

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Miglustat Bluefish 100 mg kapsler, harde

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver harde kapsel inneholder 100 mg miglustat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Kapsel, hard.

Hvite, harde gelatinkapsler, størrelse 4, fylt med et homogent, hvitt til offwhite granulat.

Gjennomsnittlig kapsellengde er 14,3 mm.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

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

Miglustat Bluefish er indisert til behandling av progressive neurologiske manifestasjoner hos voksne pasienter og pediatriske pasienter 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.

#### 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 daglig.

Midlertidig dosereduksjon til 100 mg én eller to ganger daglig kan være nødvendig hos enkelte pasienter på grunn av diaré.

##### *Pediatrisk populasjon*

Effekten av Miglustat Bluefish 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 pasienter med Niemann-Picks sykdom type C er 200 mg tre ganger daglig.

### *Pediatrisk populasjon*

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

Dosering hos pasienter under 12 år skal justeres ut fra kroppsoverflateareal som vist nedenfor:

| Kroppsoverflateareal (m <sup>2</sup> ) | 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.

Nytten for pasienten av behandling med Miglustat Bluefish skal evalueres regelmessig (se pkt. 4.4).

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

### Spesielle pasientpopulasjoner

#### *Eldre*

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

#### Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske data indikerer økt systemisk eksponering av miglustat hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med justert kreatininclearance på 50–70 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> bør startdosen være 100 mg to ganger daglig ved Gauchers sykdom type 1 og 200 mg to ganger daglig (justert for kroppsoverflateareal hos pasienter under 12 år) ved Niemann-Picks sykdom type C.

Hos pasienter med justert kreatininclearance på 30–50 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> bør startdosen være 100 mg én gang daglig ved Gauchers sykdom type 1 og 100 mg to ganger daglig (justert for kroppsoverflateareal hos pasienter under 12 år) ved Niemann-Picks sykdom type C. Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

Miglustat Bluefish er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

#### Administrasjonsmåte

Miglustat Bluefish kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Tremor

Omtrent 37 % av pasientene med Gauchers sykdom type 1 og 58 % av pasientene med Niemann-Picks sykdom type C i kliniske studier rapporterte om tremor ved behandlingen. Ved Gauchers sykdom type

1 ble tremoren beskrevet som kraftig 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, hovedsakelig diaré, er observert hos mer enn 80 % av pasientene, enten i starten av behandlingen eller i perioder under behandling (se pkt. 4.8). Mekanismen er sannsynligvis hemming av intestinale disakkaridaser som sukrase-isomaltase i gastrointestinaltraktus, som medfører nedsatt absorpsjon av disakkarider fra kosten. I klinisk praksis er det vist at miglustatinduserte gastrointestinale bivirkninger påvirkes av individuelle kostholdsendringer (f.eks. redusert inntak av sukrose, laktose og andre karbohydrater), inntak av miglustat mellom måltidene og/eller bruk av legemidler mot diaré, som loperamid. Hos enkelte pasienter kan midlertidig dosereduksjon være nødvendig. Pasienter med kronisk diaré eller andre vedvarende gastrointestinale bivirkninger som ikke responderer på disse tiltakene, bør undersøkes klinisk. Bruk av Miglustat Bluefish er ikke undersøkt hos pasienter med underliggende signifikant gastrointestinal sykdom, inkludert inflammatorisk tarmsykdom.

#### Effekter på spermatogenese

Sikker prevensjon skal benyttes under behandling av mannlige pasienter med Miglustat Bluefish og i 3 måneder etter seponering. Før forsøk på unnfangelse, skal Miglustat Bluefish seponeres og sikker prevensjon skal benyttes i 3 måneder etter seponering (se pkt. 4.6 og 5.3). Rottestudier har vist at miglustat har negativ innvirkning på spermatogenesen og spermparametre, og reduserer fertiliteten (se pkt. 4.6 og 5.3).

#### Spesielle populasjoner

Fordi det foreligger begrenset erfaring bør Miglustat Bluefish brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det er nær sammenheng mellom nyrefunksjon og miglustatclearance, og eksponering av miglustat er betydelig økt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det foreligger ikke tilstrekkelig klinisk erfaring hos disse pasientene til å gi doseringsanbefalinger. Bruk av Miglustat Bluefish hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) er ikke anbefalt.

#### Gauchers sykdom type 1

Selv om det ikke er utført direkte sammenligninger med enzymsubstitusjonsbehandling (ERT) hos behandlingsnaive pasienter med Gauchers sykdom type 1, foreligger det ingen holdepunkter for at Miglustat Bluefish har noen fordel fremfor ERT med hensyn til effekt eller sikkerhet. ERT er standardbehandlingen hos pasienter som behandles for Gauchers sykdom type 1 (se pkt. 5.1). Effekt og sikkerhet av Miglustat Bluefish er ikke spesifikt undersøkt hos pasienter med alvorlig Gauchers sykdom.

Regelmessig overvåkning av nivået av B<sub>12</sub>-vitamin anbefales, da B<sub>12</sub>-vitaminmangel ofte oppstår hos pasienter med Gauchers sykdom type 1.

Det er rapportert om tilfeller av perifer nevropati hos pasienter som behandles med miglustat, med eller uten samtidige tilstander som B<sub>12</sub>-vitaminmangel 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 nevrologisk vurdering ved oppstart og deretter regelmessig.

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 miglustat.

#### Niemann-Picks sykdom type C

Nytten av behandling med Miglustat Bluefish med hensyn til nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med Niemann-Picks sykdom type C skal evalueres regelmessig, f.eks. hver 6. måned. Videre behandling skal revurderes etter minst 1 års behandling med Miglustat Bluefish.

Lett redusert trombocytall uten blødninger ble observert hos enkelte pasienter med Niemann-Picks sykdom type C behandlet med miglustat. Blant pasienter inkludert i den kliniske studien hadde 40-50 % trombocytall under nedre normalgrense ved baseline. Kontroll av trombocytall anbefales hos disse pasientene.

#### Pediatrisk populasjon

Redusert vekst er rapportert hos enkelte pediatriske pasienter med Niemann-Picks sykdom type C i tidlig behandlingsfase med miglustat, hvor innledende redusert vektøkning kan ledsages eller etterfølges av redusert høydeøkning. Vekst skal overvåkes hos barn og ungdom under behandling med Miglustat Bluefish. Nytte-/risikoforholdet skal revurderes på individuell basis med hensyn til fortsatt behandling.

#### Miglustat Bluefish inneholder natrium:

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

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Begrensede data indikerer at samtidig bruk av miglustat og enzymsubstitusjon med imigluserase hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 kan medføre redusert eksponering av miglustat (reduksjon på ca. 22 % i  $C_{max}$  og ca. 14 % i AUC ble observert i en liten parallellgruppestudie). Denne studien indikerte også at miglustat har ingen eller begrenset effekt på farmakokinetikken til imigluserase.

### **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 overlevelsesshyppighet for embryo/foster (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Miglustat passerer placenta og skal ikke brukes under graviditet.

#### Amming

Det er ukjent om miglustat blir skilt ut i morsmelk. Miglustat Bluefish skal ikke brukes ved amming.

#### Fertilitet

Rottestudier har vist at miglustat har negativ innvirkning på spermparametre (motilitet og morfologi) og dermed reduserer fertiliteten (se pkt. 4.4 og 5.3).

#### Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal bruke prevensjon. Sikker prevensjon skal benyttes under behandling av mannlige pasienter med Miglustat Bluefish 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**

Miglustat Bluefish 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**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene rapportert i kliniske studier med miglustat var diaré, flatulens, abdominalsmerter, vekttap og tremor (se pkt. 4.4). Den vanligste alvorlige bivirkningen rapportert ved behandling med miglustat i kliniske studier var perifer nevropati (se pkt. 4.4).

I 11 kliniske studier med forskjellige indikasjoner ble 247 pasienter behandlet med miglustat i doser på 50-200 mg tre ganger daglig i gjennomsnittlig 2,1 år. Av disse hadde 132 pasienter 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.

#### Bivirkningstabell

Nedenfor vises bivirkninger fra kliniske studier og spontanrapporter, som forekom hos > 1 % av pasientene, oppført etter organklasser og frekvens: 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 (fatigue), asteni, frysninger og generell sykdomsfølelse

#### **Undersøkelser**

Vanlige: Unormale funn i nerveoverledningsstudier

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Miglustat 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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomer

Det er ikke påvist akutte symptomer på overdosering. Miglustat er administrert i doser på opptil 3000 mg/døgn i opptil seks måneder hos HIV-positive pasienter i kliniske studier. Observerte bivirkninger omfattet granulocytopeni, svimmelhet og parestesi. Leukopeni og nøytropeni er også observert hos en tilsvarende pasientgruppe som fikk 800 mg/døgn eller mer.

### Behandling

Ved overdosering anbefales generell medisinsk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16A X06

#### Gauchers sykdom type 1

Gauchers sykdom er en arvelig stoffskiftesykdom forårsaket av manglende evne til å bryte ned glukosylceramid, noe som fører til opphopning av denne substansen i lysosomer samt omfattende patologi. Miglustat hemmer glukosylceramidsyntase, enzymet som er ansvarlig for første trinn i syntesen av de fleste glykolipider. *In vitro* hemmes glukosylceramidsyntase av miglustat med en IC<sub>50</sub> på 20–37 mikrom. I tillegg er det vist hemmende virkning på en ikke-lysosomal glykosylceramidase eksperimentelt *in vitro*. Den hemmende virkningen på glukosylceramidsyntase er bakgrunnen for at det brukes substratreduksjonsbehandling ved Gauchers sykdom.

Hovedstudien med miglustat ble utført hos pasienter som ikke kunne få eller ikke ønsket å få ERT. Årsakene til at de ikke kunne få ERT omfattet belastningen ved intravenøse infusjoner og vanskelig venetilgang. Tjueåtte (28) pasienter med lett til moderat Gauchers sykdom type 1 ble inkludert i denne 12 måneder lange ikke-komparative studien, og 22 pasienter fullførte studien. Etter 12 måneder var det en gjennomsnittlig reduksjon i leverorganvolum på 12,1 % og en gjennomsnittlig reduksjon i miltvolum på 19,0 %. Det ble observert en gjennomsnittlig økning i hemoglobinkonsentrasjon på 0,26 g/dl og en gjennomsnittlig økning i trombocytall på  $8,29 \times 10^9/l$ . Atten (18) pasienter fortsatte med miglustat i en valgfri forlenget behandlingsprotokoll. Klinisk effekt ble vurdert etter 24 og 36 måneder hos 13 pasienter. Etter 3 års kontinuerlig behandling med miglustat var gjennomsnittlig reduksjon i lever- og miltvolum henholdsvis 17,5 % og 29,6 %. Det var en gjennomsnittlig økning på  $22,2 \times 10^9/l$  i trombocytall og en gjennomsnittlig økning på 0,95 g/dl i hemoglobinkonsentrasjon.

En annen åpen, kontrollert studie randomiserte 36 pasienter som hadde fått minst 2 års behandling med ERT, i tre behandlingsgrupper: fortsatt behandling med imigluserase, imigluserase sammen med miglustat eller bytte til miglustat. Denne studien ble gjennomført med en 6 måneders randomisert sammenlignende periode etterfulgt av en 18 måneders forlengelse hvor alle pasientene fikk monoterapi med miglustat. Hos pasienter som byttet til miglustat var lever- og miltvolumet samt hemoglobinnivået uendret de første 6 månedene. Enkelte pasienter hadde redusert trombocytall og økt chitotriosidaseaktivitet, noe som indikerer at monoterapi med miglustat ikke nødvendigvis opprettholder samme sykdomskontroll hos alle pasienter. Tjueni (29) pasienter fortsatte i forlengelsesperioden. Sammenlignet med målinger etter 6 måneder, var sykdomskontroll uendret etter 18 og 24 måneder med monoterapi med miglustat (henholdsvis 20 og 6 pasienter). Ingen pasienter fikk rask forverring av Gauchers sykdom type 1 etter overgang til monoterapi med miglustat.

En total døgndose på 300 mg miglustat gitt som tre daglige doser ble brukt i de to ovennevnte studiene. Ytterligere én monoterapistudie ble gjennomført med 18 pasienter, med en total døgndose på 150 mg, og resultatene indikerte redusert effekt sammenlignet med en total døgndose på 300 mg.

En åpen, ikke-komparativ, 2-årig studie inkluderte 42 pasienter med Gauchers sykdom type 1, som hadde fått minst 3 års ERT og tilfredstilte kriteriene for stabil sykdom i minst 2 år. Pasientene byttet til monoterapi med 100 mg miglustat tre ganger daglig. Levervolum (primær effektparameter) var uforandret fra oppstart til behandlingsslutt. Seks pasienter avsluttet miglustatbehandlingen før tiden på

grunn av potensiell forverring av sykdommen, i henhold til studiens definisjoner. Tretten (13) pasienter avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger. Små gjennomsnittlige reduksjoner i hemoglobin [ $-0,95$  g/dl (95 % KI:  $-1,38, -0,53$ )] og trombocytall [ $-44,1 \times 10^9/l$  (95 % KI:  $-57,6, -30,7$ )] ble sett fra oppstart til behandlingsslutt. Tjueen (21) pasienter fullførte 24 måneder med miglustatbehandling. Av disse hadde 18 pasienter verdier innenfor fastsatte behandlingsmål for lever- og miltvolum, hemoglobinnivå og trombocytall ved oppstart, og 16 pasienter hadde fortsatt verdier innenfor disse behandlingsmålene etter 24 måneder.

Benmanifestasjoner av Gauchers sykdom type 1 ble vurdert i tre åpne kliniske studier med pasienter behandlet med 100 mg miglustat tre ganger daglig i inntil 2 år ( $n=72$ ). I en samleanalyse av ukontrollerte data økte Z-verdien for benmineralitet i korsrygg og lårhals med mer enn 0,1 enheter fra oppstart hos 27 (57 %) og 28 (65 %) av pasientene ved longitudinal benmineralitetmåling. 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, konstant progressiv og til slutt fatal neurodegenerativ sykdom kjennetegnet ved nedsatt intracellulær lipidtransport. De neurologiske manifestasjonene anses som sekundære til unormal akkumulering av glykosfingolipider i nerve- og gliaceller.

Data som støtter sikkerhet og effekt av miglustat ved Niemann-Picks sykdom type C kommer fra en prospektiv åpen klinisk studie og en retrospektiv undersøkelse. Den kliniske studien inkluderte 29 voksne og ungdom i en 12 måneder kontrollert periode, etterfulgt av forlenget behandling med en gjennomsnittlig total varighet fra 3,9 år opptil 5,6 år. I tillegg ble 12 pediatrike pasienter inkludert i en ikke-kontrollert substudie med en gjennomsnittlig total varighet fra 3,1 år opptil 4,4 år. Av de 41 pasientene inkludert i studien ble 14 pasienter behandlet med miglustat i mer enn 3 år. Studien omfattet en kasuistikkgruppe med 66 pasienter behandlet med miglustat utenom den kliniske studien, med en gjennomsnittlig varighet på 1,5 år. Begge datasett omfattet barn, ungdom og voksne pasienter med en aldersspredning fra 1 år til 43 år. Den vanlige dosen av miglustat hos voksne pasienter var 200 mg tre ganger daglig, som ble justert ut fra kroppsoverflateareal hos pediatrike pasienter.

Samlet viser disse dataene at behandling med miglustat kan redusere progresjon av klinisk relevante neurologiske symptomer hos pasienter med Niemann-Picks sykdom type C.

Nytten av behandling med Miglustat Bluefish med hensyn til neurologiske manifestasjoner hos pasienter med Niemann-Picks sykdom type C skal evalueres regelmessig, f.eks. hver 6. måned. Videre behandling skal revurderes etter minst 1 års behandling med Miglustat Bluefish (se pkt. 4.4).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

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

Kinetikken til miglustat synes å være doselineær og tidsuavhengig. Miglustat absorberes raskt hos friske forsøkspersoner. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca. 2 timer etter doseinntak. Absolutt biotilgjengelighet har ikke blitt fastslått. Samtidig matinntak reduserer absorpsjonshastigheten ( $C_{max}$  ble redusert med 36 % og  $t_{max}$  forsinket med 2 timer), men dette har ingen statistisk signifikant effekt på absorpsjonsgraden til miglustat (AUC ble redusert med 14 %).

Tilsynelatende distribusjonsvolum av miglustat er 83 l. Miglustat bindes ikke til plasmaproteiner. Miglustat elimineres hovedsakelig ved nyreutskillelse, og uendret legemiddel tilsvarende 70–80 % av dosen gjenfinnes i urin. Tilsynelatende oral clearance (CL/F) er  $230 \pm 39$  ml/minutt. Gjennomsnittlig halveringstid er 6–7 timer.

Etter administrasjon av en enkeltdose på 100 mg  $^{14}\text{C}$ -miglustat til friske forsøkspersoner, ble 83 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 12 % i feces. Flere metabolitter ble identifisert i urin og feces. Den vanligste metabolitten i urin var miglustatglukuronid, tilsvarende 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".

Farmakokinetikken til miglustat hos voksne pasienter med Gauchers sykdom type 1 og pasienter med Niemann-Picks sykdom type C er tilsvarende som hos friske forsøkspersoner.

### Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data ble innhentet for pediatriske pasienter i alderen 3–15 år med Gauchers sykdom type 3 og pasienter i alderen 5–16 år med Niemann-Picks sykdom type C. Dosering hos barn med 200 mg tre ganger daglig justert for kroppsoverflateareal ga  $C_{\text{max}}$ - og  $\text{AUC}_{\tau}$ -verdier som var ca. to ganger det som oppnås etter 100 mg tre ganger daglig hos pasienter med Gauchers sykdom type 1, sammenfallende 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  $\text{CL}/F$  reduseres ved redusert nyrefunksjon. Selv om antall forsøkspersoner med mild og moderat nedsatt nyrefunksjon var svært lite, indikerer disse data et omtrentlig fall i  $\text{CL}/F$  på 40 % og 60 % ved henholdsvis mild og moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Data ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon er begrenset til to pasienter med kreatininclearance i området 18–29 ml/minutt og kan ikke ekstrapoleres nedenfor dette området. Disse dataene indikerer en reduksjon i  $\text{CL}/F$  på minst 70 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Fra de tilgjengelige data er ingen signifikante forhold eller trender påvist mellom de farmakokinetiske parametre 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**

De viktigste effektene som var felles for alle arter var vekttap og diaré samt skade på gastrointestinale slimhinner (erosjon og sårdannelse) ved høyere doser. Andre effekter som ble sett hos dyr ved doser som medførte eksponeringsnivåer tilsvarende eller moderat høyere enn kliniske eksponeringsnivåer var: endringer i lymfoide organer hos alle undersøkte arter, transaminaseendringer, vakuoledannelse i thyroidea og pankreas, katarakt, nefropati og myokardendringer hos rotter. Disse funnene ble ansett som sekundære til generell svekkelse.

Oral tilførsel av miglustat hos hunn- og hannrotter av arten Sprague-Dawley i 2 år med dosenivåer på 30, 60 og 180 mg/kg/døgn, medførte en økning i antall interstitielle (Leydig-celle) hyperplasier i testiklene og adenomer hos hannrotter ved alle dosenivåer. Systemisk eksponering ved laveste dose var mindre eller sammenlignbar med observasjoner hos mennesker (basert på  $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) ved anbefalt dosering. Høyeste nivå uten observert effekt (NOEL, *No Observed Effect Level*) kunne ikke fastslås, og effekten var ikke doseavhengig. Det var ingen legemiddelrelatert økning i tumorforekomst i andre organer hos hann- eller hunnrotter. Mekanismestudier viste en rottespesifikk mekanisme som anses å ha liten eller ingen betydning for mennesker.

Oral tilførsel av miglustat til CD1 hunn- og hannmus i 2 år med dosenivåer på 210, 420 og 840/500 mg/kg/døgn (dosereduksjon etter et halvt år), medførte økt forekomst av inflammatoriske og hyperplastiske endringer i tykktarmen hos begge kjønn. Basert på mg/kg/døgn, korrigert for forskjeller i fekal utskillelse, tilsvarte dosene 8, 16 og 33/19 ganger høyeste anbefalte dose for mennesker (200 mg tre ganger daglig). Karsinom i tykktarmen forekom ved alle doser med en statistisk signifikant

økning i den høyeste dosegruppen. En betydning av disse funnene for mennesker kan ikke utelukkes. Det var ingen legemiddelavhengig økning i tumorforekomst i andre organer.

Miglustat viste ikke potensiale for mutagene eller klastogene effekter ved standardoppsettet av gentoksisitetstester.

Toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotter viste degenerering av seminiferøse tubuli og atrofi. Andre studier har vist endringer i spermparameterne (spermkonsentrasjon, motilitet og morfologi) forenlig med en observert reduksjon i fertiliteten. Disse virkningene oppsto ved liknende dosenivåer justert for kroppsoverflate som for pasientene, men var reversible. Miglustat reduserte overlevelsen til embryo/fostre hos rotter og kaniner, dystoki ble rapportert, postimplantasjonstap økte, og det var økt forekomst av vaskulære misdannelser hos kaniner. Disse virkningene kan delvis skyldes maternal toksisitet.

Laktasjonsendringer ble observert hos hunnrotter i en 1-årig studie. Virkningsmekanismen er ukjent.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

Natriumstivelseglykolat type A

Povidon

Magnesiumstearat

#### Kapselskall

Titandioksid (E171)

Gelatin

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hvite, harde gelatinkapsler i Aclar-Alu blisterpakning (PVC/PE/PCTFE-Alu blisterpakning).

Miglustat Bluefish er tilgjengelig i pakningsstørrelser med 84 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bluefish Pharmaceuticals AB  
P.O. Box 49013  
10028 Stockholm  
Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

13-9746

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. november 2014  
Dato for siste fornyelse: 23. september 2019

**10. OPPDATERINGSDATO**

07.07.2023