

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Miglustato Gen.Orph 100 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 100 mg de miglustato

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas de gelatina com tampa e corpo de cor branca opaca, de tamanho 4, com cerca de 14,0 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Miglustato Gen.Orph é indicado para tratamento oral de doentes adultos com doença de Gaucher tipo 1, ligeira a moderada. Miglustato Gen.Orph só pode ser utilizado no tratamento de doentes nos quais a terapêutica enzimática de substituição é inadequada (ver secção 4.4 e 5.1).

Miglustato Gen.Orph é indicado para o tratamento de manifestações neurológicas progressivas em doentes adultos e pediátricos com doença de Niemann-Pick tipo C (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser orientado por médicos com conhecimentos no tratamento da doença de Gaucher ou doença de Niemann-Pick tipo C, conforme apropriado.

Posologia

Posologia na doença de Gaucher tipo 1

Adulto

A dose inicial recomendada para o tratamento de doentes adultos com a doença de Gaucher tipo 1 é de uma cápsula de 100 mg, três vezes por dia.

O aparecimento de diarreia determinou a necessidade de reduzir temporariamente a dose para uma cápsula de 100 mg, uma ou duas vezes por dia, em alguns doentes.

População pediátrica

A eficácia de Miglustato Gen.Orph em crianças e adolescentes com idades entre os 0-17 anos com doença de Gaucher tipo 1 não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Posologia na doença de Niemann-Pick tipo C

Adulto

A dose recomendada para o tratamento de doentes adultos com doença de Niemann-Pick tipo C é 200 mg três vezes por dia.

População pediátrica

A dose recomendada para o tratamento de doentes adolescentes (12 anos de idade e mais) com doença de Niemann-Pick tipo C é 200 mg três vezes por dia.

A dosagem em doentes com idade inferior a 12 anos deve ser ajustada com base na área de superfície corporal como ilustrado abaixo:

Área superfície corporal (m ²)	Posologia recomendada
> 1.25	200 mg três vezes por dia
> 0.88 – 1.25	200 mg duas vezes por dia
> 0.73 – 0.88	100 mg três vezes por dia
> 0.47 – 0.73	100 mg duas vezes por dia
≤ 0.47	100 mg uma vez por dia

O aparecimento de diarreia determinou a necessidade de reduzir temporariamente a dose em alguns doentes.

O benefício do tratamento com Miglustato Gen.Orph para o doente deve ser avaliado numa base regular (ver secção 4.4).

Existe experiência limitada com a utilização de Miglustato Gen.Orph em doentes com a doença de Niemann-Pick tipo C com idade inferior a 4 anos.

Populações especiais

Idosos

Não existe experiência com uso de Miglustato Gen.Orph em doentes com mais de 70 anos de idade.

Compromisso renal

Os dados de farmacocinética indicam uma exposição sistémica aumentada a miglustato em doentes com compromisso renal. Em doentes com uma depuração da creatinina ajustada de 50-70 ml/min/1,73 m², a administração deverá ser iniciada com uma dose de 100 mg, duas vezes por dia em doentes com doença de Gaucher tipo 1 e com uma dose de 200 mg duas vezes por dia (ajustada à área de superfície corporal em doentes com idade inferior a 12 anos) em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C.

Em doentes com uma depuração da creatinina ajustada de 30-50 ml/min/1,73 m², a administração deve iniciar-se com uma dose de 100 mg uma vez por dia em doentes com doença de Gaucher tipo 1 e com uma dose de 100 mg duas vezes por dia (ajustada à área de superfície corporal em doentes com idade inferior a 12 anos) em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C. Não é recomendada a utilização em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Miglustato Gen.Orph não foi avaliado em doentes com compromisso hepático.

Modo de administração

Miglustato Gen.Orph pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tremor

Aproximadamente 37% dos doentes em ensaios clínicos na doença de Gaucher tipo 1 e 58% dos doentes num ensaio clínico na doença de Niemann-Pick tipo C descreveram tremor em tratamento. Na doença de Gaucher tipo 1, estes tremores foram descritos como um tremor fisiológico exagerado das mãos. Regra geral, o tremor apareceu no primeiro mês e, em muitos casos, desapareceu durante o tratamento no espaço compreendido entre 1 e 3 meses. A redução da dose pode melhorar o tremor, regra geral no espaço de dias, mas pode, por vezes, ser necessária a descontinuação do tratamento.

Distúrbios gastrointestinais

Os acontecimentos gastrointestinais, principalmente diarreia, foram observados em mais de 80% dos doentes, tanto no início do tratamento ou intermitentemente, durante o tratamento (ver secção 4.8). O mecanismo de ação é, muito possivelmente, a inibição das dissacaridases intestinais, tal como a isomaltase-sacarase no trato gastrointestinal, levando a uma absorção reduzida dos dissacáridos dietéticos. Na prática clínica, tem-se observado que os acontecimentos gastrointestinais induzidos pelo miglustato respondem à alteração individualizada da dieta (por exemplo, redução da ingestão de lactose, sacarose e de outros hidratos de carbono), à toma de miglustato entre as refeições e/ou aos medicamentos antidiarreicos como a loperamida. Em alguns doentes, pode ser necessária uma redução temporária da dose. Os doentes com diarreia crónica ou outros acontecimentos gastrointestinais persistentes que não respondam a estas intervenções devem ser examinados de acordo com a prática clínica. O miglustato não tem sido avaliado em doentes com uma história de doença gastrointestinal importante, incluindo doença inflamatória intestinal.

Efeitos na espermatogénese

Os doentes do sexo masculino deverão continuar a utilizar métodos contraceptivos seguros durante o tratamento com Miglustato Gen.Orph. Estudos realizados no rato revelaram que o miglustato afeta negativamente a espermatogénese e os parâmetros espermáticos, e reduz a fertilidade (ver secções 4.6 e 5.3). Enquanto não dispusermos de outras informações, antes de tentarem conceber, os doentes do sexo masculino devem interromper o tratamento com Miglustato Gen.Orph e continuar a utilizar métodos contraceptivos seguros durante os 3 meses seguintes.

Populações especiais

Devido à experiência limitada, Miglustato Gen.Orph deve ser utilizado com cuidado nos doentes com compromisso renal ou hepático. Existe uma relação estreita entre a função renal e a depuração do miglustato, e a exposição ao miglustato está aumentada de forma marcada nos doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2). Atualmente, a experiência clínica nestes doentes é insuficiente para ser possível fornecer recomendações posológicas. Não se recomenda o uso de Miglustato Gen.Orph em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min/1,73 m²).

Doença de Gaucher tipo 1

Apesar de não se terem procedido a comparações diretas com a Terapêutica Enzimática de Substituição (TES) no tratamento de doentes até então nunca tratados com doença de Gaucher tipo 1, não existe evidência de uma vantagem em termos de eficácia ou segurança de miglustato relativamente à TES. A TES constitui o padrão de cuidados dos doentes que necessitam de tratamento para a doença de Gaucher tipo 1 (ver secção 5.1). Não foi especificamente avaliada a eficácia e segurança de miglustato em doentes com doença de Gaucher grave.

Recomenda-se a monitorização regular do nível de vitamina B₁₂ devido à elevada prevalência de deficiência de vitamina B₁₂ nos doentes com doença de Gaucher tipo 1.

Foram descritos casos de neuropatia periférica em doentes tratados com miglustato, com ou sem doenças concomitantes, como deficiência de vitamina B₁₂ e gamapatia monoclonal. A neuropatia periférica parece ser mais frequente em doentes com doença de Gaucher tipo 1 quando comparada à

população geral. Todos os doentes devem ser submetidos a uma avaliação neurológica inicial e repetida.

É recomendada a monitorização da contagem de plaquetas em doentes com doença de Gaucher tipo 1. Foram observadas diminuições ligeiras nas contagens de plaquetas sem associação a hemorragia em doentes com doença de Gaucher tipo 1 que foram trocados de TES para miglustato.

Doença de Niemann-Pick tipo C

O benefício do tratamento com Miglustato Gen.Orph para as manifestações neurológicas em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C deve ser avaliado numa base regular, por ex^o a cada 6 meses; a continuação da terapêutica deve ser reavaliada após, pelo menos, 1 ano de tratamento com Miglustato Gen.Orph.

Foram observadas em alguns doentes com doença de Niemann-Pick tipo C tratados com miglustato reduções ligeiras na contagem de plaquetas, sem associação a hemorragia. Em doentes incluídos no ensaio clínico, 40%-50% dos doentes tiveram contagens plaquetárias abaixo do limite mínimo normal na linha de base. É recomendada a monitorização da contagem de plaquetas nestes doentes.

População pediátrica

Tem sido descrito crescimento reduzido em alguns doentes pediátricos com doença de Niemann-Pick tipo C, na fase precoce de tratamento com miglustato, onde o ganho inicial reduzido de peso pode ser acompanhado por, ou seguido de, um ganho reduzido de altura. O crescimento deve ser monitorizado em doentes pediátricos e adolescentes durante o tratamento com Miglustato Gen.Orph; o balanço risco/benefício deve ser reavaliado numa base individual para efeitos de continuação de tratamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dados limitados sugerem que a administração concomitante de miglustato e substituição enzimática com imiglucerase em doentes com doença de Gaucher tipo 1 pode resultar numa exposição diminuída ao miglustato (num pequeno estudo de grupo paralelo foram observadas reduções aproximadas de 22% na C_{max} e 14% na AUC). Este estudo indicou igualmente que miglustato tem um efeito nulo ou reduzido sobre a farmacocinética de imiglucerase.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de miglustato em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo distocia (ver 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Miglustato atravessa a placenta e não deve ser usado durante a gravidez.

Amamentação

Não se sabe se o miglustato é excretado no leite materno. Miglustato Gen.Orph não deve ser tomado durante o período de amamentação.

Fertilidade

Estudos no rato mostraram que miglustato afeta adversamente os parâmetros do esperma (mobilidade e morfologia) reduzindo, por isso, a fertilidade (ver secções 4.4 e 5.3). Até estar informação adicional disponível, é aconselhável que antes de tentar conceber, os doentes do sexo masculino devem parar Miglustato Gen.Orph e manter métodos contraceptivos seguros durante os 3 meses seguintes.

Devem ser usados métodos contraceptivos em mulheres com potencial para engravidar. Os doentes do sexo masculino devem utilizar métodos contraceptivos seguros enquanto estiverem a tomar Miglustato Gen.Orph (ver secções 4.4 e 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Miglustato Gen.Orph sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. As tonturas têm sido referidas como uma reação adversa frequente e, como tal, os doentes que sofrem de tonturas não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes notificadas em estudos clínicos com miglustato foram diarreia, flatulência, dor abdominal, perda de peso e tremor (ver secção 4.4). A reação adversa grave mais frequente notificada em estudos clínicos com tratamento com miglustato foi neuropatia periférica (ver secção 4.4)

Foram tratados 247 doentes com miglustato em doses de 50-200 mg três vezes por dia, em 11 ensaios clínicos em diferentes indicações, durante um período médio de 2,1 anos. Destes doentes, 132 tinham doença de Gaucher tipo 1 e 40 tinham doença de Niemann-Pick tipo C. As reações adversas foram, de um modo geral, de gravidade ligeira a moderada e ocorreram com uma frequência semelhante entre as indicações e doses testadas.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas dos ensaios clínicos e notificações espontâneas, ocorrendo em >1% dos doentes, são apresentadas no quadro abaixo por sistema de classes de órgãos e frequência (muito frequentes: $\geq 1/10$, frequentes $\geq 1/100$, < 1/10, pouco frequentes: $\geq 1/1\ 000$ a < 1/100, raros: $\geq 1/10\ 000$ a < 1/1 000, muito raros: < 1/10 000). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes Trombocitopenia

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes Perda de peso, diminuição do apetite

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes Depressão, insónia, líbido diminuída

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes Tremor

Frequentes Neuropatia periférica, ataxia, amnésia, parestesia, hipoestesia, cefaleias, tonturas

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes Diarreia, flatulência, dor abdominal

Frequentes Náuseas, vômitos, desconforto/distensão abdominal, obstipação, dispepsia

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes Espasmos musculares, fraqueza muscular

Perturbações gerais e reações no local de administração

Frequentes Fadiga, astenia, calafrios e mal-estar

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes Estudos de condução nervosa alterada

Descrição de reações adversas selecionadas

Foi notificada perda de peso em 55% dos doentes. A prevalência mais marcada foi observada entre os 6 e os 12 meses.

O miglustato tem sido estudado em indicações onde determinados acontecimentos notificados como reações adversas, tais como sinais/sintomas neurológicos e neurofisiológicos, disfunção cognitiva e trombocitopenia, podiam também ser devidos às doenças de base.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Não foram identificados sintomas agudos de sobredosagem. O miglustato foi administrado a doses até 3 000 mg/dia, por um período até seis meses, em doentes VIH positivos, no decorrer de ensaios clínicos. Os acontecimentos adversos observados incluíram granulocitopenia, tonturas e parestesia. Leucopenia e neutropenia foram igualmente observadas num grupo semelhante de doentes submetidos a doses iguais ou superiores a 800 mg/dia.

Abordagem

São recomendados cuidados médicos gerais em caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do aparelho digestivo e do metabolismo, Código ATC: A16AX06

Doença de Gaucher tipo 1

A doença de Gaucher é uma perturbação metabólica hereditária, provocada por uma incapacidade em degradar a glicosilceramida, o que resulta num armazenamento lisossomal deste material e estado patológico generalizado. O miglustato é um inibidor da glicosilceramida sintetase, a enzima responsável pelo primeiro passo na síntese da maioria dos glicolípidos. *In vitro*, a glicosilceramida sintetase é inibida pelo miglustato com uma IC₅₀ de 20-37 µM. Adicionalmente, foi demonstrada experimentalmente *in vitro* uma ação inibitória numa glicosilceramidase não lisossomal. A ação inibidora na glicosilceramida sintetase constitui o fundamento lógico para a terapêutica de redução de substrato na doença de Gaucher.

O ensaio piloto de miglustato foi levado a cabo em doentes incapazes ou não dispostos a receber a TES. Os motivos para não receber a TES incluíram a carga das infusões intravenosas e dificuldades no acesso venoso. Vinte e oito doentes com doença de Gaucher tipo 1 ligeira a moderada foram inscritos neste estudo não comparativo de 12 meses, tendo 22 doentes concluído o estudo. Ao fim de 12 meses,

observou-se uma redução média do volume do fígado de 12,1% e uma redução média do volume do baço de 19,0%. Verificou-se um aumento médio da concentração de hemoglobina de 0,26 g/dl e um aumento médio da contagem de plaquetas de $8,29 \times 10^9/l$. Dezoito doentes continuaram então a receber miglustato, sob um protocolo opcional de prolongamento do tratamento. Os benefícios clínicos foram estudados aos 24 meses e aos 36 meses em 13 doentes. Após 3 anos de tratamento contínuo com miglustato, as reduções médias do volume do fígado e do baço corresponderam a 17,5% e 29,6%, respetivamente. Observou-se um aumento médio de $22,2 \times 10^9/l$ na contagem de plaquetas, e um aumento médio de 0,95 g/dl na concentração de hemoglobina.

Um segundo estudo aberto, controlado, aleatorizou 36 doentes que foram submetidos a um mínimo de 2 anos de tratamento com TES, em três grupos de tratamento: continuando a receber imiglucerase, imiglucerase em associação com miglustato ou comutação para miglustato. Este estudo foi conduzido por um período de comparação aleatorizado de 6 meses seguido de uma extensão de 18 meses onde todos os doentes receberam miglustato em monoterapia. Nos primeiros 6 meses, nos doentes que passaram para miglustato, os volumes do fígado e do baço e os níveis de hemoglobina estiveram inalterados. Em alguns doentes verificaram-se reduções da contagem de plaquetas e aumentos na atividade da quitotriosidase-o que indica que a monoterapêutica com miglustato pode não manter o mesmo controlo da atividade da doença em todos os doentes. Continuaram no período de extensão 29 doentes. Quando comparadas com as medições aos 6 meses, o controlo da doença estava inalterado após 18 e 24 meses de monoterapia com miglustato (20 e 6 doentes, respetivamente). Nenhum doente apresentou deterioração rápida de doença de Gaucher tipo 1 após a comutação para monoterapia com miglustato.

Nos dois estudos anteriores foi utilizada uma dose diária total de 300 mg de miglustato, dividida em 3 doses. Um estudo adicional de monoterapêutica foi levado a cabo em 18 doentes, numa dose diária total de 150 mg, e os resultados indicam uma eficácia reduzida, em comparação com uma dose diária total de 300 mg.

Foram inseridos 42 doentes com doença de Gaucher tipo 1 num estudo aberto de 2 anos, não comparativo, que tinham recebido um mínimo de 3 anos de TES e que preencheram os critérios de doença estável por, pelo menos, 2 anos. Os doentes foram trocados para monoterapia com miglustato 100 mg três vezes por dia. O volume hepático (variável de eficácia primária) esteve inalterado desde a linha de base até ao fim do tratamento. Seis doentes tiveram tratamento com miglustato prematuramente descontinuado por potencial agravamento da doença, tal como definido no estudo. Treze doentes descontinuaram o tratamento devido a um acontecimento adverso. Foram observadas pequenas diminuições médias na hemoglobina [$-0,95$ g/dL (95% IC: $-1,38$; $-0,53$)] e na contagem de plaquetas [$-44,1 \times 10^9/L$ (95% IC: $-57,6$; $-30,7$)] entre a linha de base e o final do estudo. Vinte e um doentes completaram 24 meses de tratamento com miglustato. Destes, 18 doentes na linha de base tinham objetivos terapêuticos definidos para volumes hepático e esplênico, níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas e 16 doentes permaneceram dentro de todos estes objetivos terapêuticos ao Mês 24.

As manifestações ósseas da doença de Gaucher tipo 1 foram avaliadas em 3 ensaios clínicos abertos em doentes tratados com miglustato 100 mg três vezes por dia por um período até 2 anos ($n=72$). Numa análise de dados mistos não controlados, os *Z-scores* da densidade mineral óssea na coluna lombar e colo do fémur aumentaram mais de 0,1 unidades desde a linha de base em 27 (57%) e 28 (65%) dos doentes com medições longitudinais de densidade óssea. Não houveram acontecimentos de crises ósseas, necrose avascular ou fratura durante o período de tratamento.

Doença de Niemann-Pick tipo C

A doença de Niemann-Pick tipo C é uma doença neurodegenerativa muito rara, invariavelmente progressiva e eventualmente fatal, caracterizada por tráfego intracelular lipídico comprometido. As manifestações neurológicas são consideradas secundárias à acumulação alterada de glicoesfingolípido nas células gliais e neuronais.

Os dados para suportar a segurança e eficácia de miglustato na doença de Niemann-Pick tipo C são

provenientes de um ensaio clínico aberto, prospetivo e de um inquérito retrospectivo. O ensaio clínico incluiu 29 doentes jovens e adultos num período controlado de 12 meses, seguido de uma extensão de tratamento numa duração média total de 3,9 anos e até 5,6 anos. Adicionalmente, foram introduzidos 12 doentes pediátricos num subestudo não controlado durante uma duração média total de 3,1 anos e até 4,4 anos. Entre os 41 doentes introduzidos no ensaio, 14 doentes foram tratados com miglustato durante mais de 3 anos. O inquérito incluiu séries de casos de 66 doentes tratados com miglustato fora do ensaio clínico durante uma duração média de 1,5 anos. Ambos os conjuntos de dados incluíram doentes pediátricos, adolescentes e adultos com um intervalo de idades entre 1 e 43 anos. A dose habitual de miglustato em doentes adultos foi de 200 mg três vezes por dia e foi ajustada de acordo com a área de superfície corporal nos doentes pediátricos.

Globalmente, os dados demonstram que o tratamento com miglustato pode reduzir a progressão de sintomas neurológicos clinicamente relevantes em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C.

O benefício do tratamento com Miglustato Gen.Orph para as manifestações neurológicas em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C deve ser avaliado numa base regular, por ex^o a cada 6 meses; a continuação da terapêutica deve ser reavaliada após, pelo menos, 1 ano de tratamento com Miglustato Gen.Orph (ver secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos de miglustato foram analisados em indivíduos saudáveis, num pequeno número de indivíduos afetados pela doença de Gaucher tipo 1, doença de Fabry, doentes infetados com VIH, e em doentes adultos, adolescentes e crianças com doença de Niemann-Pick tipo C ou doença Gaucher tipo 3.

A cinética de miglustato parece ser linear em relação à dose e independente do tempo. Em indivíduos saudáveis, miglustato é rapidamente absorvido. As concentrações máximas no plasma são atingidas cerca de 2 horas após administração da dose. A biodisponibilidade absoluta não foi determinada. A administração concomitante de alimentos diminui a taxa de absorção (a C_{max} sofreu uma redução de 36% e o t_{max} um atraso de 2 horas), mas não tem qualquer efeito estatisticamente significativo na extensão da absorção de miglustato (a AUC diminuiu cerca de 14%).

O volume de distribuição aparente de miglustato é de 83 l. Miglustato não se liga às proteínas plasmáticas. Miglustato é principalmente eliminado por excreção renal, com recuperação urinária do fármaco inalterado, sendo responsável por 70-80% da dose. A depuração oral aparente (CL/F) é de 230 ± 39 ml/min. A semi-vida média é de 6-7 horas.

Após a administração de uma dose única de 100 mg ¹⁴C-miglustato a voluntários saudáveis, 83% da radioatividade foi recuperada na urina e 12% nas fezes. Foram identificados vários metabolitos na urina e nas fezes. O metabolito mais abundante na urina foi o miglustato glucoronido responsável por 5% da dose. A semivida terminal de radioatividade no plasma foi de 150 h sugerindo a presença de um ou mais metabolitos com tempo de semivida muito longo. O metabolito responsável por isto não foi identificado, mas pode acumular e atingir concentrações excedendo as de miglustato no estado estacionário.

A farmacocinética de miglustato é semelhante em doentes adultos com doença de Gaucher tipo 1 e doentes com doença de Niemann-Pick tipo C quando comparado com indivíduos saudáveis.

População pediátrica

Os dados de farmacocinética foram obtidos em doentes pediátricos com doença de Gaucher tipo 3 com idades entre 3-15 anos e doentes com doença de Niemann-Pick tipo C com idades entre 5-16 anos. A posologia em crianças de 200 mg três vezes por dia ajustada à superfície de área corporal resultou em valores de C_{max} e AUC_t que foram aproximadamente duas vezes aquelas obtidas após 100 mg três vezes por dia em doentes com doença de Gaucher tipo 1, consistente com a farmacocinética doselínear

de miglustato. No estado estacionário, a concentração de miglustato no líquido cefalorraquidiano de seis doentes com doença de Gaucher tipo 3 foi 31,4-67,2% da do plasma.

Dados limitados em doentes com doença de Fabry e compromisso renal revelaram que a CL/F diminuiu com a diminuição da função renal. Enquanto o número de doentes com compromisso renal ligeiro e moderado era muito baixo, os dados sugerem um decréscimo na CL/F aproximado de 40% e 60% respetivamente, no caso do compromisso renal ligeiro e moderado (ver secção 4.2). Os dados referentes a compromisso renal grave limitam-se a dois doentes com uma depuração da creatinina no intervalo de 18 - 29 ml/min e não podem ser extrapolados abaixo deste intervalo. Estes dados sugerem uma diminuição da CL/F de, pelo menos, 70% em doentes com compromisso renal grave.

Nos dados disponíveis não se observaram relações ou tendências significativas entre os parâmetros farmacocinéticos de miglustato e as variáveis demográficas (idade, IMC, sexo ou raça).

Não se dispõem de dados farmacocinéticos em doentes com compromisso hepático ou nos idosos (> 70 anos).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os principais efeitos comuns a todas as espécies incluíram perda de peso e diarreia e, em doses mais altas, lesões da mucosa gastrointestinal (erosões e ulceração). Outros efeitos observados em animais em doses que resultam em níveis de exposição semelhantes a ou moderadamente mais altos do que o nível de exposição clínica incluíram: alterações dos órgãos linfóides em todas as espécies testadas, alterações da transaminase, vacuolização da tiroide e do pâncreas, cataratas, nefropatia e alterações miocárdicas em ratos. Estes achados foram considerados secundários à debilitação.

A administração de miglustato a ratos *Sprague-Dawley* macho e fêmea por tubo oral (*oral gavage*), durante 2 anos, com doses de 30, 60 e 180 mg/Kg/dia resultou numa incidência aumentada de hiperplasia e adenomas das células intersticiais testiculares (células de *Leydig*) em ratos macho a todas as doses. A exposição sistémica à dose mais baixa foi inferior ou comparável àquela observada em humanos (baseado na $AUC_{0-\infty}$) à dose humana recomendada. Não foi estabelecido um *No Observed Effect Level* (NOEL) e o efeito não foi dependente da dose. Não houve aumento relacionado com o fármaco na incidência de tumores, em ratos macho ou fêmea, em qualquer outro órgão. Estudos mecanísticos revelaram um mecanismo específico do rato que é considerado de pouca relevância para os humanos.

A administração de miglustato a ratinhos *CD1* macho e fêmea por tubo oral (*oral gavage*), durante 2 anos, com doses de 210, 420 e 840/500 mg/Kg/dia (redução de dose após meio ano) resultou numa incidência aumentada de lesões inflamatórias e hiperplásticas no intestino grosso em ambos os sexos. Baseado em mg/Kg/dia e corrigido para diferenças na excreção fecal, as doses correspondem a 8, 16 e 33/19 vezes a dose humana recomendada mais elevada (200 mg três vezes por dia). Os carcinomas no intestino grosso ocorreram ocasionalmente a todas as doses com aumento estatisticamente significativo no grupo da dose mais alta. Não pode ser excluída uma relevância destes resultados para os humanos. Não houve aumento relacionado com o fármaco na incidência de tumores em qualquer outro órgão.

O miglustato não demonstrou qualquer potencial para efeitos mutagénicos ou clastogénicos na bateria padrão de testes de genotoxicidade.

Os estudos de toxicidade a dose repetida, realizados com ratos, revelaram efeitos no epitélio seminífero do testículo. Outros estudos revelaram alterações nos parâmetros espermáticos (motilidade e morfologia), as quais foram consistentes com uma redução da fertilidade observada. Estes efeitos ocorreram em níveis de exposição semelhantes aos observados em doentes, mas demonstraram ser reversíveis. Miglustato afetou a sobrevivência embrionária/fetal em ratos e coelhos, foi comunicada a ocorrência de distocia, as perdas pós-implantações estiveram aumentadas e verificou-se uma incidência aumentada das anomalias vasculares em coelhos. Estes efeitos podem ser parcialmente relacionados com a toxicidade materna.

Foram observadas alterações no aleitamento em ratos do sexo feminino num estudo com a duração de 1 ano. Desconhece-se o mecanismo deste efeito.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Amidoglicolato de sódio (tipo A),
Povidona (K30),
Estearato de magnésio.

Invólucro capsular

Gelatina,
Dióxido de titânio (E171).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de poliamida/alumínio/PVC/alumínio fornecidos numa caixa com 12 *blisters*, cada um contendo 7 cápsulas, num total de 84 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1232/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de novembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
França

Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).