

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zavesca 100 mg cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 100 mg de miglustat.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula, dura.

Las cápsulas son de color blanco, llevan impreso “OGT 918” en negro en la tapa y “100” en negro en el cuerpo de la cápsula.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zavesca está indicado en el tratamiento oral de pacientes adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada. Zavesca se utilizará únicamente en aquellos casos en los que no sea adecuado el tratamiento enzimático sustitutivo (ver secciones 4.4 y 5.1).

Zavesca está indicado para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas progresivas en pacientes adultos y pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick tipo C (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher o de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, respectivamente.

Posología

Posología en enfermedad de Gaucher tipo 1

Adultos

Para el tratamiento de pacientes adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1, se recomienda una dosis inicial de 100 mg administrada tres veces al día.

Temporalmente, puede resultar necesario reducir la dosis a 100 mg una o dos veces al día en caso de producirse diarrea.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia de Zavesca en niños y adolescentes de 0 a 17 años con enfermedad de Gaucher tipo 1. No se dispone de datos.

Posología en enfermedad de Niemann-Pick tipo C

Adultos

La dosis recomendada para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Niemann-Pick tipo C es de 200 mg tres veces al día.

Población pediátrica

La dosis recomendada para el tratamiento de pacientes adolescentes (12 años o más) con enfermedad de Niemann-Pick tipo C es de 200 mg tres veces al día.

La dosis en pacientes menores de 12 años de edad debería ajustarse en base al área de superficie corporal, como se ilustra a continuación:

| Área de superficie corporal (m ²) | Dosis recomendada |
|---|--------------------------|
| > 1,25 | 200 mg tres veces al día |
| > 0,88 – 1,25 | 200 mg dos veces al día |
| > 0,73 – 0,88 | 100 mg tres veces al día |
| > 0,47 – 0,73 | 100 mg dos veces al día |
| ≤ 0,47 | 100 mg una vez al día |

La reducción temporal de la dosis puede ser necesaria en algunos pacientes debido a la diarrea.

El beneficio para el paciente del tratamiento con Zavesca debe ser evaluado regularmente (ver sección 4.4).

Hay experiencia limitada con el uso de Zavesca en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C menores de 4 años.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia con el uso de Zavesca en pacientes mayores de 70 años.

Insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos indican un aumento de la exposición sistémica al miglustat en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 50-70 ml/min/1,73 m², debe iniciarse la administración de Zavesca con una dosis de 100 mg dos veces al día en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y a una dosis de 200 mg dos veces al día (ajustado según el área de superficie corporal en pacientes menores de 12 años) en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 30-50 ml/min/1,73 m², deberá iniciarse la administración de Zavesca con una dosis de una única cápsula de 100 mg al día, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y una dosis de 100 mg dos veces al día (ajustado según el área de superficie corporal en pacientes menores de 12 años) en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C. No se recomienda el uso de Zavesca en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado Zavesca en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

Zavesca puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Temblor

Aproximadamente el 37 % de los pacientes en ensayos clínicos con enfermedad de Gaucher tipo 1, y el 58 % de los pacientes en un ensayo clínico en enfermedad de Niemann-Pick tipo C padecen temblor. En la enfermedad de Gaucher tipo 1, este temblor se ha descrito como un temblor fisiológico exagerado de las manos. Normalmente los temblores se presentan durante el primer mes de tratamiento, resolviéndose en muchos casos al cabo de 1 a 3 meses de tratamiento continuado. La disminución de la dosis puede mejorar el temblor, por lo general en unos días, si bien a veces puede resultar necesario interrumpir el tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Se han comunicado trastornos gastrointestinales, principalmente diarrea, en más del 80 % de los pacientes, bien al inicio del tratamiento o de forma intermitente durante el mismo (ver sección 4.8). El mecanismo más probable es la inhibición de disacaridasas intestinales como la sacarasa-isomaltasa en el tracto gastrointestinal, lo que da lugar a una menor absorción de los disacáridos. En la práctica clínica se ha observado que los efectos gastrointestinales inducidos por miglustat responden a modificaciones individualizadas de la dieta (por ejemplo, reducción de la ingesta de sacarosa, lactosa y de otros hidratos de carbono), a la administración de Zavesca entre comidas y/o al tratamiento con productos medicinales antidiarreicos como la loperamida. En algunos pacientes puede ser necesaria la reducción temporal de la dosis. De acuerdo con la práctica clínica, se deben descartar otras etiologías en aquellos pacientes que presenten diarrea crónica u otros trastornos gastrointestinales persistentes que no respondan a estas medidas. No se ha evaluado el uso de Zavesca en pacientes con antecedentes de patología gastrointestinal significativa, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal.

Se han notificado casos de enfermedad de Crohn tras la comercialización en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C tratados con Zavesca. Los trastornos gastrointestinales son reacciones adversas frecuentes de Zavesca. Por lo tanto, en los pacientes con diarrea crónica y/o dolor abdominal que no respondan a las medidas o en el caso de un empeoramiento clínico, se debe considerar la posibilidad de enfermedad de Crohn.

Efectos sobre la espermatogénesis

Se deben mantener métodos anticonceptivos eficaces mientras los pacientes varones están tomando Zavesca y durante 3 meses después de la interrupción del tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con Zavesca y se debe utilizar una anticoncepción eficaz al menos 3 meses antes de intentar concebir (ver secciones 4.6 y 5.3).. Los estudios realizados en ratas han demostrado que miglustat tiene un efecto adverso sobre la espermatogénesis y parámetros espermáticos y que disminuye la fertilidad (ver secciones 4.6 y 5.3).

Poblaciones especiales

Teniendo en cuenta la experiencia limitada existente, Zavesca deberá emplearse con cautela en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Existe una estrecha relación entre la función renal y el aclaramiento de miglustat, y existe un importante aumento en la exposición al miglustat en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2). Actualmente no se cuenta con experiencia clínica suficiente en estos pacientes para efectuar recomendaciones de posología. No se recomienda el uso de Zavesca en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min/1,73m²).

Enfermedad de Gaucher tipo 1

Aunque no se ha contrastado el tratamiento con Zavesca directamente con la Terapia Enzimática de Sustitución (TES) en pacientes previamente no tratados con enfermedad de Gaucher tipo 1, no existen indicios de que Zavesca tenga una eficacia y seguridad superior con respecto a TES. La TES es el tratamiento estándar para pacientes que precisan terapia para la enfermedad de Gaucher tipo 1 (ver

sección 5.1). No se han evaluado específicamente ni la eficacia ni la seguridad de Zavesca en pacientes con enfermedad de Gaucher grave.

Se recomienda un control regular de los niveles de vitamina B₁₂ debido a la alta prevalencia de déficit de vitamina B₁₂ en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con Zavesca en presencia y ausencia de patologías concomitantes, como pueden ser el déficit en vitamina B₁₂ y la gammapatía monoclonal. La neuropatía periférica parece ser más común en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 en comparación con la población general. Todos los pacientes deberán someterse a una evaluación neurológica basal y periódica.

Se recomienda la evaluación del recuento de plaquetas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Se han observado ligeros descensos del recuento de plaquetas no acompañados de sangrado en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 a los que se había cambiado la TES por Zavesca.

Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

El beneficio del tratamiento con Zavesca para las manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C debe evaluarse regularmente, esto es, cada 6 meses; la continuación del tratamiento debe volver a evaluarse después de al menos un año de tratamiento con Zavesca.

En algunos pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C tratados con Zavesca se observaron reducciones leves del recuento de plaquetas sin asociarse a hemorragias. En los pacientes incluidos en el ensayo clínico, un 40 %-50 % tenían recuentos de plaquetas por debajo del límite inferior de normalidad basal. En estos pacientes se recomienda monitorizar el recuento de plaquetas.

Reducción del crecimiento en la población pediátrica

Se ha informado de una reducción del crecimiento en algunos pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick tipo C en la fase temprana de tratamiento con miglustat, donde el reducido incremento de peso inicial puede ir acompañado o seguido de un reducido aumento de la estatura. El crecimiento debería monitorizarse en pacientes pediátricos y adolescentes durante el tratamiento con Zavesca; el balance beneficio/riesgo debería ser reevaluado individualmente para la continuación de la terapia.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Existen datos limitados que sugieren que la administración simultánea de Zavesca y sustitución enzimática con imiglucerasa en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 puede dar lugar a una disminución de la exposición al miglustat (en un pequeño estudio en grupos paralelos se observó una reducción de aproximadamente el 22 % en C_{max} y una disminución del 14 % en el AUC de miglustat). Asimismo, en este estudio se constató un efecto nulo o limitado de Zavesca en la farmacocinética de imiglucerasa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de miglustat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad materna y embrionaria-fetal, incluyendo disminución de la

supervivencia embrionaria-fetal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Miglustat atraviesa la placenta por lo que no debe emplearse durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si el miglustat se excreta en la leche materna. No se recomienda tomar Zavesca durante la lactancia.

Fertilidad

Estudios en la rata han demostrado que miglustat afecta negativamente los parámetros espermáticos (movilidad y morfología) con la consiguiente reducción de la fertilidad (ver secciones 4.4 y 5.3).

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos. Se deben mantener métodos anticonceptivos eficaces mientras los pacientes varones estén tomando Zavesca y durante los 3 meses siguientes a la interrupción (ver secciones 4.4 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zavesca sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Se han notificado mareos como reacción adversa frecuente, por lo que los pacientes que experimenten mareos no deberán conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los estudios clínicos con Zavesca fueron la diarrea, flatulencia, dolor abdominal, pérdida de peso y temblor (ver sección 4.4). La reacción adversa más grave notificada en los estudios clínicos con Zavesca fue la neuropatía periférica (ver sección 4.4).

En 11 ensayos clínicos en diferentes indicaciones 247 pacientes fueron tratados con Zavesca a dosis de 50-200 mg tres veces al día durante una duración media de 2,1 años. De estos, 132 pacientes tenían enfermedad de Gaucher tipo 1, y 40 tenían enfermedad de Niemann-Pick tipo C. Las reacciones adversas fueron en general de intensidad leve a moderada y ocurrieron con una frecuencia similar en las diferentes indicaciones y dosis probadas.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación, se incluyen las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas que ocurrieron en >1 % de los pacientes y se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$, frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$, muy raras: $< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes Trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes Pérdida de peso, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes Depresión, insomnio, disminución de la libido

| | |
|--|---|
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | |
| Muy frecuentes | Temblores |
| Frecuentes | Neuropatía periférica, ataxia, amnesia, parestesia, hipoestesia, cefalea, mareo |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | |
| Muy frecuentes | Diarrea, flatulencia, dolor abdominal |
| Frecuentes | Náuseas, vómitos, distensión/molestia abdominal, estreñimiento, dispepsia |
| <u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> | |
| Frecuentes | Espasmos musculares, debilidad muscular |
| <u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u> | |
| Frecuentes | Fatiga, astenia, escalofríos y sensación de malestar |
| <u>Exploraciones complementarias</u> | |
| Frecuentes | Estudios de conducción nerviosa anormales |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado una pérdida de peso en el 55 % de los pacientes. La mayor prevalencia se registró entre los 6 y los 12 meses.

Se ha estudiado Zavesca en indicaciones donde ciertos eventos notificados como reacciones adversas, tales como síntomas/signos neurológicos y neuropsicológicos, disfunción cognitiva y trombocitopenia, podrían ser también debidos a la condición subyacente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Síntomas

No se han notificado síntomas agudos de sobredosis. En ensayos clínicos en pacientes VIH positivos Zavesca se ha administrado a dosis de hasta 3000 mg/día durante periodos de hasta seis meses. Entre los efectos adversos observados se encuentran granulocitopenia, mareos y parestesia. También se ha observado leucopenia y neutropenia en un grupo similar de pacientes que recibían dosis iguales o superiores a 800 mg/día.

Manejo

En caso de sobredosis se recomiendan cuidados médicos generales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto alimentario y el metabolismo, Código ATC: A16AX06

Enfermedad de Gaucher tipo 1

La enfermedad de Gaucher es un trastorno hereditario del metabolismo debido a un fallo en la degradación de la glucosilceramida, lo que provoca su acumulación en los lisosomas y produce una

patología generalizada. Miglustat inhibe la glucosilceramida sintasa, la enzima responsable de la primera fase de la síntesis de la mayoría de los glucolípidos. La glucosilceramida sintasa *in vitro* es inhibida por miglustat con una IC_{50} de 20-37 μ M. Además, se ha demostrado experimentalmente *in-vitro* la acción inhibitoria de una glucosilceramida no lisosomal. La acción inhibitoria de la glucosilceramida sintasa constituye la base para la terapia de reducción de sustrato en la enfermedad de Gaucher.

El ensayo fundamental de Zavesca se realizó en pacientes que no podían o no querían recibir TES. Los motivos para no recibir la TES incluían el inconveniente que suponen las infusiones intravenosas así como las dificultades de conseguir adecuado acceso venoso. En este ensayo clínico no comparativo, de 12 meses de duración, se incluyeron veintiocho pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada, de los cuales 22 completaron el estudio. A los 12 meses se observó una media de reducción del 12,1 % en la hepatomegalia y del 19,0 % en la esplenomegalia. Se observó una media de incremento en la concentración de hemoglobina de 0,26 g/dl, y de $8,29 \times 10^9/l$ en el recuento de plaquetas. Dieciocho pacientes optaron por continuar su tratamiento con Zavesca en el contexto de un protocolo de tratamiento a largo plazo. El beneficio clínico se ha evaluado a los 24 y a los 36 meses en 13 pacientes. Tras tratamiento continuado con Zavesca durante 3 años, la reducción media de la hepato- y esplenomegalia fue del 17,5 % y 29,6 %, respectivamente. Se observó una media de aumento de $22,2 \times 10^9/l$ en el recuento de plaquetas y de 0,95 g/dl en la concentración de hemoglobina.

En otro estudio abierto controlado, 36 pacientes que habían seguido terapia enzimática de sustitución (TES) durante al menos 2 años fueron asignados aleatoriamente a tres grupos de tratamiento: seguir con el tratamiento con imiglucerasa; añadir Zavesca; o suspender el tratamiento con imiglucerasa y sustituirlo por Zavesca. Este estudio aleatorizado y comparado tuvo una duración de 6 meses seguido de una extensión a 18 meses en que todos los pacientes recibieron monoterapia con Zavesca. En los 6 primeros meses, en pacientes que cambiaron a Zavesca se observó que el volumen de hígado y bazo y los niveles de hemoglobina se mantuvieron invariables. En algunos pacientes se observó un descenso en el recuento de plaquetas, así como aumento en la actividad de quitotriosidasa, lo que indica que la monoterapia con Zavesca puede no mantener el mismo control de la actividad de la enfermedad en todos los pacientes. 29 pacientes continuaron en el periodo de extensión. Cuando se compararon con los registros a 6 meses, el control de la enfermedad se mantuvo sin cambios después de 18 y 24 meses de monoterapia con Zavesca (20 y 6 pacientes, respectivamente). Ningún paciente mostró rápido deterioro de la enfermedad de Gaucher tipo 1 tras el cambio a monoterapia con Zavesca.

En los dos estudios citados anteriormente, se utilizó una dosis total diaria de 300 mg de Zavesca repartida en tres dosis iguales. Se realizó un estudio adicional con monoterapia en 18 pacientes utilizando una dosis diaria total de 150 mg con resultados que indican una menor eficacia frente a la dosis diaria total de 300 mg.

Un estudio abierto, no comparativo, a dos años incluyó 42 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 que habían recibido un mínimo de 3 años de TES y que cumplían criterios de enfermedad estable durante al menos 2 años. Los pacientes fueron cambiados a monoterapia con miglustat 100 mg t.i.d. El volumen hepático (variable principal de eficacia) no se modificó entre el periodo basal y el final del tratamiento. En 6 pacientes se discontinuó el tratamiento con miglustat de forma prematura por posible deterioro de la enfermedad, según se había definido en el estudio. Trece pacientes discontinuaron el tratamiento por efecto adverso. Se observó una pequeña reducción en las medias de la hemoglobina [-0.95 g/dl (IC 95 %: -1.38, -0.53)] y el recuento de plaquetas [$-44.1 \times 10^9/l$ (IC 95 %: -57.6, -30.7)] entre el periodo basal y el final del estudio. Veintiún pacientes completaron los 24 meses de tratamiento con miglustat. De estos, 18 pacientes se encontraban en el periodo basal dentro de los objetivos terapéuticos establecidos para volumen hepático y esplénico, niveles de hemoglobina y recuentos de plaquetas, permaneciendo 16 pacientes dentro de estos objetivos terapéuticos el Mes 24.

Las manifestaciones óseas de la enfermedad de Gaucher tipo 1 fueron evaluadas en 3 ensayos clínicos abiertos en pacientes tratados con miglustat 100 mg t.i.d. durante periodos de hasta 2 años (n = 72). En un análisis combinado de datos no controlados, el índice Z de puntuación de densidad mineral ósea en

la columna lumbar y en el cuello femoral aumentó en más de 0,1 unidades respecto al basal en 27 (57 %) y 28 (65 %) de los pacientes con mediciones de densidad del hueso longitudinal. No hubo eventos de crisis óseas, necrosis avascular o fractura durante el periodo de tratamiento.

Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C es un trastorno neurodegenerativo muy raro, invariablemente progresivo y finalmente fatal, caracterizado por una alteración del transporte intracelular de lípidos. Las manifestaciones neurológicas se consideran secundarias a la acumulación anormal de glucoesfingolípidos las neuronas y células de la glía.

Los datos que apoyan la seguridad y eficacia de Zavesca en la enfermedad de Niemann-Pick tipo C proceden de un ensayo clínico prospectivo, abierto y de una revisión retrospectiva. El ensayo clínico incluyó 29 pacientes adultos y pediátricos en un periodo de control de 12 meses, seguido de una terapia de extensión con una duración total media de 3,9 años y hasta 5,6 años. Además, 12 pacientes pediátricos fueron incluidos en un subestudio no controlado de una duración global media de 3,1 años y hasta 4,4 años. Entre los 41 pacientes incluidos en el ensayo 14 pacientes fueron tratados con Zavesca durante más de 3 años. La revisión incluyó una serie de casos de 66 pacientes tratados con Zavesca fuera del ensayo clínico durante una media de 1,5 años. Ambos conjuntos de datos incluyeron pacientes pediátricos, adolescentes y adultos con un rango de edad de 1 a 43 años. La dosis habitual de Zavesca en pacientes adultos era de 200 mg t.i.d. y fue ajustada en función del área de superficie corporal en pacientes pediátricos.

En general, los datos muestran que el tratamiento con Zavesca puede reducir la progresión de los síntomas clínicos neurológicos relevantes en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

El beneficio del tratamiento con Zavesca para las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C debería ser evaluado regularmente, esto es, cada 6 meses; la continuación del tratamiento debe volver a evaluarse después de un año de tratamiento con Zavesca, (ver sección 4.4).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de miglustat se evaluaron en individuos sanos, en un grupo reducido de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, enfermedad de Fabry, pacientes infectados por el VIH y adultos, adolescentes y niños con la enfermedad de Niemann-Pick tipo C o enfermedad de Gaucher tipo 3.

La cinética de miglustat parece ser lineal con respecto a la dosis e independiente respecto al tiempo. En individuos sanos, miglustat se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 2 horas de la toma del medicamento. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta. La ingesta simultánea de alimentos disminuye la tasa de absorción (disminución de C_{max} en un 36 % y retraso de 2 horas en alcanzar t_{max}) sin efecto estadísticamente significativo en el grado de absorción de miglustat (disminución del 14 % en AUC).

El volumen aparente de distribución de miglustat es de 83 l. Miglustat no se une a proteínas plasmáticas. Miglustat se elimina principalmente vía renal, con una recuperación urinaria de fármaco no modificado del 70-80 % de la dosis. El aclaramiento oral aparente (CL/F) es de 230 ± 39 ml/min. El promedio de la semivida es de 6-7 horas.

Después de la administración de una sola dosis de 100 mg de miglustat- C^{14} en voluntarios sanos, se recuperó el 83 % de la radiactividad en la orina y el 12 % en heces. Diversos metabolitos fueron identificados en heces y orina. El metabolito más abundante en la orina fue el glucurónido de miglustat, que constituía el 5 % de la dosis. La semivida terminal de la radiactividad en el plasma fue de 150 h, sugiriendo la presencia de uno o más metabolitos con una semivida larga. El metabolito considerado para esta determinación no ha sido identificado, pero puede acumular y alcanzar concentraciones que excedan las de miglustat en el estado estacionario.

La farmacocinética de miglustat es similar en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 del adulto y en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C, comparado con sujetos sanos.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos fueron obtenidos en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 3, con edades comprendidas entre 3 y 15 años así como en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C de 5-16 años. En niños, la dosis de 200 mg t.i.d ajustada a la superficie de área corporal resultó en unos valores de C_{max} y AUC_{τ} que fueron aproximadamente el doble de aquellos alcanzados con 100 mg t.i.d. en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, consistentes con la farmacocinética dosis-lineal de miglustat. En el estado estacionario, la concentración de miglustat en el fluido cerebroespinal de seis pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 3 fue 31,4–67,2 % de la plasmática.

Existen datos limitados, en pacientes con enfermedad de Fabry e insuficiencia renal, que demuestran que el CL/F disminuye con el deterioro de la función renal. Si bien había el número de sujetos con insuficiencia renal leve o moderada era muy reducido, los datos sugieren una disminución aproximada del CL/F del 40 % y del 60 % en la insuficiencia renal leve y moderada, respectivamente (ver sección 4.2). Con respecto a la insuficiencia renal grave, se dispone de datos de dos pacientes con aclaramiento de creatinina en el rango de 18–29 ml/min, no pudiendo extrapolarse los datos a rangos inferiores. Estos datos sugieren que los pacientes con insuficiencia renal grave experimentan una disminución de CL/F de al menos el 70 %.

En el rango de datos disponibles, no se han observado relaciones ni tendencias significativas entre los parámetros farmacocinéticos de miglustat y las variables demográficas (edad, IMC, sexo o raza).

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, ni en pacientes de edad avanzada (> 70 años).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La pérdida de peso y la diarrea, así como, a dosis superiores, lesiones (erosiones y ulceraciones) en la mucosa gastrointestinal han sido los principales efectos comunes a todas las especies. Además, los efectos observados en animales con dosis que dan lugar a niveles de exposición similares o moderadamente superiores al nivel clínico han incluido: alteraciones en los órganos linfoides en todas las especies estudiadas, alteraciones en los niveles de transaminasas, vacuolización en tiroides y páncreas, cataratas, nefropatía y alteraciones del miocardio en ratas. Se consideró que estas alteraciones están asociadas al debilitamiento.

La administración de miglustat a ratas Sprague Dawley macho y hembra, mediante cánula gástrica durante 2 años a dosis de 30, 60 y 180 mg/kg/día, dio lugar a una mayor incidencia de hiperplasia y adenomas de células intersticiales testiculares (células de Leydig) en ratas macho a todos los niveles de dosis. La exposición sistémica con la mínima dosis fue inferior o comparable a la observada en el ser humano (en base a la $AUC_{0-\infty}$) a las dosis recomendadas en el hombre. No se estableció el Nivel Sin Efecto Observado [No Observed Effect Level (NOEL)] y el efecto no fue dosis-dependiente. No se observó un aumento asociado al fármaco en la incidencia de tumores en ningún otro órgano en ratas, ni macho ni hembra. Estudios mecanicistas revelaron un mecanismo específico en la rata que se considera de poca relevancia en el ser humano.

La administración de miglustat a ratones CD1 macho y hembra, mediante cánula gástrica durante 2 años, a dosis de 210, 420 y 840/500 mg/kg/día (con reducción de dosis después de medio año) dio lugar en ambos sexos a un aumento de la incidencia de lesiones inflamatorias e hiperplásicas en el intestino grueso. Basado en los mg/kg/día y corregido por las diferencias en la excreción fecal, las dosis correspondieron a 8, 16 y 33/19 veces la dosis más alta recomendada en el hombre (200 mg t.i.d.). De forma ocasional se encontraron carcinomas en el intestino grueso en todas las dosis, con un aumento estadísticamente significativo en el grupo de mayor dosis. Se desconoce la relevancia de

estos hallazgos en el ser humano. No se observó un aumento asociado al fármaco en la incidencia de tumores en ningún otro órgano.

Miglustat no mostró ningún potencial para inducir efectos mutagénicos o clastogénicos en una batería estándar de ensayos de genotoxicidad.

Los estudios de toxicidad con dosis múltiples en ratas han demostrado degeneración y atrofia de los túbulos seminíferos. Otros estudios han revelado alteraciones en los parámetros espermáticos (concentración de espermia, motilidad y morfología) congruentes con una disminución observada en la fertilidad. Estos efectos sobre la fertilidad se produjeron con niveles de dosis ajustados a la superficie corporal similares a los observados en pacientes, si bien fueron reversibles. Miglustat ha disminuido la supervivencia embrionaria/fetal en la rata y el conejo. Se ha observado prolongación del parto; aumento de las pérdidas post-implantación así como una mayor incidencia de anomalías vasculares en el conejo. Estos efectos pueden estar parcialmente relacionados con la toxicidad materna.

En un estudio de 1 año de duración en ratas hembras, se observaron alteraciones en la lactancia. Se desconoce el mecanismo responsable de este efecto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas

Almidón glicolato sódico,
Povidona (K30),
Estearato magnésico.

Cápsula

Gelatina,
Dióxido de titanio (E171).

Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E172),
Goma laca.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas Zavesca están envasadas en tiras blíster de ACLAR/ALU y se comercializan en una caja con un total de 84 cápsulas repartidas en 4 tiras de blíster, con 21 cápsulas en cada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/238/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/noviembre/2002

Fecha de la última renovación: 8/diciembre/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.