

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Miglustat Accord 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 rigide di gelatina (di colore bianco opaco), misura 4, riempite con un granulato da bianco a biancastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Miglustat Accord è indicato per il trattamento orale della malattia di Gaucher di tipo 1 di pazienti adulti con sintomatologia da lieve a moderata. Miglustat Accord 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).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere eseguita da medici esperti nella gestione della malattia di Gaucher.

#### 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 Miglustat Accord 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.

##### Popolazioni speciali

##### Anziani

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

##### Danno renale

I dati farmacocinetici indicano una maggiore esposizione sistemica al miglustat nei pazienti con danno renale. In pazienti con clearance della creatinina normalizzata pari a 50-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la

somministrazione di Miglustat Accord deve iniziare con una dose di 100 mg due volte al giorno nei pazienti con malattia di Gaucher tipo 1.

In pazienti con clearance della creatinina normalizzata pari a 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la somministrazione di Miglustat Accord deve iniziare al dosaggio di 100 mg una volta al giorno nei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1. Se ne sconsiglia la somministrazione a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Compromissione epatica

Miglustat Accord non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica.

#### Modo di somministrazione

Miglustat Accord può essere assunto con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al 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 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 miglustat 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. Miglustat Accord 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 Miglustat Accord, 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 Miglustat Accord e adottare affidabili metodi contraccettivi per i successivi 3 mesi.

#### Popolazioni speciali

A causa della scarsa disponibilità di informazioni, Miglustat Accord deve essere utilizzato con prudenza su pazienti con danno renale o compromissione 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 danno 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 Miglustat Accord a pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Malattia di Gaucher di tipo 1

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 Miglustat Accord 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 Miglustat Accord 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 1.

Sono stati riportati casi di neuropatia periferica nei pazienti trattati con miglustat 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 1 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 1 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 1 passati dalla ERT a Miglustat Accord.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

I pochi dati disponibili indicano che la somministrazione concomitante di miglustat con la sostituzione enzimatica con imiglucerasi nei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 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 miglustat 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. Miglustat attraversa la placenta e non dovrebbe essere utilizzato durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se il miglustat venga secreto nel latte materno. Miglustat Accord 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 Miglustat Accord ed adottare affidabili metodi contraccettivi per i 3 mesi successivi.

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

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

Miglustat Accord 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 miglustat 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 con miglustat è stata la neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4).

In 11 studi clinici su differenti indicazioni sono stati trattati con miglustat 247 pazienti a dosaggi di 50 - 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. 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, 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.

<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u> Comune	Trombocitopenia
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u> Molto comune	Perdita di peso, calo dell'appetito
<u>Disturbi psichiatrici</u> Comune	Depressione, insonnia, calo della libido
<u>Patologie del sistema nervoso</u> Molto comune Comune	Tremore Neuropatia periferica, atassia, amnesia, parestesia, ipoestesia, cefalea, vertigine
<u>Patologie gastrointestinali</u> Molto comune Comune	Diarrea, flatulenza, dolore addominale Nausea, vomito, distensione/fastidio addominale, costipazione, dispepsia
<u>Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u> Comune	Spasmi muscolari, debolezza muscolare
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u> Comune	Faticabilità, astenia, brividi e malessere
<u>Esami diagnostici</u> Comune	Risultati anormali negli studi sulla conduzione nervosa

### Descrizione di specifiche reazioni avverse

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

Miglustat è stato studiato per indicazioni dove certi eventi riportati come reazioni avverse, come segni/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 all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi

Non sono stati rilevati sintomi acuti di sovradosaggio. Durante i trial clinici, miglustat 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. 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 da miglustat con una IC<sub>50</sub> 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 miglustat 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 stati osservati un incremento medio della concentrazione di emoglobina pari a 0,26 g/dl e un incremento medio della conta piastrinica pari a 8,29 x 10<sup>9</sup>/l. Diciotto pazienti hanno poi continuato ad assumere miglustat 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 miglustat, 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 x 10<sup>9</sup>/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 miglustat e l'ultimo sarebbe passato a miglustat. 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 miglustat. Durante i primi 6 mesi nei pazienti che erano passati a miglustat 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 miglustat 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 miglustat (rispettivamente 20 e 6 pazienti). Nessun paziente ha dimostrato un rapido deterioramento della Malattia di Gaucher tipo 1 a seguito del passaggio alla monoterapia con miglustat.

Nei 2 studi summenzionati è stata somministrata una dose giornaliera complessiva di miglustat 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 1 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 x 10<sup>9</sup>/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 1 sono state valutate in 3 studi clinici in aperto 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 come crisi ossea, necrosi avascolari o frattura.

## 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 Neimann-Pick di tipo C o malattia di Gaucher di tipo 3.

La cinetica di miglustat appare lineare rispetto alla dose e non dipende 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<sub>max</sub> del 36% e ritardo di t<sub>max</sub> 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. L'emivita media è di 6-7 ore.

A seguito della somministrazione di una dose singola di 100 mg di <sup>14</sup>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 glucuronato 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.

### Popolazione pediatrica

Dati farmacocinetici sono stati ottenuti in pazienti pediatrici affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 3 con età comprese tra i 3 e i 15 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  $AUC_{\tau}$  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 di miglustat. Allo steady state la concentrazione di 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 danno renale lieve e moderato sia stato esiguo, i dati indicano una diminuzione approssimativa nella CL/F del 40% e del 60%, rispettivamente in soggetti con danno renale lieve e moderato (vedere paragrafo 4.2). I dati relativi ad un danno 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 danno 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 di peso 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 linfoidei 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, di 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.

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 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 1 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**

#### Granulato contenuto nella capsula

Sodio amido glicolato (Tipo A),  
Povidone K30,  
Stearato di magnesio.

#### Rivestimento esterno della capsula

Corpo della capsula  
Gelatina,  
Biossido di titanio (E171).

Testa della capsula  
Gelatina,  
Biossido di titanio (E171).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PE/PCTFE-Alluminio confezionato in scatole da 14 x 1 o 84 x 1 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319, Pinner Road,  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,  
Londra, Regno Unito.

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

045685017 - "100 Mg Capsule Rigide" 14x1 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pctfe-Al  
045685029 - "100 Mg Capsule Rigide" 84x1 Capsule In Blister Pvc/Pe/Pctfe-Al

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:  
Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco