

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zavesca 100 mg, capsule

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 100 mg di miglustat.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsule bianche con la dicitura "OGT 918" stampata in nero sul tappo e il numero "100" stampato in nero sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zavesca è indicato per il trattamento orale della malattia di Gaucher di tipo 1 di pazienti adulti con sintomatologia da lieve a moderata. Zavesca può solo essere utilizzato per il trattamento di pazienti per i quali la terapia di sostituzione enzimatica non è appropriata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Zavesca è indicato per il trattamento delle manifestazioni neurologiche progressive in pazienti adulti ed in pazienti in età pediatrica affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere eseguita da medici esperti nella gestione della malattia di Gaucher o della malattia di Niemann-Pick di tipo C, a seconda del caso.

Posologia

Dosaggio nella malattia di Gaucher di tipo 1

Adulto

La dose iniziale raccomandata per il trattamento di pazienti adulti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 è di 100 mg tre volte al giorno.

Episodi diarroici hanno resa necessaria, in alcuni pazienti, la temporanea riduzione della dose a 100 mg una o due volte al giorno.

Popolazione pediatrica

L'efficacia di Zavesca nei bambini ed adolescenti in età 0-17 anni affetti da malattia di Gaucher tipo 1 non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Dosaggio nella malattia di Niemann-Pick di tipo C

Adulto

La dose raccomandata per il trattamento di pazienti adulti affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C è di 200 mg tre volte al giorno.

Popolazione pediatrica

La dose raccomandata per il trattamento di pazienti adolescenti (età superiore o uguale a 12 anni) affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C è di 200 mg tre volte al giorno.

Il dosaggio in pazienti sotto i 12 anni deve essere modificato sulla base dell'area della superficie corporea come da tabella sottostante:

Area superficie corporea (m ²)	Dosaggio raccomandato
> 1.25	200 mg tre volte al giorno
> 0.88 - 1.25	200 mg due volte al giorno
> 0.73 - 0.88	100 mg tre volte al giorno
> 0.47 - 0.73	100 mg due volte al giorno
≤ 0.47	100 mg una volta al giorno

A causa di episodi diarroici può essere necessaria la riduzione temporanea del dosaggio.

Il beneficio per il paziente conseguente al trattamento con Zavesca deve essere valutato su una base regolare (vedere paragrafo 4.4).

Nell'uso di Zavesca in pazienti in età inferiore a 4 anni affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C è un'esperienza limitata.

Popolazioni speciali

Anziani

Non vi sono esperienze riguardo l'impiego di Zavesca in pazienti con età maggiore di 70 anni.

Compromissione renale

I dati farmacocinetici indicano una maggiore esposizione sistemica al miglustat nei pazienti con compromissione renale. In pazienti con clearance della creatinina normalizzata pari a 50-70 ml/min/1,73 m², la somministrazione di Zavesca deve iniziare con una dose di 100 mg due volte al giorno nei pazienti con malattia di Gaucher tipo 1 e con una dose di 200 mg due volte al giorno (modificata sulla base della superficie corporea per i pazienti sotto i 12 anni di età) nei pazienti con malattia di Niemann-Pick tipo C.

In pazienti con clearance della creatinina normalizzata pari a 30-50 ml/min/1,73 m², la somministrazione deve iniziare al dosaggio di 100 mg una volta al giorno nei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 e al dosaggio di 100 mg due volte al giorno (modificato sulla base della superficie corporea per i pazienti sotto i 12 anni di età) nei pazienti affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C. Se ne sconsiglia la somministrazione a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Zavesca non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica.

Modalità di somministrazione

Zavesca può essere assunto a digiuno o a stomaco pieno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tremore

Il 37% circa dei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 e il 58% dei pazienti affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C negli studi clinici hanno riportato tremore. Nella malattia di Gaucher di tipo 1, questi tremori sono stati descritti come tremore fisiologico eccessivo delle mani. Il tremore è iniziato solitamente entro il primo mese e, in molti casi, si è risolto nell'arco di 1-3 mesi nel corso del trattamento. La riduzione della dose può migliorare il tremore, solitamente entro pochi giorni, ma talvolta può rivelarsi necessario interrompere il trattamento.

Disturbi gastrointestinali

Eventi gastrointestinali, principalmente diarrea, sono stati osservati in più dell'80% dei pazienti, sia nei momenti iniziali del trattamento, che in maniera intermittente, durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Verosimilmente il meccanismo è una inibizione delle disaccaridasi intestinali come la saccarasi-isomaltasi nel tratto gastrointestinale che comporta un ridotto assorbimento dei disaccaridi introdotti con la dieta. Nella pratica clinica si è osservato che gli eventi gastrointestinali indotti dal miglustat rispondono ad una modificazione personalizzata della dieta (ad esempio riduzione dell'apporto di saccarosio, lattosio ed altri carboidrati), al mantenimento dell'assunzione di Zavesca tra i pasti e/o a medicinali antidiarroici come la loperamide. In alcuni pazienti può essere necessaria una temporanea riduzione della dose. I pazienti con diarrea cronica o altri eventi persistenti a livello gastrointestinale che non rispondono a questi provvedimenti dovrebbero essere studiati clinicamente. Zavesca non è stato valutato in pazienti con una storia significativa di malattia gastrointestinale inclusi stati infiammatori dell'intestino.

Effetti sulla spermatogenesi

Durante l'assunzione di Zavesca, è necessario che i pazienti di sesso maschile adottino affidabili metodi contraccettivi. Studi condotti sui ratti hanno dimostrato che il miglustat agisce negativamente sulla spermatogenesi, e sui parametri spermatici, e riduce la fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni, prima di tentare la procreazione i pazienti di sesso maschile dovrebbero interrompere il trattamento con Zavesca e adottare affidabili metodi contraccettivi per i successivi 3 mesi.

Popolazioni speciali

A causa della scarsa disponibilità di informazioni su questo farmaco, utilizzare Zavesca con prudenza su pazienti con compromissione renale o epatica. Vi è uno stretto rapporto tra la funzione renale e la clearance del miglustat e l'esposizione al miglustat è notevolmente maggiore in pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Attualmente, l'esperienza clinica acquisita su questi pazienti non è sufficiente per fornire raccomandazioni in merito al dosaggio. Si sconsiglia la somministrazione di Zavesca a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m²).

Malattia di Gaucher di tipo I

Sebbene non siano state effettuate comparazioni dirette con la Terapia di Sostituzione Enzimatica (ERT) in pazienti con Gaucher di tipo 1 non precedentemente trattati, non vi sono evidenze che Zavesca presenti un vantaggio di efficacia e sicurezza rispetto alla ERT. La ERT è lo standard di terapia per i pazienti che necessitano di trattamento per la malattia di Gaucher di tipo 1 (vedi paragrafo 5.1). L'efficacia e la sicurezza di Zavesca non sono state specificatamente valutate nei pazienti con una forma grave di malattia di Gaucher.

Si raccomanda un regolare controllo dei livelli di Vitamina B₁₂ a causa di una elevata prevalenza di deficit della suddetta vitamina nei pazienti affetti da Malattia di Gaucher di tipo I.

Sono stati riportati casi di neuropatia periferica nei pazienti trattati con Zavesca in presenza o meno di condizioni concomitanti come il deficit di Vitamina B₁₂ e la gammopatia monoclonale. La neuropatia periferica sembra essere più comune nei pazienti con malattia di Gaucher di tipo I piuttosto che nella popolazione generale. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad una iniziale valutazione neurologica ripetuta nel tempo.

Nei pazienti con Malattia di Gaucher di tipo I si raccomanda il controllo della conta piastrinica. Una lieve riduzione della conta piastrinica in assenza di sanguinamento è stata osservata in pazienti con Malattia di Gaucher di tipo I passati dalla ERT a Zavesca.

Malattia di Niemann-Pick di tipo C

Il beneficio del trattamento con Zavesca per le manifestazioni neurologiche in pazienti con malattia di Niemann-Pick di tipo C deve essere valutato su base regolare, per esempio ogni 6 mesi; il proseguimento della terapia deve essere rivalutato dopo almeno 1 anno di trattamento con Zavesca.

Riduzioni lievi nella conta delle piastrine, senza associazione col sanguinamento, sono state osservate in alcuni pazienti con la malattia di Niemann-Pick di tipo C trattati con Zavesca.

Tra i pazienti inclusi nello studio clinico, il 40%-50% dei pazienti aveva una conta delle piastrine sotto il livello più basso della normalità all'inizio dello studio. Il monitoraggio della conta delle piastrine è raccomandato in questi pazienti.

Popolazione pediatrica

Nella prima fase di trattamento con miglustat è stata riportata una crescita ridotta in alcuni pazienti pediatrici affetti dalla malattia di Niemann Pick di tipo C ove l'iniziale ridotto aumento di peso può essere accompagnato o seguito da un ridotto aumento dell'altezza. Durante il trattamento con Zavesca l'accrescimento deve essere controllato nei pazienti pediatrici e negli adolescenti; il rapporto rischio/beneficio deve essere rivalutato per ogni individuo ai fini della continuazione della terapia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I pochi dati disponibili indicano che la somministrazione concomitante di Zavesca con la sostituzione enzimatica con imiglucerasi nei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo I può determinare una riduzione dell'esposizione al miglustat (in un piccolo studio a gruppi paralleli è stata osservata una riduzione di circa il 22% nella C_{max} e 14% nell'AUC). Questo studio ha indicato inoltre che Zavesca non ha alcun effetto o solo un effetto limitato sulla farmacocinetica dell'imiglucerasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del miglustat in donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva, compresa la distocia (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Il miglustat attraversa la placenta e non dovrebbe essere utilizzato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il miglustat venga secreto nel latte materno. Zavesca non deve essere assunto durante l'allattamento.

Fertilità

Studi nei ratti hanno evidenziato che il miglustat influenza negativamente i parametri del liquido seminale (motilità e morfologia degli spermatozoi) riducendo, quindi, la fertilità (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). In attesa della disponibilità di ulteriori informazioni, si raccomanda ai pazienti maschi, prima di cercare di concepire, di sospendere l'assunzione di Zavesca ed adottare affidabili metodi contraccettivi per i tre mesi successivi.

Le donne in età fertile devono adottare misure di contraccezione. I pazienti di sesso maschile in trattamento con Zavesca devono impiegare affidabili metodi contraccettivi (vedi paragrafi 4.4 e 5.3)

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zavesca altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono stati tuttavia riportati capogiri come reazione avversa comune e i pazienti che soffrono di capogiri devono pertanto astenersi dal guidare veicoli e dal fare uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici con Zavesca sono state diarrea, flatulenza, dolore addominale, perdita di peso e tremore (vedere paragrafo 4.4). La più comune reazione avversa seria riportata negli studi clinici durante il trattamento con Zavesca è stata la neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4).

In 11 studi clinici su differenti indicazioni sono stati trattati con Zavesca 247 pazienti a dosaggi tra i 50 e i 200 mg tre volte al giorno con una durata media del trattamento di 2.1 anni. Di questi pazienti 132 avevano la malattia di Gaucher tipo 1 e 40 avevano la malattia di Niemann-Pick di tipo C. Le reazioni avverse sono state generalmente di gravità da lieve a moderata e sono avvenute con una frequenza simile in tutte le indicazioni e i dosaggi provati.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse avvenute in più dell'1% dei pazienti, riportate dagli studi clinici e dalla segnalazione spontanea post-marketing, classificate per sistemi e organi e per frequenza (molto comune: $\geq 1/10$, comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune Trombocitopenia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune Perdita ponderale, calo dell'appetito

Disturbi psichiatrici

Comune Depressione, insonnia, calo della libido

Patologie del sistema nervoso

Molto comune Tremore

Comune Neuropatia periferica, atassia, amnesia, parestesia, ipoestesia, cefalea, vertigine

Patologie gastrointestinali

Molto comune Diarrea, flatulenza, dolori addominali

Comune Nausea, vomito, distensione/fastidio addominale, costipazione, dispepsia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune Spasmi muscolari, debolezza muscolare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune Faticabilità, astenia, brividi e malessere

Esami diagnostici

Comune Risultati anomali negli studi sulla conduzione nervosa

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Nel 55% dei pazienti è stato riportato un calo ponderale. La prevalenza maggiore è stata osservata tra 6 e 12 mesi.

Zavesca è stato studiato per indicazioni dove certi eventi riportati come reazioni avverse (ADR), come segni e sintomi neurologici e neuropsicologici, alterazioni cognitive e trombocitopenia, potrebbero anche essere dovuti alle patologie di base.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non sono stati rilevati sintomi acuti di sovradosaggio. Durante trial clinici, Zavesca è stato somministrato a pazienti HIV positivi a dosi che hanno raggiunto i 3000 mg/giorno per un periodo massimo di sei mesi. Tra gli eventi avversi osservati rientravano: granulocitopenia, vertigini e parestesia. In un gruppo simile di pazienti, a cui venivano somministrate dosi di 800 mg/giorno di farmaco o superiori, sono state riscontrate leucopenia e neutropenia.

Trattamento

In caso di sovradosaggio si raccomanda un trattamento medico generale

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri prodotti per il tubo digerente e il metabolismo, codice ATC: A16AX06

Malattia di Gaucher di tipo 1

La malattia di Gaucher è un disturbo metabolico ereditario provocato dall'incapacità di degradare il glucosilceramide risultante in un accumulo lisosomiale di questa sostanza ed in una patologia diffusa. Il miglustat è un inibitore della glucosilceramide sintetasi, l'enzima responsabile della prima fase della sintesi della maggior parte dei glicolipidi. *In vitro*, la glucosilceramide sintetasi è inibita dal miglustat con una IC₅₀ di 20-37 µM. Inoltre l'azione inibitoria sulla glucosilceramidasi non lisosomiale è stata dimostrata sperimentalmente *in vitro*. L'azione inibitoria sulla glucosilceramide sintetasi costituisce il razionale della terapia per la riduzione del substrato nella malattia di Gaucher.

Il principale trial relativo a Zavesca è stato condotto su pazienti incapaci o non disposti a sottoporsi alla ERT. Tra i motivi che hanno portato a non eseguire la ERT rientravano l'onere delle infusioni endovenose e le difficoltà di accesso venoso. In questo studio non comparativo della durata di 12 mesi sono stati arruolati 28 pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 da lieve a moderata, 22 dei quali lo hanno portato a termine. Alla conclusione dei 12 mesi previsti, sono state riscontrate una riduzione media del volume del fegato pari al 12,1% e una riduzione media del volume della milza pari al 19,0%. Sono inoltre stati osservati un incremento medio della concentrazione di emoglobina pari a 0,26 g/dl nonché un incremento medio della conta piastrinica pari a $8,29 \times 10^9/l$. Diciotto pazienti hanno poi continuato ad assumere Zavesca nell'ambito di un protocollo facoltativo di trattamento esteso. In 13 pazienti sono stati valutati i benefici clinici a distanza di 24 e 36 mesi. Dopo 3 anni di trattamento continuo con Zavesca, le riduzioni medie del volume del fegato e della milza sono risultate rispettivamente pari al 17,5% e al 29,6%. Sono stati riscontrati un incremento medio del $22,2 \times 10^9/l$ nella conta piastrinica e un incremento medio di 0,95 g/dl nella concentrazione dell'emoglobina.

In un secondo studio controllato in aperto 36 pazienti, che erano stati sottoposti per almeno 2 anni al trattamento con ERT, sono stati randomizzati in 3 gruppi di trattamento: un gruppo avrebbe continuato ad assumere imiglucerasi, un altro avrebbe assunto imiglucerasi in combinazione con Zavesca e l'ultimo sarebbe passato a Zavesca. Questo studio, controllato e randomizzato, è proseguito per un periodo di 6 mesi per continuare nell'estensione di 18 mesi durante i quali tutti i pazienti sono stati sottoposti a monoterapia con Zavesca. Durante i primi 6 mesi nei pazienti che erano passati a Zavesca il volume del fegato e della milza ed il livello di emoglobina sono rimasti invariati. In alcuni pazienti si sono presentate riduzioni della conta piastrinica e incrementi dell'attività della chitotriosidasi, che indicano che la monoterapia a base di Zavesca potrebbe non mantenere lo stesso controllo dell'attività della malattia in tutti i pazienti. 29 pazienti hanno continuato nel periodo di estensione. Se si prendono come termine di paragone le valutazioni a 6 mesi, il controllo della malattia era rimasto invariato anche dopo 18 e 24 mesi di monoterapia con Zavesca (rispettivamente 20 e 6 pazienti). Nessun paziente ha dimostrato un rapido deterioramento della Malattia di Gaucher tipo I a seguito del passaggio alla monoterapia con Zavesca.

Nei 2 studi summenzionati è stata somministrata una dose giornaliera complessiva di Zavesca pari a 300 mg, suddivisa in 3 diverse somministrazioni. Su 18 pazienti è stato condotto un ulteriore studio in monoterapia, in cui è stata somministrata una dose giornaliera complessiva di 150 mg dai risultati indicano una ridotta efficacia rispetto ad una dose giornaliera complessiva di 300 mg.

In uno studio open-label, non comparativo, di 2 anni sono stati arruolati 42 pazienti con Malattia di Gaucher di tipo I che hanno ricevuto per almeno 3 anni l'ERT e che rispettavano pienamente il criterio di stabilità della malattia per almeno 2 anni. I suddetti pazienti erano passati alla monoterapia con miglustat 100 mg tre volte al giorno. Il volume del fegato (variabile primaria di efficacia) è rimasto invariato dal basale alla fine del trattamento. Sei pazienti hanno sospeso prematuramente il trattamento con miglustat a causa di un potenziale peggioramento della malattia, come definito dallo studio. Tredici pazienti hanno sospeso il trattamento per un evento avverso. Modeste riduzioni medie della concentrazione dell'emoglobina [-0,95 g/dL (95% CI: -1,38, -0,53)] e della conta piastrinica [$-44,1 \times 10^9/L$ (95% CI: -57,6, -30,7)] sono state osservate tra il basale e la fine dello studio. Ventuno pazienti hanno portato a termine i 24 mesi di trattamento con il miglustat. Di questi, 18 pazienti al basale erano entro gli obiettivi terapeutici prestabiliti per quanto riguardava il volume epatico e splenico, i livelli di emoglobina e la conta piastrinica, e sedici pazienti sono rimasti entro tutti questi parametri obiettivi terapeutici a 24 mesi.

Le manifestazioni ossee della Malattia di Gaucher tipo I sono state valutate in 3 studi clinici in aperto; tali studi sono stati condotti su pazienti trattati con miglustat 100 mg t.i.d. per periodi di tempo fino a due anni (n=72). In un'analisi su dati non controllati raggruppati, la densità minerale ossea Z-score a livello lombare spinale e a livello del collo femorale, è risultata aumentata di più di 0,1 unità rispetto all'inizio studio in 27 (57%) e 28 (65%) pazienti su cui erano state effettuate misurazioni longitudinali della densità ossea. Durante il periodo di trattamento non ci sono stati eventi quali: crisi ossea, necrosi avascolare o frattura.

Malattia di Niemann Pick di tipo C

La malattia di Niemann Pick di tipo C è un disordine neurodegenerativo molto raro, invariabilmente progressivo e fatale caratterizzato da un'alterata veicolazione intracellulare dei lipidi. Le manifestazioni neurologiche sono considerate secondarie all'accumulo anormale di glicosfingolipidi nelle cellule nervose e gliali.

I dati per supportare sicurezza ed efficacia di Zavesca nella malattia di Niemann Pick di tipo C provengono sia da uno studio clinico prospettico in aperto che da una raccolta di dati clinici retrospettiva. Lo studio clinico ha arruolato 29 pazienti in età adulta e giovanile, ad un periodo di controllo di 12 mesi è seguito un periodo di terapia prolungata fino a 5.6 anni con una durata media totale di 3.9 anni. In un sotto-studio non controllato sono stati arruolati 12 pazienti in età pediatrica per una durata del trattamento fino a 4,4 anni e come media complessiva 3.1 anni. Tra i 41 pazienti arruolati nello studio 14 pazienti sono stati trattati con Zavesca per più di 3 anni. La raccolta di dati clinici retrospettiva ha valutato una serie di casi di 66 pazienti trattati con Zavesca per una durata media di 1,5 anni, tali pazienti erano fuori dallo studio clinico. Studio clinico e raccolta retrospettiva hanno compreso entrambi set di dati di pazienti in età pediatrica, adolescenti e adulti con un range di età da un anno a 43 anni. La dose usuale di Zavesca nei pazienti adulti era di 200 mg 3 volte al giorno, e nei pazienti pediatrici è stata aggiustata secondo l'area della superficie corporea.

Complessivamente i dati mostrano che il trattamento con Zavesca può ridurre la progressione dei sintomi neurologici clinicamente rilevanti in pazienti con la malattia di Niemann pick di tipo C. Il beneficio del trattamento con Zavesca per le manifestazioni neurologiche in pazienti con malattia di Niemann Pick di tipo C deve essere valutato su base regolare, per esempio ogni 6 mesi; la continuazione della terapia deve essere rivalutata dopo almeno 1 anno di trattamento con Zavesca (vedere paragrafo 4.4.)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici di miglustat sono stati esaminati su volontari sani, in un esiguo campione di pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1, nella malattia di Fabry in pazienti affetti da HIV e in adulti adolescenti e bambini con malattia di Niemann-Pick di tipo C o malattia di Gaucher di tipo 3.

La cinetica di miglustat appare lineare rispetto alla dose e non dipendente dal tempo.

Nei volontari sani miglustat viene assorbito velocemente. Le concentrazioni massime nel plasma si raggiungono dopo circa 2 ore dalla somministrazione. Non è stata determinata la biodisponibilità assoluta. La somministrazione concomitante di cibo riduce il tasso di assorbimento (riduzione di C_{max} del 36% e ritardo di t_{max} di 2 ore), ma non presenta alcun effetto statisticamente significativo sul grado di assorbimento di miglustat (riduzione dell'AUC del 14%).

Il volume apparente di distribuzione di miglustat è di 83 l. Miglustat non si lega alle proteine del plasma. Il miglustat è eliminato principalmente attraverso l'escrezione renale, con una raccolta nelle urine di farmaco immodificato pari al 70-80% della dose. La clearance orale apparente (CL/F) è di 230 ± 39 ml/min., mentre l'emivita media è di 6-7 ore.

A seguito della somministrazione di una dose singola di 100 mg di ^{14}C -miglustat a volontari sani l'83% della radioattività è stata raccolta nelle urine e il 12% nelle feci. Molti metaboliti sono stati identificati nelle urine e nelle feci. Il metabolita più abbondante nelle urine è stato il miglustat glucoronato in quantità pari al 50% della dose. La emivita terminale della radioattività nel plasma è stata di 150 ore e ciò ha suggerito la presenza di uno o più metaboliti con una emivita molto lunga. Il metabolita responsabile di ciò non è stato identificato ma potrebbe accumularsi e raggiungere concentrazioni superiori a quelle del miglustat allo steady state.

Se vengono presi come paragone i volontari sani, la farmacocinetica del miglustat è simile in pazienti adulti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 e in pazienti affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C.

Popolazione pediatrica

Dati farmacocinetici sono stati ottenuti in pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 3 con età comprese tra i 3 e i 15 anni e in pazienti affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C con età comprese tra i 5 e i 16 anni. Al dosaggio nei bambini di 200 mg tre volte al giorno modificato sulla base della superficie corporea sono conseguite una C_{max} e una AUC che erano approssimativamente due volte quelle ottenute dopo 100 mg tre volte al giorno somministrati ai pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1, ciò è consistente con la farmacocinetica lineare del miglustat. Allo steady state la concentrazione del miglustat nel fluido cerebrospinale di 6 pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 3 è stata del 31,4-67,2% di quella del plasma.

Le scarse informazioni disponibili sui pazienti affetti dalla malattia di Fabry e con funzione renale compromessa hanno evidenziato che la CL/F diminuisce al diminuire della funzionalità renale. Sebbene il numero di soggetti con compromissione renale lieve e moderata sia stato esiguo, i dati indicano una diminuzione approssimativa nella CL/F del 40% e del 60%, rispettivamente in soggetti con compromissione renale lieve e moderata (vedere paragrafo 4.2). I dati relativi ad una compromissione renale grave sono limitati a 2 pazienti con clearance della creatinina compresa tra 18-29 ml/min e non possono essere estrapolati al di sotto di questo range. Questi dati indicano una diminuzione nella CL/F di almeno il 70% nei pazienti affetti da grave compromissione renale.

Nell'intera gamma di dati disponibili, non sono state riscontrate relazioni o tendenze significative tra i parametri farmacocinetici di miglustat e le variabili demografiche (età, indice di massa corporea, sesso o razza).

Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi a pazienti con compromissione epatica o anziani (> 70 anni).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I principali effetti riscontrati in tutte le specie sono stati perdita ponderale e diarrea e, a dosaggi più elevati, danni alla mucosa gastrointestinale (erosioni e ulcerazione). Inoltre, negli animali, a dosaggi che comportano livelli di esposizione simili o lievemente superiori al livello di esposizione clinica sono stati riscontrati i seguenti effetti: cambiamenti a livello degli organi linfoidi in tutte le specie testate, variazioni delle transaminasi, vacuolizzazione della tiroide e del pancreas, cataratte, nefropatia e alterazioni miocardiche nei ratti. Questi risultati sono stati ritenuti conseguenti alla debilitazione.

La somministrazione, orale e forzata, di miglustat a ratti Sprague-Dawley, sia di sesso maschile che femminile, per 2 anni a dosaggi di 30, 60 e 180 mg/kg/giorno, è risultata in un aumento dell'incidenza dell'iperplasia delle cellule interstiziali testicolari (cellule di Leydig) e di adenomi nei ratti maschi a tutti i livelli di dosaggio. L'esposizione sistemica alla dose più bassa è stata inferiore o paragonabile all'esposizione sistemica dell'uomo in trattamento alle dosi raccomandate (in base alla $AUC_{0-\infty}$). Non è stato stabilito un Livello di Non Osservazione dell'Effetto (NOEL) e l'effetto non è stato dose dipendente. Non c'è stato aumento, correlato al farmaco, nella incidenza di tumori nei ratti maschi e femmine in altri organi. Studi approfonditi hanno rivelato un meccanismo specifico del ratto che è considerato di bassa rilevanza per gli umani.

La somministrazione, orale e forzata, del miglustat a topi CD1 sia di sesso maschile che femminile per 2 anni a livelli di dose di 210, 420 e 840/500 mg/kg/giorno (riduzione della dose dopo sei mesi), ha avuto come conseguenza un aumento nell'incidenza di fenomeni infiammatori e lesioni iperplastiche dell'intestino crasso di animali di entrambi i sessi. In base alla somministrazione calcolata in mg/kg/giorno corretta per le differenze nell'escrezione fecale, le dosi corrispondevano a 8, 16 e 33/19 volte la più alta dose raccomandata per l'uso umano (200 mg tre volte al giorno). Carcinomi dell'intestino crasso si sono verificati occasionalmente a tutti i dosaggi, l'aumento è stato

statisticamente significativo nel gruppo trattato ad alte dosi. L'importanza di questi reperti per l'uomo non può essere esclusa. Non c'è stato alcun aumento correlato al farmaco nell'incidenza di tumori in altri organi. Il miglustat non ha dimostrato alcun potenziale per effetti mutagenici o clastogenici nella batteria standard dei test di genotossicità.

Studi di tossicità ripetuta sui ratti hanno messo in evidenza effetti sull'epitelio seminifero dei testicoli. Altri studi hanno rilevato alterazioni dei parametri spermatici (motilità e morfologia) coerenti con una confermata riduzione della fertilità. Questi effetti si sono verificati a livelli di esposizione analoghi a quelli dei pazienti, ma sono risultati reversibili. Nei ratti e nei conigli il miglustat ha compromesso la sopravvivenza embrio-fetale, vi sono stati casi di distocia, sono aumentate le perdite post-impianto e nei conigli si è riscontrata una maggiore incidenza delle anomalie vascolari. Questi effetti possono essere in parte correlati a tossicità materna.

Nel corso di uno studio di un anno, nei ratti di sesso femminile sono state osservate alterazioni della lattazione. Il meccanismo di questo effetto è sconosciuto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una capsula contiene

Sodio amido glicolato
Povidone (K30)
Stearato di magnesio.

Rivestimento esterno della capsula

Gelatina,
Biossido di titanio (E171).

Inchiostro di stampa

Ossido di ferro nero (E172)
Gomma lacca.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister a strisce ACLAR/ALU confezionati in una confezione da 4 blister a strisce, ciascuno contenente 21 capsule per un totale di 84 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/238/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 novembre 2002

Data del rinnovo più recente: 20 novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo prodotto medicinale sono disponibili nel sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE E DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Actelion Manufacturing GmbH

Emil-Barell-Strasse 7

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV

Bedrijvenlaan 1

2800 Mechelen

Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (cfr. Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2)

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la sottomissione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e i successivi aggiornamenti pubblicati sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).