

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yargesa 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di miglustat.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

La capsula rigida è costituita da un cappuccio e un corpo bianco opaco con il numero "708" stampato in nero sul corpo.

Dimensioni della capsula: 4 (14,3 mm x 5,3 mm)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Yargesa è indicato per il trattamento orale della malattia di Gaucher di tipo 1 in pazienti adulti con sintomatologia da lieve a moderata. Yargesa 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, a seconda del caso.

Posologia

Adulti

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

L'efficacia di Yargesa in bambini e adolescenti di età 0-17 anni affetti da malattia di Gaucher tipo 1 non è stata stabilita. Non sono disponibili dati al riguardo.

Anziani

Non vi sono esperienze riguardo l'impiego di Yargesa 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 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 m², la somministrazione 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 m²) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Yargesa non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica.

Modo di somministrazione

Yargesa 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

Nei test clinici circa il 37% dei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 ha 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 far 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 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 Yargesa, 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 Yargesa e adottare affidabili metodi contraccettivi per i successivi 3 mesi.

Popolazioni speciali

A causa della scarsa disponibilità di informazioni su questo farmaco, bisogna utilizzare Yargesa 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 a fornire raccomandazioni in merito al dosaggio. Si sconsiglia la somministrazione di Yargesa a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m²).

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 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 (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia e la sicurezza di miglustat 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 a 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I pochi dati disponibili indicano che la co-somministrazione di miglustat con la sostituzione enzimatica con imiglucerasi nei pazienti affetti da 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. Yargesa 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 Yargesa e 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 Yargesa 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

Yargesa altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o 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 o 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 grave riportata negli studi clinici durante il trattamento con miglustat è stata la neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4).

In 11 studi clinici per differenti indicazioni sono stati trattati con miglustat 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 erano affetti da malattia di Gaucher di 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 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.

<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	
Comune	Trombocitopenia
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	
Molto comune	Perdita ponderale, calo dell'appetito
<u>Disturbi psichiatrici</u>	
Comune	Depressione, insonnia, calo della libido
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	
Molto comune	Tremore
Comune	Neuropatia periferica, atassia, amnesia, parestesia, ipoestesia, cefalea, capogiro
<u>Patologie gastrointestinali</u>	
Molto comune	Diarrea, flatulenza, dolori addominali
Comune	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	Affaticamento, astenia, brividi e malessere
<u>Esami diagnostici</u>	
Comune	Risultati anomali negli studi sulla conduzione nervosa

Descrizione di specifiche reazioni avverse

È stato segnalato un calo ponderale nel 55% dei pazienti che assumevano miglustat. La prevalenza maggiore è stata osservata tra 6 e 12 mesi.

Miglustat è stato studiato per indicazioni in cui alcuni eventi riportati come reazioni avverse (ADR), ovvero 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, 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, capogiro e parestesia. In un gruppo simile di pazienti, a cui venivano somministrate dosi di 800 mg/giorno di medicinale 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 l'apparato 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 e 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 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 al 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 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 x 10⁹/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 10⁹/l nella conta piastrinica e un incremento medio di 0,95 g/dl nella concentrazione dell'emoglobina.

In un secondo studio controllato in aperto su miglustat 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 seguito dall'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 verificate 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 di 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 e i risultati indicano una ridotta efficacia rispetto a una dose giornaliera complessiva di 300 mg.

In uno studio open-label, non comparativo, di 2 anni sono stati esaminati 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 10⁹/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 16 pazienti sono rimasti entro tutti questi parametri obiettivi terapeutici a 24 mesi.

Le manifestazioni ossee della malattia di Gaucher di tipo 1 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici di miglustat sono stati esaminati su soggetti 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 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 co-somministrazione 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. Miglustat è eliminato principalmente attraverso escrezione renale, con una raccolta nelle urine di medicinale 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. L'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 soggetti 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 affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 3 con età comprese tra i 3 e i 15 anni. 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 compromissione renale 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 intervallo. 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 etnia).

Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi a pazienti con compromissione epatica, in bambini o adolescenti con malattia di Gaucher di tipo 1 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 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 mediante sonda gastrica, 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$). 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 mediante sonda gastrica, 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. Miglustat non ha dimostrato alcun potenziale effetto mutagenico o clastogenico 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 dell'allattamento. Il meccanismo di questo effetto è sconosciuto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

sodio amido glicolato (tipo A)
povidone (K-29/32)
stearato di magnesio

Rivestimento della capsula

gelatina
acqua depurata
biossido di titanio (E171)

Inchiostro di stampa

gomma lacca
ossido di ferro nero (E172)
glicole propilenico
soluzione di ammoniaca concentrata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC e policlorotrifluoroetilene (PCTFE) sigillato con foglio di alluminio contenente 21 capsule.

Confezione: 84 x 1 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

JensonR+ Limited
Fishleigh Court, Fishleigh Road
Barnstaple
Devon
EX31 3UD
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1176/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 marzo 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

<{GG/MM/AAAA}>

<{GG mese AAAA}>

Informazioni dettagliate su questo prodotto medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali (<http://www.ema.europa.eu>).

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E 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(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstar. 10-12, Goettingen, 37081, Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere 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 presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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 e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei 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).