

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Miglustat Gen.Orph 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.

Capsule di gelatina rigida, con tappo e corpo bianco opaco, dimensione 4, di circa 14 mm di lunghezza.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

Miglustat Gen.Orph 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 Nemann-Pick di tipo C, a seconda del caso.

#### Posologia

#### *Dose 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.

In alcuni pazienti, a causa della diarrea si è resa necessaria la temporanea riduzione della dose a 100 mg, una o due volte al giorno.

##### *Popolazione pediatrica*

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

#### *Dose nella malattia di Niemann-Pick di tipo C*

##### *Adulto*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

Nei pazienti inferiori di 12 anni, il dosaggio deve essere modificato sulla base dell'area della superficie corporea, come da tabella sottostante:

**Tabella 1. – Popolazione pediatrica**

Area superficie corporea (m <sup>2</sup> )	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

In alcuni pazienti, a causa della diarrea, può essere necessaria la temporanea riduzione del dosaggio.

A seguito del trattamento con miglustat, il beneficio per il paziente deve essere valutato su base regolare (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti di età inferiore a 4 anni, affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C, c'è una esperienza limitata nell'uso di miglustat.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Nei pazienti con età maggiore di 70 anni, non c'è esperienza riguardo l'impiego di miglustat.

##### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale, i dati farmacocinetici indicano una maggiore esposizione sistemica a miglustat. In pazienti con *clearance* della creatinina normalizzata pari a 50-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la somministrazione 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 m<sup>2</sup>, la somministrazione deve iniziare con una dose di 100 mg, una volta al giorno, nei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 e con la dose 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 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica Miglustat non è stato valutato.

#### Modalità di somministrazione

Uso orale.

Miglustat Gen.Orph 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

Negli studi clinici, 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, hanno manifestato tremore. Nella malattia di Gaucher di tipo 1, questi tremori sono stati descritti come tremore fisiologico eccessivo alle mani. Il tremore è iniziato solitamente entro il primo mese e, in molti casi, si è risolto, durante il trattamento, nell'arco di 1-3 mesi. La riduzione della dose può migliorare il tremore, solitamente entro pochi giorni, ma talvolta può rivelarsi necessario interrompere il trattamento.

##### Disturbi gastrointestinali

In più dell'80% dei pazienti, sono stati osservati eventi gastrointestinali, principalmente diarrea, sia nelle fasi 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 da miglustat rispondono ad una modifica 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 antidiarroidici come la loperamide. In alcuni pazienti può essere necessaria una temporanea riduzione della dose. I pazienti con diarrea cronica o con altri eventi persistenti a livello gastrointestinale che non rispondono a questi interventi, dovrebbero essere studiati in accordo con la pratica clinica. Miglustat non è stato studiato in pazienti con una significativa storia di malattia gastrointestinale, inclusa la malattia infiammatoria intestinale.

##### Effetti sulla spermatogenesi

I pazienti di sesso maschile è necessario adottino affidabili metodi contraccettivi, durante l'assunzione di miglustat. Studi condotti sui ratti hanno dimostrato che 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, i pazienti di sesso maschile, prima di tentare la procreazione, devono interrompere il trattamento con miglustat e adottare affidabili metodi contraccettivi per i successivi 3 mesi.

##### Popolazioni speciali

A causa della scarsa disponibilità di informazioni su questo farmaco, in pazienti con compromissione renale o epatica, utilizzare con prudenza miglustat. Vi è uno stretto rapporto tra la funzione renale e la *clearance* di miglustat e, in pazienti con grave compromissione renale, l'esposizione a miglustat è notevolmente maggiore (vedere paragrafo 5.2). Attualmente, l'esperienza clinica acquisita su tali pazienti non è sufficiente per fornire raccomandazioni in merito al dosaggio. Si sconsiglia la somministrazione di miglustat a pazienti con grave compromissione renale (*clearance* della creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

##### Malattia di Gaucher di tipo I

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

Si raccomanda un regolare controllo dei livelli di Vitamina B<sub>12</sub> a causa di una elevata prevalenza di deficit di tale vitamina, nei pazienti affetti da Malattia di Gaucher di tipo 1.

In pazienti trattati con miglustat, sono stati segnalati casi di neuropatia periferica in presenza o meno di condizioni concomitanti come il deficit di Vitamina B<sub>12</sub> 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 delle piastrine. In pazienti con Malattia di Gaucher di tipo 1, passati dalla ERT a miglustat, è stata osservata una lieve riduzione della conta delle piastrine, in assenza di sanguinamento.

### Malattia di Niemann-Pick di tipo C

Il beneficio del trattamento con miglustat 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 miglustat.

In alcuni pazienti con la malattia di Niemann-Pick di tipo C, trattati con miglustat, sono state osservate riduzioni lievi nella conta delle piastrine, senza associazione col sanguinamento. Tra i pazienti inclusi nello studio clinico, all'inizio dello studio, il 40%-50% aveva una conta delle piastrine al di sotto del valore minimo di normalità. In tali pazienti, è raccomandato il monitoraggio della conta delle piastrine.

### Popolazione pediatrica

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

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

I pochi dati disponibili indicano che, nei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1, la somministrazione concomitante di miglustat con la sostituzione enzimatica con imiglucerasi, può determinare una riduzione dell'esposizione a miglustat (in un piccolo studio a gruppi paralleli è stata osservata una riduzione di circa il 22% nella C<sub>max</sub> 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 di 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 deve essere utilizzato durante la gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se miglustat venga secreto nel latte materno. Miglustat Gen.Orph non deve essere assunto durante l'allattamento.

### Fertilità

Studi nei ratti hanno evidenziato che miglustat influenza negativamente i parametri del liquido seminale (motilità e morfologia degli spermatozoi), riducendo, quindi, la fertilità (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni, i pazienti di sesso maschile, prima di tentare la procreazione, devono interrompere il trattamento con miglustat e adottare affidabili metodi contraccettivi per i successivi 3 mesi.

Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive. I pazienti di sesso maschile in trattamento con Miglustat Gen.Orph 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**

Miglustat altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono stati tuttavia segnalati 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, calo ponderale e tremore (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici, durante il trattamento con miglustat, la più comune reazione avversa seria segnalata è stata la neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4).

In 11 studi clinici con differenti indicazioni, 247 pazienti sono stati trattati con miglustat, con dosi tra i 50 e i 200 mg, tre volte al giorno (t.i.d.), 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 severità da lieve a moderata e si sono manifestate con una frequenza simile in tutte le indicazioni e i dosi testati.

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse che si sono manifestate in più dell'1% dei pazienti, segnalate dagli studi clinici e dalla segnalazione spontanea, successivamente all'immissione in commercio, 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.

**Tabella 2. – Elenco tabulato delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Calo ponderale, appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione, insonnia, libido diminuita
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Tremore
	Comune	Neuropatia periferica, atassia, amnesia, parestesia, ipoestesia, cefalea, capogiro

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, flatulenza, dolore addominale
	Comune	Nausea, vomito, distensione/fastidio addominale, stipsi, dispepsia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Spasmi muscolari, debolezza muscolare
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza, astenia, brividi e malessere
Esami diagnostici	Comune	Esami sulla conduzione nervosa anormali

#### Descrizione di specifiche reazioni avverse

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

Miglustat è stato studiato per indicazioni per le quali certi eventi segnalati quali reazioni avverse (ADR), come segni e sintomi neurologici e neuropsicologici, alterazioni cognitive e trombocitopenia, potrebbero anche essere dovuti alle condizioni 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 gli studi 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 farmaco pari a 800 mg/giorno o superiori, sono state segnalate 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 tratto alimentare e il metabolismo, vari prodotti del tratto alimentare e del metabolismo codice ATC: A16AX06

### Efficacia clinica e sicurezza

#### Malattia di Gaucher di tipo 1

La malattia di Gaucher di tipo 1 è un disturbo metabolico ereditario provocato dall'incapacità di degradare il glucosilceramide che porta ad 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  $IC_{50}$  di 20-37  $\mu M$ . Inoltre, *in vitro*, è stata dimostrata sperimentalmente l'azione inibitoria sulla glucosilceramidasi non lisosomiale. Nella malattia di Gaucher, l'azione inibitoria sulla glucosilceramide sintetasi costituisce il razionale della terapia per la riduzione del substrato.

Il principale studio relativo a miglustat è stato condotto su pazienti non in grado 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  $8,29 \times 10^9/l$ . 18 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  $22,2 \times 10^9/l$  nella conta piastrinica e un incremento medio di 0,95 g/dl della 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 manifestate riduzioni della conta delle piastrine 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, a seguito del passaggio alla monoterapia con miglustat, ha mostrato un rapido deterioramento della Malattia di Gaucher tipo 1.

Nei due studi sopra menzionati è stata somministrata una dose giornaliera complessiva di miglustat pari a 300 mg, suddivisa in tre diverse somministrazioni. Un ulteriore studio in monoterapia è stato condotto su 18 pazienti, cui è stata somministrata una dose giornaliera complessiva di 150 mg ed i cui risultati indicano una ridotta efficacia rispetto ad una dose giornaliera complessiva di 300 mg.

In uno studio in aperto (*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 interrotto prematuramente il trattamento con miglustat a causa di un potenziale peggioramento della malattia, come definito dallo studio. Tredici pazienti hanno interrotto il trattamento per un evento avverso. Modeste riduzioni della concentrazione media dell'emoglobina [-0,95 g/dL (95% CI: -1,38, -0,53)] e della conta delle piastrine [ $-44,1 \times 10^9/L$  (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 delle piastrine, e 16 sono rimasti entro tutti questi obiettivi parametri terapeutici a 24 mesi.

In 3 studi clinici, in aperto, sono state valutate le manifestazioni ossee della Malattia di Gaucher tipo 1; tali studi sono stati condotti su pazienti trattati con miglustat 100 mg t.i.d. per periodi di tempo fino a 2 anni (n=72). In un'analisi su dati non controllati aggregati, la densità minerale ossea (*Z-score*) a livello lombare spinale e a livello del collo del femore, è risultata aumentata di più di 0,1 unità rispetto



al valore basale 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 vascolare o frattura.

### Malattia di Niemann Pick di tipo C

La malattia di Niemann-Pick di tipo C, è un patologia neurodegenerativa molto rara, invariabilmente progressivo ed eventualmente fatale, caratterizzata da una compromissione della veicolazione intracellulare dei lipidi. Le manifestazioni neurologiche sono considerate secondarie all'accumulo anormale di glicosfingolipidi nelle cellule nervose e gliali.

Nella malattia di Niemann Pick di tipo C, i dati a supporto di sicurezza ed efficacia di miglustat provengono sia da uno studio clinico prospettico, in aperto, che da una raccolta di dati clinici retrospettiva. Lo studio clinico ha arruolato 29 pazienti adulti e giovani, per un periodo di controllo di 12 mesi, cui è seguito un periodo di terapia prolungata fino a 5.6 anni, con una durata media totale di 3.9 anni. Inoltre, 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 con una durata media complessiva di 3.1 anni. Tra i 41 pazienti arruolati nello studio, 14 pazienti sono stati trattati con miglustat per più di 3 anni. La raccolta di dati clinici retrospettiva ha valutato una serie di casi di 66 pazienti trattati con miglustat per una durata media di 1,5 anni, tali pazienti erano fuori dallo studio clinico. Studio clinico e raccolta retrospettiva hanno compreso entrambe le tipologie di dati di pazienti in età pediatrica, adolescenti e adulti con un intervallo di età da un anno a 43 anni. Nei pazienti adulti, la dose usuale di miglustat era di 200 mg 3 volte al giorno, e nei pazienti pediatrici è stata corretta secondo l'area della superficie corporea.

Complessivamente, i dati mostrano che, nei pazienti con la malattia di Niemann-Pick di tipo C, il trattamento con miglustat può ridurre la progressione dei sintomi neurologici clinicamente rilevanti.

In pazienti con malattia di Niemann-Pick di tipo C, per le manifestazioni neurologiche, il beneficio del trattamento con miglustat 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 miglustat (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 nella malattia di Gaucher di tipo 3.

La cinetica di miglustat appare essere 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. La biodisponibilità assoluta, non è stata determinata. 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. Miglustat è eliminato principalmente attraverso l'escrezione renale, con un recupero di principio attivo immodificato nelle urine, pari al 70-80% della dose. La clearance orale apparente (CL/F) è di  $230 \pm 39$  ml/min., mentre l'emivita media è di 6-7 ore.

In volontari sani, a seguito della somministrazione di una dose singola di 100 mg di miglustat-C14, l'83% della radioattività è stata recuperata nelle urine e il 12% nelle feci. Vari metaboliti sono stati identificati nelle urine e nelle feci. Il metabolita più abbondante nelle urine è stato il miglustat glucoronato in quantità pari al 5% della dose. Nel plasma, l'emivita terminale della radioattività 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 di miglustat allo stato stazionario (*steady state*).

In una comparazione con i volontari sani, la farmacocinetica di miglustat è simile nei pazienti adulti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 e nei 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 compresa tra i 3 e i 15 anni e in pazienti affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C, con età compresa tra i 5 e i 16 anni. Nei bambini, con un dosaggio di 200 mg, tre volte al giorno, modificato sulla base della superficie corporea, si sono registrate 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 di miglustat. Allo stato stazionario (*steady state*), nel fluido cerebrospinale di 6 pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 3, la concentrazione di miglustat 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, rispettivamente, del 40% e del 60%, in soggetti con compromissione renale lieve e moderata (vedere paragrafo 4.2). I dati relativi ad una compromissione renale severa 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, nei pazienti affetti da grave compromissione renale, suggeriscono una diminuzione della CL/F di almeno il 70%.

Dall'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 o anziani (> 70 anni).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I principali effetti comuni, segnalati in tutte le specie, sono stati, calo ponderale e diarrea e, a dosi più elevate, danni alla mucosa gastrointestinale (erosioni e ulcerazione). Altri effetti osservati negli animali, a dosi che comportano livelli di esposizione simili o lievemente superiori al livello di esposizione clinica, sono stati osservati i seguenti effetti: alterazioni negli organi linfoidi in tutte le specie studiate e, nei ratti, variazioni delle transaminasi, vacuolizzazione della tiroide e del pancreas, cataratte, nefropatia e alterazioni miocardiche. Questi risultati sono stati ritenuti conseguenti alla debilitazione.

La somministrazione di miglustat, con sonda gastrica, a ratti Sprague-Dawley, sia di sesso maschile che femminile, per 2 anni con dosi di 30, 60 e 180 mg/kg/giorno, ha provocato nei ratti maschi, a tutte le dosi, un aumento dell'incidenza dell'iperplasia delle cellule interstiziali testicolari (cellule di Leydig) e di adenomi. Alla dose più bassa, l'esposizione sistemica è stata inferiore o paragonabile all'esposizione sistemica nell'uomo, in trattamento alle dosi raccomandate (sulla base della AUC-∞). Non è stato stabilito un Livello di Non Osservazione dell'Effetto (NOEL) e l'effetto non è stato dose dipendente. Nei ratti maschi e femmine, non c'è stato aumento nella incidenza di tumori in qualunque altro organo, correlato al farmaco. Studi meccanicistici, hanno rivelato un meccanismo specifico nel ratto, considerato di bassa rilevanza per gli umani.

La somministrazione di miglustat, con sondino gastrico, 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 entrambi i sessi. Sulla base della 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 nell'uomo (200 mg tre volte al giorno). Occasionalmente, si sono manifestati, a tutti i dosaggi, carcinomi dell'intestino crasso, con un aumento statisticamente significativo nel gruppo trattato ad alte dosi. Per l'uomo, l'importanza di questi risultati non può essere esclusa. Non c'è stato alcun aumento d'incidenza di tumori in qualunque altro organo, correlato al farmaco.

Nella batteria standard dei test di genotossicità, Miglustat non ha mostrato alcun potenziale per effetti mutageni o clastogenici.

Nei ratti, studi di tossicità a dose ripetuta, hanno posto in evidenza effetti sull'epitelio seminifero dei testicoli. Altri studi hanno rilevato alterazioni dei parametri spermatici (motilità e morfologia), coerenti con una osservata riduzione della fertilità. Questi effetti si sono manifestati 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, con casi di distocia, aumento delle perdite post-impianto e, nei conigli, si è riscontrata una maggiore incidenza di anomalie vascolari. Questi effetti possono essere in parte correlati a tossicità materna.

In ratti di sesso femminile, nel corso di uno studio di un anno, 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 (tipo A)  
Povidone (K30)  
Magnesio stearato

Rivestimento della capsula

Gelatina  
Titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede speciali condizioni di conservazione.

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

Blister in poliammide/alluminio/PVC/alluminio contenente 7 (perforato per dose unitaria) o 7 capsule (non perforato).

Confezione da 84 capsule rigide in blister non perforati.

Confezione da 84x1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Qualunque medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità ai requisiti locali.

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

Gen.Orph  
185 Bureaux de la Colline  
92213 Saint Cloud Cedex  
Francia

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1232/001  
EU/1/17/1232/002

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

Data della prima autorizzazione: 10 novembre 2017  
Data di rinnovo:

#### **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. PRODUTTORI RESPONSABILI 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. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Delpharm Reims  
10 rue Colonel Charbonneaux  
51100 Reims  
Francia

Centre Lab  
ZA Granderaie  
23000 Guéret  
Francia

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 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 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).