepsi

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanlig: Muskelspasm, muskelsvaghet

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanlig: Trötthet, asteni, frossa och allmän sjukdomskänsla

Undersökningar

Vanlig: Abnormal nervledningshastighet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Viktninskning har rapporterats hos omkring 55% av patienterna. Den största prevalensen sågs efter mellan 6 och 12 månaders behandling.

Miglustat har studerats på indikationer där vissa händelser, rapporterade som biverkningar, såsom neurologiska och neuropsykologiska symtom/tecken, kognitiv dysfunktion och trombocytopeni också kan vara orsakade av det underliggande tillståndet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom

Inga akuta symptom på överdosering har påvisats. Miglustat har administrerats i doser upp till 3000 mg/dag i upp till sex månader hos HIV-positiva patienter i kliniska prövningar. Biverkningar som observerats är bl.a. granulocytopeni, yrsel och parestesi. Leukopeni och neutropeni har också observerats i en liknande grupp av patienter som fick 800 mg/dag eller högre doser.

Behandling

Vid överdos rekommenderas generell medicinsk vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning. ATC-kod: A16AX06

Gauchers sjukdom typ 1

Gauchers sjukdom är en ärftlig ämnesomsättningssjukdom som orsakas av oförmåga att bryta ner glukosylceramid, vilket leder till lysosomal inlagring av detta ämne och utbredd patologi. Miglustat är en hämmare av glukosylceramidsyntetas, det enzym som ansvarar för det första steget i syntesen av de flesta glykolipider. *In vitro*, hämmas syntesen av glykosylceramid av miglustat med IC₅₀ av 20-37 µM. Dessutom har en inhiberande effekt på ett icke-lysosomalt glykosylceramidas visats experimentellt *in vitro*. Den inhiberande effekten på glykosylceramidsyntesen utgör grunden för substratreducerande behandling av Gauchers sjukdom.

Den viktigaste studien med miglustat utfördes med patienter som inte kunde eller inte ville behandlas med ERT. Anledningar till att inte behandlas med enzymsättning var bl.a. ovilja mot intravenös infusion och svårigheter att hitta vener. Tjugoåtta patienter med mild till måttlig Gauchers sjukdom typ 1 inkluderades i denna 12 månaders-, icke jämförande studie varav 22 patienter fullföljde studien. Vid 12 månader var den genomsnittliga minskningen i leverns organvolym 12,1% och den genomsnittliga minskningen i mjältens organvolym 19,0%. En genomsnittlig ökning av hemoglobinkoncentrationen med 0,26 g/dl samt en genomsnittlig ökning av trombocytantal med $8,29 \times 10^9/l$ observerades. Arton patienter fortsatte sedan behandlingen med miglustat i en frivillig uppföljningsstudie. Kliniska fördelar utvärderades vid 24 och 36 månader hos 13 patienter. Efter 3 års kontinuerlig behandling med miglustat var den genomsnittliga minskningen i leverns och mjältens organvolym 17,5% respektive 29,6%. En genomsnittlig ökning av trombocytantal med $22,2 \times 10^9/l$ och en genomsnittlig ökning av hemoglobinkoncentration med 0,95 g/dl observerades.

I en andra öppen, kontrollerad studie randomiserades 36 patienter som behandlats i minst 2 år med ERT till tre behandlingsgrupper: fortsatt behandling med imiglukeras, imiglukeras i kombination med miglustat eller övergång till miglustat. Studien var en randomiserad jämförelse som pågick under en 6-månadersperiod följt av 18 månaders fortsättning där alla patienter fick miglustat som monoterapi. Under de första 6 månaderna hos de patienter som fick byta till miglustat, var leverns och mjältens organvolym samt hemoglobinvärdet oförändrat. Hos några patienter sågs minskat trombocytantal och ökning i chitotriosidasaktivitet, vilket tyder på att behandling med enbart miglustat eventuellt inte upprätthåller samma kontroll av sjukdomsaktivitet hos alla patienter. 29 patienter fortsatte i uppföljningsperioden. Vid jämförelse med mätningarna vid 6 månader var sjukdomens stabilitet oförändrad efter 18 och 24 månaders behandling med miglustat i monoterapi (20 respektive 6 patienter). Ingen patient uppvisade någon snabb försämring av Gauchers sjukdom typ 1 efter att ha bytt till monoterapi med miglustat.

En daglig totaldos på 300 mg miglustat, uppdelad på tre doser, användes i de två ovanstående studierna. Dessutom genomfördes en monoterapistudie med 18 patienter med en daglig totaldos på 150 mg. Resultaten tyder på reducerad effektivitet jämfört med en daglig totaldos på 300 mg.

I en öppen, icke jämförande, 2-årsstudie inkluderades 42 patienter med Gauchers sjukdom typ 1, som hade erhållit minst 3 års ERT och som uppfyllde kriterierna för stabil sjukdom under minst 2 år. Patienterna ställdes om till monoterapi med miglustat 100 mg tre gånger dagligen. Levervolymen (primär effektvariabel) förblev oförändrad från baseline till slutet av behandlingen. Hos sex patienter avslutades miglustatbehandlingen i förväg på grund av potentiell försämring av sjukdomen, enligt definition i studien. Hos tretton patienter avbröts behandlingen på grund av biverkningar. Små sänkningar i hemoglobin [-0.95 g/dl (95% CI: $-1.38, -0.53$)] and trombocyter [$-44.1 \times 10^9/l$ (95% CI: $-57.6, -30.7$)] sågs mellan baseline och slutet av studien. Tjugoen patienter fullföljde 24 månaders behandling med miglustat. Av dessa var 18 patienter vid baseline inom etablerade terapeutiska mål för lever- och mjältvolym, hemoglobinvärden och trombocytantal, och 16 patienter förblev inom alla dessa terapeutiska mål vid månad 24.

Benmanifestationer av Gauchers sjukdom typ 1 har utvärderats i 3 öppna kliniska studier hos patienter som behandlats med miglustat 100 mg tre gånger dagligen i upp till 2 år ($n=72$). I en poolad analys av okontrollerade data, ökade Z-värdet (Z-score) vid bestämning av benmineraltensitet i ländryggen och lårbenshalsen med mer än 0,1 enheter från utgångsvärdet hos 27 (57%) respektive 28 (65%) patienter med longitudinella benskensitetsmätningar. Ingen förekomst av benkriser, avaskulär nekros eller frakturer sågs under behandlingsperioden.

Niemann-Pick typ C

Niemann-Pick typ C är en mycket ovanlig sjukdom, undantagslöst progressiv och slutligen dödlig neurodegenerativ sjukdom som kännetecknas av ofullständig intracellulär lipidtransport. De neurologiska manifestationerna anses vara sekundära till den onormala ansamlingen av glykosfingolipider i neuronala celler och gliaceller.

Data som bekräftar säkerhet och effekt med miglustatbehandling av Niemann-Pick typ C kommer från en prospektiv öppen klinisk prövning och en retrospektiv kartläggning. I den kliniska prövningen inkluderades 29 vuxna och ungdomar i en 12-månaders kontrollerad fas, följt av en förlängd behandlingsperiod med en total genomsnittlig duration av 3,9 år upp till 5,6 år. I tillägg ingick 12 barn i en icke-kontrollerad sub-studie som i genomsnitt varade 3,1 år upp till 4,4, år. Bland de 41 patienter som ingick i studien behandlades 14 med miglustat i mer än 3 år. Kartläggningen innefattade en fallserie med 66 patienter som behandlats med miglustat, utanför den kliniska prövningen, i medeltal 1,5 år. Båda grupperna innefattade barn, ungdomar och vuxna patienter med ett åldersspann från 1 år till 43 år. Den vanligaste dosen av miglustat hos vuxna patienter var 200 mg tre gånger dagligen och justerades efter kroppsyta hos barn.

Totalt sett visar data att behandling med miglustat kan minska progressionen av kliniskt relevanta neurologiska symptom hos patienter med Niemann-Pick typ C.

Nyttan av behandling med Miglustat Bluefish avseende neurologiska manifestationer hos patienter med Niemann-Pick typ C ska utvärderas regelbundet t.ex. var sjätte månad, fortsatt behandling ska utvärderas efter minst ett års behandling med Miglustat Bluefish, (se avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska parametrar för miglustat utvärderades hos friska försökspersoner, hos ett litet antal patienter med Gauchers sjukdom typ 1, hos patienter med Fabrys sjukdom, HIV-smittade patienter och hos vuxna, ungdomar och barn med Niemann-Pick typ C eller Gauchers sjukdom typ 3.

Kinetiken hos miglustat verkar vara doslinjär och oberoende av tid. Hos friska försökspersoner absorberas miglustat snabbt. Maximal plasmakoncentration uppnås omkring 2 timmar efter administrering. Absolut biotillgänglighet har inte fastställts. Samtidigt intag av föda minskar absorptionshastigheten ($C_{\max}$ minskade med 36% och $t_{\max}$ försköts 2 timmar). Detta har dock ingen statistiskt signifikant betydelse för omfattningen av absorptionen av miglustat (AUC minskade med 14%).

Skenbar distributionsvolym av miglustat är 83 l. Miglustat binds inte till plasmaproteiner. Miglustat utsöndras huvudsakligen via njurarna och återfinns som oförändrat läkemedel i urin motsvarande 70 - 80% av dosen. Skenbar oral clearance (CL/F) är 230 ± 39 ml/min. Den genomsnittliga halveringstiden är 6–7 timmar.

Efter administration av en dos med 100 mg ^{14}C -miglustat till friska försökspersoner återfanns 83% av radioaktiviteten i urinen och 12% i feces. Flera metaboliter identifierades i urin och feces. Den vanligast förekommande metaboliten i urin var miglustatglukuronid svarande för 5% av dosen. Terminal halveringstid för radioaktivitet i plasma var 150 h, vilket tyder på närvaro av en eller flera metaboliter med mycket lång halveringstid. Metaboliten som orsakar detta har inte identifierats men kan ackumuleras och nå koncentrationer som överstiger de för miglustat vid steady-state.

Farmakokinetiken för miglustat är liknande hos vuxna patienter med Gauchers sjukdom typ 1 som hos patienter med Niemann-Picks sjukdom typ C jämfört med friska försökspersoner.

Pediatrik population

Farmakokinetiska data inhämtades hos barn i åldrarna 3 till 15 år med Gauchers sjukdom typ 3 och hos patienter med Niemann-Pick typ C i åldrarna 5 till 16 år. Dosering till barn med 200 mg tre gånger dagligen, justerat för kroppsytta, resulterade i $C_{\max}$ och AUC_t värden som var ungefär två gånger högre än de som uppnåts efter 100 mg tre gånger dagligen hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1, vilket överensstämmer med den dos-linjära farmakokinetiken hos miglustat. Vid steady-state var koncentrationen av miglustat i cerebrospinalvätska hos sex Gaucher typ 3 patienter 31,4-67,2% av den i plasma.

Begränsade data från patienter med Fabrys sjukdom och nedsatt njurfunktion visade att CL/F minskar med minskande njurfunktion. Trots att antalet studiepatienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion var relativt litet, tyder data på en ungefärlig minskning av CL/F på 40% respektive 60%, vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Data för grav njurfunktionsnedsättning är begränsade till två patienter med kreatininclearance 18-29 ml/min och kan inte extrapoleras under dessa värden. Dessa data tyder på en minskning av CL/F med minst 70% hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Utifrån de olika data som finns tillgängliga har inget signifikant förhållande eller tydliga trender observerats mellan miglustats farmakokinetiska parametrar och demografiska variabler (ålder, BMI, kön eller folkgrupp).

Det finns inga data för farmakokinetiken hos patienter med nedsatt leverfunktion eller hos äldre (> 70 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De huvudsakliga effekterna, gemensamma för alla arter, var viktninskning, diarré och, vid högre doser, skada på slemhinnan i mag-tarmsystemet (erosion och ulceration). Effekter hos djur vid doser som gav en exponering liknande den eller något högre än den kliniska var dessutom: förändringar i de lymfoida organen hos alla testade arter, förändringar i aminotransferaser, vakuolisering av tyreoidea och pankreas, grå starr, nefropati och myokardförändringar hos råtta. Dessa fynd ansågs vara sekundära och bero på försvagat allmäntillstånd.

Administrering av miglustat till han- och honråttor (Sprague-Dawley) via oral sondmatning under 2 år med doser på 30, 60 och 180 mg/kg/dag, resulterade i en ökad incidens av hyperplasi hos testikulära interstitiella celler (Leydig celler) samt adenom hos hanråttor vid samtliga dosnivåer. Den systemiska exponeringen vid den lägsta dosen, var under eller jämförbar med den som observerats hos människa (baserat på AUC_{0-∞}) vid den rekommenderad humandos. En icke-effektnivå (No Observed Effect Levels - NOEL) kunde inte fastställas och effekten var inte dosberoende. Det fanns ingen substansrelaterad ökning av tumörer i något annat organ hos han- eller honråttor. Mekanistiska studier visade en mekanism specifik för råtta, vilken bedöms ha liten relevans för människa.

Administrering av miglustat till han- och honmöss (CD1) via oral sondmatning i 2 år med doser på 210, 420, och 840/500 mg/kg/dygn (reducerad dos efter ett halvår) resulterade i en ökad incidens av inflammatoriska och hyperplastiska förändringar i tjocktarmen hos djur av bägge könen. Baserat på mg/kg/dag och korrigering för skillnader i fekal utsöndring, motsvarar doserna 8, 16 och 33/19 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa (200 mg tre gånger dagligen). Karcinom i tjocktarmen förekom sporadiskt vid alla doser med en statistiskt signifikant ökning i högdosgruppen. Det kan inte uteslutas att dessa fynd har relevans för människa. Det fanns ingen läkemedelsrelaterad ökning av tumörincidensen i något annat organ.

Miglustat visade inga mutagena eller klastogena effekter i en standarduppsättning av tester för genotoxicitet.

Toxicitetsstudier med upprepad dosering i råtta visade degeneration och atrofi av tubuli seminiferi. Andra studier påvisade förändringar i spermieparametrar (koncentration av sperma, motilitet och morfologi), vilket överensstämmer med den observerade nedsatta fertiliteten. Dessa effekter noterades vid dosnivåer justerade för kroppsvikt liknande de vid klinisk användning men visade sig vara reversibla. Miglustat minskade embryo-/fosteröverlevnad hos råtta och kanin. Förlängd nedkomst rapporterades, ökade förluster efter implantation och en ökad frekvens av vaskulära anomalier förekom hos kanin. Dessa effekter kan delvis relateras till maternal toxicitet.

Förändringar i laktation observerades hos råtta av honkön vid en ettårsstudie. Mekanismen bakom denna effekt är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Natriumstärkelseglykolat typ A

Povidon

Magnesiumstearat

Kapselhölje

Titandioxid (E171).

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Hårda vita gelatinkapslar i Aclar-Alu-blister (PVC/PE/PCTFE-Alu blister).

Miglustat Bluefish 100 mg hårda kapslar är tillgängliga i en förpackningsstorlek om 84 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49976

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-10-30/2019-09-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-31