

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Miglustat Accord 100 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține miglustat 100 mg.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule de mărimea 4 cu cap și corp de culoare alb opac, ce conțin un granulat de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Miglustat Accord este indicat la pacienți adulți, pentru tratamentul pe cale orală al bolii Gaucher de tip I, ușoară până la moderată. Miglustat Accord poate fi utilizat numai în tratamentul pacienților care nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Miglustat Accord este indicat pentru tratamentul manifestărilor neurologice progresive la pacienți adulți și copii, cu boală Niemann-Pick de tip C (vezi pct. 4.4 și 5.1).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie efectuată de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu boală Gaucher sau cu boală Niemann – Pick de tip C, în funcție de situație.

##### Doze

##### Doza în boala Gaucher de tip I

##### *Adulți*

Doza inițială recomandată pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Gaucher de tip I este de 100 mg, de trei ori pe zi.

La unii pacienți, poate fi necesară reducerea temporară a dozei la 100 mg o dată sau de două ori pe zi, din cauza diareei.

##### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea Miglustat Accord la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani cu boală Gaucher de tip I nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date.

### *Doza în boala Niemann-Pick de tip C*

#### *Adulți*

Doza recomandată pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Niemann-Pick de tip C este de 200 mg de trei ori pe zi.

#### *Copii și adolescenți*

Doza recomandată pentru tratamentul pacienților adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) cu boală Niemann-Pick de tip C este de 200 mg de trei ori pe zi.

La pacienții sub vârsta de 12 ani, doza trebuie ajustată în funcție de suprafața corporală, așa cum este prezentat mai jos:

Suprafața corporală (m <sup>2</sup> )	Doza recomandată
> 1,25	200 mg de trei ori pe zi
> 0,88 – 1,25	200 mg de două ori pe zi
> 0,73 – 0,88	100 mg de trei ori pe zi
> 0,47 – 0,73	100 mg de două ori pe zi
≤ 0,47	100 mg o data pe zi

La unii pacienți poate fi necesară reducerea temporară a dozei din cauza diareei. Avantajele tratamentului pacienților cu Miglustat Accord trebuie evaluate periodic (vezi pct. 4.4). Experiența privind utilizarea Miglustat Accord la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C și vârstă sub 4 ani este limitată.

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### *Vârstnici*

Nu există experiență privind utilizarea Miglustat Accord la pacienții cu vârsta peste 70 ani.

##### *Insuficiență renală*

Datele farmacocinetice indică faptul că pacienții cu insuficiență renală prezintă o expunere sistemică crescută la miglustat. La pacienții cu un clearance al creatininei ajustat de 50-70 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>, administrarea începe cu doza de 100 mg de două ori pe zi la pacienții cu boală Gaucher de tip I și cu doza de 200 mg de două ori pe zi (ajustată în funcție de suprafața corporală la pacienții cu vârsta sub 12 ani), la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C.

La pacienții cu un clearance al creatininei ajustat de 30-50 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>, administrarea începe cu doza de 100 mg o dată pe zi la pacienții cu boală Gaucher de tip I și cu doza de 100 mg de două ori pe zi (ajustată în funcție de suprafața corporală la pacienții cu vârsta sub 12 ani), la pacienții cu boala Niemann-Pick de tip C. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă – clearance al creatininei < 30 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu s-a evaluat utilizarea Miglustat Accord la pacienții cu insuficiență hepatică.

##### *Mod de administrare*

Miglustat Accord se poate administra cu sau fără alimente.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Tremor

În studiile clinice, aproximativ 37% dintre pacienții cu boală Gaucher de tip 1 și 58% dintre pacienții cu boală Niemann Pick de tip C care au participat la un studiu clinic, au raportat sub tratament tremor. În boala Gaucher de tip 1, acest tremor a fost descris ca un tremor fiziologic exagerat la nivelul membrelor superioare. Tremorul a debutat în general în timpul primei luni de tratament, iar în multe cazuri s-a remis după 1-3 luni de tratament continuu. Reducerea dozei poate ameliora tremorul, în general în câteva zile, însă uneori poate fi necesară întreruperea tratamentului.

#### Tulburări gastro-intestinale

Evenimente gastro-intestinale, în special diaree, s-au observat la peste 80% dintre pacienți, fie la inițierea tratamentului, fie intermitent, în timpul tratamentului (vezi pct 4.8). Mecanismul de producere este, cel mai probabil, inhibarea dizaharidazelor intestinale, precum sucraza-izomaltaza, din tractul gastro-intestinal, ceea ce duce la absorbția scăzută a dizaharidelor din dietă. În practica clinică s-au observat reacții adverse gastrointestinale induse de miglustat, ca răspuns la modificarea personalizată a dietei (de exemplu, reducerea ingestiei de zahăr, lactoză și carbohidrați), la administrarea miglustat între mese, și/sau la medicamente antidiareice cum este loperamidă. La unii pacienți, poate fi necesară reducerea temporară a dozei. Pacienții cu diaree cronică sau alte manifestări gastro-intestinale persistente care nu răspund la aceste măsuri, trebuie investigați conform cu practica clinică. Miglustat nu a fost evaluat la pacienții cu antecedente semnificative de tulburări gastro-intestinale, inclusiv tulburări inflamatorii intestinale.

#### Efecte asupra spermatogenezei

Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze metode contraceptive sigure în timpul tratamentului cu Miglustat Accord și încă 3 luni de la încetarea tratamentului. Tratamentul cu Miglustat Accord trebuie întrerupt înainte de concepție și trebuie utilizate metode contraceptive sigure timp de încă 3 luni de la încetarea tratamentului (vezi pct. 4.6 și 5.3). Studiile la șobolan au evidențiat că miglustatul are efecte negative asupra spermatogenezei și a parametrilor spermatici și că scade fertilitatea (vezi pct. 4.6 și 5.3).

#### Grupe speciale de pacienți

Din cauza experienței limitate, se recomandă utilizarea cu precauție a Miglustat Accord la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Există o strânsă corelație între funcția renală și clearance-ul miglustatului, iar la pacienții cu insuficiență renală severă, expunerea la miglustat este semnificativ crescută (vezi pct. 5.2). Deoarece, în prezent experiența clinică este insuficientă la acești pacienți nu pot fi făcute recomandări de dozaj. Nu se recomandă utilizarea Miglustat Accord la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>).

#### Boala Gaucher de tip I

Deși nu s-au efectuat comparații directe cu terapia de substituție enzimatică (TSE) la pacienții cu boală Gaucher de tip I netratați anterior, nu s-a evidențiat ca eficacitatea sau siguranța Miglustat Accord să fie superioare comparativ cu cele ale TSE. TSE constituie opțiunea standard pentru pacienții care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I (vezi pct. 5.1). Nu s-au evaluat în mod specific eficacitatea și siguranța Miglustat Accord la pacienții cu boală Gaucher severă.

Se recomandă monitorizarea cu regularitate a concentrației plasmatice a vitaminei B<sub>12</sub>, din cauza frecvenței crescute a deficitului de vitamina B<sub>12</sub> la pacienții cu boală Gaucher de tip I.

La pacienții tratați cu miglustat s-au raportat cazuri de neuropatie periferică, cu sau fără afecțiuni concomitente, precum deficitul de vitamina B<sub>12</sub> sau gamapatia monoclonală. Neuropatia periferică pare să fie mai frecventă la pacienții cu boală Gaucher de tip I comparativ cu populația generală. Toți

pacienții trebuie evaluați neurologic înainte de începerea tratamentului, iar ulterior trebuie efectuate evaluări repetate.

La pacienții cu boală Gaucher de tip I se recomandă monitorizarea numărului de trombocite. La pacienții cu boală Gaucher de tip I care au trecut de la TSE la tratamentul cu Miglustat Accord s-a observat scăderea ușoară a numărului de trombocite, care nu s-a asociat cu sângerări.

### Boala Niemann-Pick de tip C

Beneficiile tratamentului cu Miglustat Accord pentru manifestările neurologice la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C trebuie evaluate periodic, de exemplu la fiecare 6 luni; continuarea tratamentului trebuie reevaluată după cel puțin 1 an de tratament cu Miglustat Accord.

La unii pacienți cu boală Niemann-Pick de tip C tratați cu Miglustat Accord s-a observat scăderea ușoară a numărului de trombocite, care nu s-a asociat cu sângerări. La pacienții incluși în studiul clinic, 40% - 50% au avut un număr de trombocite mai mic decât limita inferioară a valorii normale la momentul includerii în studiu. La acești pacienți se recomandă monitorizarea numărului de trombocite.

### Copii și adolescenți

La unii pacienți copii și adolescenți cu boală Niemann-Pick de tip C s-a raportat scăderea creșterii în prima fază de tratament cu miglustat, când creșterea ponderală inițial redusă poate fi însoțită sau urmată de scăderea creșterii în înălțime. Creșterea trebuie monitorizată în timpul tratamentului cu Miglustat Accord la pacienții copii și adolescenți; pentru continuarea terapiei, raportul risc/beneficiu trebuie reevaluat în fiecare caz în parte.

### Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Conform unor date limitate, administrarea miglustat concomitent cu substituția enzimatică cu imiglucerază la pacienți cu boala Gaucher de tip I poate avea drept rezultat scăderea expunerii la miglustat (într-un studiu de mică întindere, pe grupuri paralele, s-a observat reducerea cu aproximativ 22% a  $C_{max}$  și reducerea cu aproximativ 14% a ASC). Același studiu a arătat și că miglustat nu are niciun efect sau are un efect limitat asupra farmacocineticii imiglucerazei.

## **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea miglustatului la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate maternă și embrion-fetală inclusiv scăderea supraviețuirii embrion-fetale (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial la om. Miglustatul traversează bariera fetoplacentară și nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă miglustatul se excretă în laptele matern. Miglustat Accord nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Studiile la șobolan au arătat că miglustatul provoacă efecte adverse asupra parametrilor spermatici (motilitatea și morfologia), reducând astfel fertilitatea (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive. Pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze metode contraceptive sigure în perioada în care utilizează Miglustat Accord și încă 3 luni de la încetarea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Miglustat Accord are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. O reacție adversă raportată frecvent a fost amețea, iar pacienții care prezintă amețea nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente raportate în studiile clinice efectuate cu miglustat au fost diaree, flatulență, durere abdominală, scădere în greutate și tremor (vezi pct. 4.4). Reacția adversă gravă cel mai frecventă raportată în studiile clinice în urma tratamentului cu miglustat a fost neuropatia periferică (vezi pct. 4.4).

În 11 studii clinice realizate la diferite indicații terapeutice, 247 pacienți au fost tratați cu miglustat în doze de 50-200 mg de trei ori pe zi, de-a lungul unei perioade medii de 2,1 ani. Dintre acești pacienți, 132 aveau boala Gaucher de tip I și 40 au avut boală Niemann-Pick de tip C. Reacțiile adverse au fost în general ușoare până la moderate și au apărut cu o frecvență similară la toate indicațiile și dozele testate.

##### Clasificarea reacțiilor adverse

Mai jos sunt prezentate reacțiile adverse din studii clinice și raportări spontane, care au apărut la > 1% dintre pacienți, clasificate pe aparate, sisteme și organe în funcție de frecvența de apariție (foarte frecvente:  $\geq 1/10$ , frecvente:  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ , mai puțin frecvente:  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ , rare:  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ , foarte rare:  $< 1/10000$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

##### Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: trombocitopenie

##### Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: scădere ponderală, scăderea apetitului alimentar

##### Tulburări psihice

Frecvente: Depresie, insomnie, scăderea libidoului

##### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: tremor,

Frecvente: neuropatie periferică, ataxie, amnezie, parestezii, hipoestezie, cefalee, amețeli

##### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: diaree, flatulență, dureri abdominale

Frecvente: Greață, vărsături, distensie/disconfort abdominal, constipație, dispepsie

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: spasme musculare, slăbiciune musculară

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: oboseală, astenie, frisoane și stare generală de rău

#### Investigații diagnostice

Frecvente: rezultate anormale ale studiilor privind conducerea nervoasă

### Descrierea anumitor reacții adverse

Scăderea ponderală a fost raportată la aproximativ 55% dintre pacienți. Frecvența maximă s-a observat în intervalul cuprins între 6 și 12 luni.

Miglustat a fost studiat în indicații în care anumite evenimente raportate ca reacții adverse, cum sunt simptomele/semnele neurologice și neuropsihologice, disfuncțiile cognitive și trombocitopenia, se pot datora și unei boli subiacente.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Nu s-au evidențiat simptome acute de supradozaj. În studiile clinice, Miglustat Accord s-a administrat în doze de până la 3000 mg/zi timp de până la șase luni la pacienți cu HIV pozitiv. Evenimentele adverse observate au inclus granulocitopenie, amețeală și paraestezii. De asemenea, s-au observat leucopenie și neutropenie la un grup similar de pacienți cărora li s-au administrat doze de 800 mg/zi sau mai mari.

### Abordare terapeutică

În caz de supradozaj, se recomandă asistență medicală generală.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX06.

### Boala Gaucher de tip I

Boala Gaucher este o afecțiune metabolică ereditară care apare din cauza unui deficit de degradare a glucozilceramidei, deficit care are drept rezultat retenția lizozomală a acestei substanțe și patologia extinsă. Miglustatul este un inhibitor al glucozilceramid sintetazei, enzimă responsabilă de prima etapă a sintezei majorității glicolipidelor. *In vitro*, glucozilceramid sintetaza este inhibată de miglustat cu o  $CI_{50}$  de 20-37  $\mu M$ . În plus, activitatea inhibitorie a glucozilceramidazei non-lizozomale a fost demonstrată experimental *in vitro*. Activitatea inhibitorie asupra glucozilceramid sintetazei stă la baza terapiei de reducere a substratului în boala Gaucher.

S-a desfășurat un studiu pivot cu miglustat la pacienți la care nu s-a putut administra TSE sau care nu au dorit să utilizeze TSE. Motivele pentru care nu s-a putut administra TSE au inclus dificultăți în administrarea perfuziei intravenoase și de acces venos. În acest studiu non-comparativ cu durata de 12 luni au fost incluși 28 pacienți cu boală Gaucher de tip I, dintre care 22 au încheiat studiul. La 12 luni, s-au înregistrat o reducere medie a volumului ficatului de 12,1% și o reducere medie a volumului splinei de 19,0%. S-au observat o creștere medie a concentrației hemoglobinei de 0,26 g/dl și o creștere medie a numărului de trombocite de  $8,29 \times 10^9/l$ . Ulterior, 18 pacienți au continuat să utilizeze miglustat în cadrul unui protocol de tratament extins opțional. S-a evaluat beneficiul clinic pentru 13 pacienți, la 24 și la 36 luni. După 3 ani de tratament continuu cu miglustat, reducerea medie a volumului ficatului și splinei a fost de 17,5%, respectiv 29,6%. S-a observat o creștere medie a numărului de trombocite de  $22,2 \times 10^9/l$  și o creștere medie a concentrației hemoglobinei de 0,95 g/dl.

Un al doilea studiu, deschis, controlat, randomizat, a inclus 36 pacienți tratați timp de minim 2 ani cu TSE și repartizați în trei grupuri de tratament: continuarea tratamentului cu imiglucereză, imiglucereză în asocieră cu miglustat sau trecerea la miglustat. Acest studiu s-a desfășurat pe o perioadă de 6 luni de comparație randomizată, urmată de o prelungire de 18 luni, în care toți pacienții au primit miglustat în monoterapie. În primele 6 luni, la pacienții care au trecut la miglustat, volumul ficatului și al splinei și valorile hemoglobinei au rămas neschimbate. La unii pacienți s-au observat reduceri ale numărului de trombocite și creșteri ale activității chitotriozidazei, ceea ce a indicat că monoterapia cu miglustat ar putea să nu mențină același control al activității bolii la toți pacienții. 29 pacienți au continuat în perioada de prelungire. Comparativ cu măsurările efectuate la 7 luni, controlul bolii a fost neschimbat după 18 și 24 luni de monoterapie cu miglustat (20, respectiv 6 pacienți). Niciun pacient nu a prezentat o deteriorare rapidă a bolii Gaucher de tip I după trecerea la monoterapie cu miglustat.

În cele două studii de mai sus s-a utilizat o doză zilnică totală de 300 mg miglustat, divizată în trei doze. S-a mai efectuat un studiu monoterapeutic suplimentar la 18 pacienți cu o doză zilnică totală de 150 mg, iar rezultatele indică o eficacitate redusă comparativ cu doza zilnică totală de 300 mg.

Un studiu deschis, non-comparativ, cu durata de 2 ani, a inclus 42 pacienți cu boală Gaucher de tip I cărora li s-a administrat TSE timp de cel puțin 3 ani și care au îndeplinit criteriile de boală stabilă timp de cel puțin 2 ani. Pacienții au trecut la monoterapia cu miglustat 100 mg de trei ori pe zi. Volumul ficatului (variabila de eficacitate primară) a fost nemodificat până la sfârșitul tratamentului. Șase pacienți au întrerupt prematur tratamentul cu miglustat datorită posibilei agravări a bolii, așa cum a fost definită în studiu. Treisprezece pacienți au întrerupt tratamentul datorită unui eveniment advers. S-au observat scăderi medii mici ale concentrației hemoglobinei [ $-0,95$  g/dL (Î95% :  $-1,38, -0,53$ )] și numărului de trombocite [ $-44,1 \times 10^9/L$  (Î95%  $-57,6, -30,7$ )] între momentul inițial și terminarea studiului. Douăzeci și unu de pacienți au finalizat 24 luni de tratament cu miglustat. Dintre aceștia, 18 pacienți îndeplineau, la momentul inițial, obiectivele terapeutice stabilite în ceea ce privește volumul ficatului și splinei, concentrația hemoglobinei și numărul de trombocite și 16 pacienți s-au menținut în cadrul acestor obiective terapeutice în luna 24.

Manifestările osoase ale bolii Gaucher de tip I au fost evaluate în 3 studii clinice deschise efectuate la pacienți tratați cu miglustat 100 mg de trei ori pe zi timp de maxim 2 ani ( $n = 72$ ). Într-o analiză grupată a datelor necontrolate, scorurile Z ale densității minerale osoase la nivelul coloanei vertebrale lombare și la nivelul colului femural au crescut cu mai mult de 0,1 unități față de valorile inițiale la 27 (57%) și 28 (65%) dintre pacienții la care s-a efectuat măsurarea densității osoase longitudinale. Nu au existat cazuri de criză osoasă, necroză avasculară sau fractură pe durata tratamentului.

### Boala Niemann-Pick de tip C

Boala Niemann-Pick de tip C este o tulburare neurodegenerativă foarte rară, invariabil progresivă și în cele din urmă letală, caracterizată prin tulburări ale circulației intracelulare a lipidelor. Manifestările neurologice sunt considerate secundare acumulării anormale a glicosfingolipidelor în celulele neuronale și gliale.

Datele care susțin siguranța și eficacitatea Miglustat Accord în boala Niemann-Pick de tip C provin dintr-un studiu clinic de tip prospectiv, deschis și dintr-un studiu retrospectiv. Studiul clinic a inclus 29

adultți și pacienți tineri pe o perioadă de control de 12 luni, urmată de terapie de extensie pentru o durată medie totală de 3,9 ani și până la 5,6 ani. În plus, 12 pacienți copii au fost înrolați într-un substudiu necontrolat pentru o durată medie totală de 3,1 ani și până la 4,4 ani. Dintre cei 41 pacienți înrolați în studiul clinic, 14 pacienți au fost tratați cu Miglustat Accord timp de peste 3 ani. Studiul retrospectiv a inclus cazuistica a 66 pacienți tratați cu Miglustat Accord în afara studiului clinic, pentru o durată medie de 1,5 ani. Ambele seturi de date au inclus pacienți copii, adolescenți și adulți, cu intervale de vârstă între 1 an și 43 ani. Doza uzuală de Miglustat Accord la pacienții adulți a fost de 200 mg de trei ori pe zi, iar la pacienții copii doza a fost ajustată în funcție de suprafața corporală.

În general, datele arată că tratamentul cu Miglustat Accord poate reduce evoluția simptomelor neurologice relevante din punct de vedere clinic, la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C.

Beneficiile tratamentului cu Miglustat Accord pentru manifestările neurologice la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C trebuie evaluate periodic, de exemplu la fiecare 6 luni; continuarea tratamentului trebuie reevaluată după cel puțin 1 an de tratament cu Miglustat Accord (vezi pct. 4.4).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametri farmacocinetici ai miglustatului s-au evaluat la subiecți sănătoși, la un mic număr de pacienți cu boală Gaucher de tip I, cu boală Fabry, la pacienți infectați cu HIV și la adulți, adolescenți și copii cu boală Niemann-Pick de tip C sau boală Gaucher de tip 3.

Miglustatul a demonstrat o cinetică lineară cu doza și independentă de timp. La subiecții sănătoși, miglustatul se absoarbe rapid. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la aproximativ 2 ore de la administrarea dozei. Nu s-a determinat biodisponibilitatea absolută. Administrarea concomitentă a alimentelor scade rata absorbției ( $C_{max}$  a scăzut cu 36%, iar  $t_{max}$  a crescut cu 2 ore), dar nu are un efect statistic semnificativ asupra gradului de absorbție al miglustatului (ASC a scăzut cu 14%).

Volumul aparent de distribuție al miglustatului este de 83 l. Miglustatul nu se leagă de proteinele plasmatice. Miglustat se elimină, în principal, prin excreție renală, iar recuperarea urinară a medicamentului nemodificat reprezintă 70-80% din doză. Clearance-ul aparent în urma administrării orale (CL/F) este de  $230 \pm 39$  ml/minut. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu este de 6-7 ore.

În urma administrării unei doze unice de 100 mg  $^{14}C$ -miglustat la voluntari sănătoși, 83% din radioactivitate a fost regăsită în urină și 12% în materiile fecale. S-au identificat câțiva metaboliți în urină și materii fecale. Metabolitul care s-a regăsit în cantitatea cea mai mare în urină a fost miglustat glucuronid, reprezentând 5% din doză. Timpul de înjumătățire terminal al radioactivității în plasmă a fost de 150 ore, ceea ce sugerează prezența unuia sau mai multor metaboliți cu un timp de înjumătățire plasmatică foarte lung. Metabolitul respectiv nu a fost identificat, dar este posibil să se acumuleze și să atingă concentrații care să le depășească pe cele ale miglustatului la starea de echilibru.

Farmacocinetica miglustatului este similară la pacienții adulți cu boală Gaucher de tip I și la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C, comparativ cu subiecții sănătoși.

### Copii și adolescenți

S-au obținut date farmacocinetice la pacienții copii cu boală Gaucher de tip 3 cu vârsta cuprinsă între 3 și 15 ani și la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani. Doza de 200 mg de trei ori pe zi la copii, ajustată în funcție de suprafața corporală, a determinat valori ale  $C_{max}$  și ASC de aproximativ două ori mai mari decât cele obținute după administrarea unei doze de 100 mg de trei ori pe zi, la pacienții cu boală Gaucher de tip I; aceste valori sunt compatibile cu farmacocinetica miglustatului, liniară în funcție de doză. La starea de echilibru, concentrația miglustatului în lichidul cefalorahidian la șase pacienți cu boală Gaucher de tip 3 a fost de 31,4 - 67,2% față de cea plasmatică.

Datele limitate disponibile la pacienții cu boala Fabry și insuficiență renală au evidențiat că CL/F scade odată cu diminuarea funcției renale. Numărul de subiecți cu insuficiență renală ușoară și

moderată a fost foarte mic, iar datele sugerează o scădere aproximativă a CL/F de 40%, respectiv 60% la subiecții cu insuficiență renală ușoară, respectiv moderată (vezi pct. 4.2). Datele privind insuficiența renală severă sunt limitate la doi pacienți cu clearance-ul creatininei cuprins în intervalul 18-29 ml/minut și nu pot fi extrapolate sub această limită. Aceste date sugerează o scădere a CL/F de cel puțin 70% la pacienții cu insuficiență renală severă.

În afara datelor disponibile, nu s-au observat corelații sau tendințe semnificative între parametrii farmacocinetici ai miglustatului și variabilele demografice (vârstă, IMC, sex sau rasă).

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică sau la vârstnici (> 70 ani).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Efectele principale comune tuturor speciilor au fost scăderea ponderală și diareea și, la doze crescute, afectarea mucoasei gastro-intestinale (eroziuni și ulceratii). Alte efecte observate la animale, la doze cu un nivel de expunere similară cu sau moderat mai ridicate decât nivelul de expunere clinică, au fost: modificări la nivelul organelor limfoide la toate speciile testate, valori anormale ale transaminazelor, vacuolizarea tiroidei și pancreasului, cataracte, nefropatie și alterări ale miocardului la șobolan. Aceste efecte sunt considerate secundare debilitante.

La administrarea de miglustat la masculi și femele de șobolan Sprague-Dawley, prin gavaj oral, timp de 2 ani în doze de 30, 60 și 180 mg/kg și zi, a rezultat o incidență crescută a hiperplaziei celulelor testiculare interstițiale (celule Leyding) și adenoamelor la șobolanii masculi, la toate dozele. Expunerea sistemică la cea mai mică doză a fost mai mică sau comparabilă cu cea observată la om (pe baza  $ASC_{0-1}$ ) la doza umană recomandată. Doza la care nu s-au observat efecte (NOEL) nu a fost stabilită și efectul nu a fost dependent de doză. Nu a existat o legătură directă între medicament și creșterea incidenței tumorilor la masculii și femelele de șobolan, la niciun alt organ. Studiile privind mecanismul au evidențiat un mecanism specific la șobolan, considerat a avea o relevanță scăzută la om.

La administrarea de miglustat masculilor și femelelor de șoareci CD1, prin gavaj oral, timp de 2 ani, în doze de 210, 420 și 840/500 mg/kg și zi (reducerea dozei după jumătate de an) a rezultat o incidență crescută a leziunilor hiperplastice și inflamatorii a intestinului gros, la ambele sexe. Administrarea se face cu doze de mg/kg și zi care se corectează luând în considerare excreția fecală, astfel că dozele corespund la 8, 16 și 33/19 ori doza umană maximă recomandată (200 mg de trei ori pe zi). Carcinoame ale intestinului gros apărute ocazional la toate dozele au o statistică semnificativ crescută în cazul grupului cu doze mari. Relevanța acestor fenomene la om nu poate fi exclusă. Nu a existat o legătură directă între medicament și creșterea incidenței tumorilor și în alte organe.

Miglustat nu a evidențiat niciun potențial mutagen sau clastogen, în urma efectuării bateriei standard de teste de genotoxicitate.

Studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan au evidențiat degenerescența seminiferă și atrofie. Alte studii au evidențiat alterări ale parametrilor spermatici (concentrația spermei, motilitate și morfologie), corelate cu o reducere a fertilității. Aceste efecte au apărut la niveluri de doză ajustate în funcție de suprafața corporală similară nivelului de expunere clinică, însă sunt reversibile. Miglustatul a afectat supraviețuirea embrionară/fetală la șobolan și iepure. S-au raportat o naștere prelungită, creșterea pierderilor postimplantare și o incidență crescută a anomaliilor vasculare la iepure. Aceste efecte pot să apară parțial din cauza toxicității materne.

Într-un studiu cu durata de 1 an, s-au observat modificări în lactația șobolanilor femele. Nu se cunoaște mecanismul de producere al acestui efect.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Granulat pentru încapsulare  
Amidon glicolat de sodiu tip A  
Povidonă K 30  
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Corpul capsulei  
Gelatină  
Dioxid de titan (E 171)

Capacul capsulei  
Gelatină  
Dioxid de titan (E 171)

**6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

**6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest emdicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

**6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC-PE-PCTFE/Al, ambalate în cutii cu 14x1 sau 84x1 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa  
Polonia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15170/2023/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2018  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2023