

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Miglustat Dipharma 100 mg, capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula contiene 100 mg di miglustat.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida.

Capsule bianche opache (dimensione 4,  $14.3 \pm 0.3$  mm) con "DPH02" stampato in nero sul tappo e "100" stampato in nero sul corpo.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

Miglustat Dipharma è indicato per il trattamento delle manifestazioni neurologiche progressive in pazienti adulti ed in pazienti in età pediatrica affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere eseguita da medici esperti nella gestione della malattia di Gaucher o della malattia di Niemann-Pick di tipo C, a seconda del caso.

#### Posologia

##### Dosaggio nella malattia di Gaucher di tipo 1

###### *Adulto*

La dose iniziale raccomandata per il trattamento di pazienti adulti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 è di 100 mg tre volte al giorno.

In alcuni pazienti, può rendersi necessaria la temporanea riduzione della dose a 100 mg una o due volte al giorno a causa di episodi diarroici.

###### *Popolazione pediatrica*

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

##### Dosaggio nella malattia di Niemann-Pick di tipo C

###### *Adulto*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

Il dosaggio in pazienti di età inferiore a 12 anni deve essere modificato sulla base dell'area della superficie corporea come da tabella sottostante:

Area superficie corporea (m <sup>2</sup> )	Dosaggio raccomandato
> 1,25	200 mg tre volte al giorno
> 0,88 – 1,25	200 mg due volte al giorno
> 0,73 – 0,88	100 mg tre volte al giorno
> 0,47 – 0,73	100 mg due volte al giorno
≤ 0,47	100 mg una volta al giorno

A causa di episodi diarroici può essere necessaria la riduzione temporanea del dosaggio.

Il beneficio per il paziente conseguente al trattamento con miglustat deve essere valutato su una base regolare (vedere paragrafo 4.4).

Nell'uso di miglustat in pazienti di età inferiore a 4 anni affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C c'è un'esperienza limitata.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Non vi sono esperienze riguardo l'impiego di miglustat in pazienti con età maggiore di 70 anni.

##### *Compromissione renale*

I dati farmacocinetici indicano una maggiore esposizione sistemica al miglustat nei pazienti con compromissione renale. In pazienti con clearance della creatinina normalizzata pari a 50-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la somministrazione deve iniziare con una dose di 100 mg due volte al giorno nei pazienti con malattia di Gaucher tipo 1 e con una dose di 200 mg due volte al giorno (modificata sulla base della superficie corporea per i pazienti di età inferiore a 12 anni) nei pazienti con malattia di Niemann-Pick tipo C.

In pazienti con clearance della creatinina normalizzata pari a 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la somministrazione deve iniziare al dosaggio di 100 mg una volta al giorno nei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 e al dosaggio di 100 mg due volte al giorno (modificato sulla base della superficie corporea per i pazienti di età inferiore a 12 anni) nei pazienti affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C. Se ne sconsiglia la somministrazione a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Miglustat non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica.

#### Modalità di somministrazione

Uso orale.

Miglustat Dipharma può essere assunto a digiuno o a stomaco pieno.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

### Tremore

Il 37% circa dei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 e il 58% dei pazienti affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C negli studi clinici hanno riportato tremore durante il trattamento. Nella malattia di Gaucher di tipo 1, questi tremori sono stati descritti come tremore fisiologico eccessivo delle mani. Il tremore è iniziato solitamente entro il primo mese di trattamento e, in molti casi, si è risolto nell'arco di 1-3 mesi di trattamento continuato. La riduzione della dose può migliorare il tremore, solitamente entro pochi giorni, ma talvolta può essere necessario interrompere il trattamento.

### Disturbi gastrointestinali

Eventi gastrointestinali, principalmente diarrea, sono stati osservati in più dell'80% dei pazienti, sia nei momenti iniziali del trattamento, che in maniera intermittente, durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Verosimilmente il meccanismo è una inibizione delle disaccaridasi intestinali come la saccarasi-isomaltasi nel tratto gastrointestinale che comporta un ridotto assorbimento dei disaccaridi introdotti con la dieta. Nella pratica clinica si è osservato che gli eventi gastrointestinali indotti dal miglustat rispondono ad una modificazione personalizzata della dieta (ad esempio riduzione dell'apporto di saccarosio, lattosio ed altri carboidrati), al mantenimento dell'assunzione di miglustat tra i pasti e/o a medicinali antidiarroici come la loperamide. In alcuni pazienti può essere necessaria una temporanea riduzione della dose. I pazienti con diarrea cronica o altri eventi persistenti a livello gastrointestinale che non rispondono a questi provvedimenti devono essere studiati secondo la pratica clinica. Miglustat non è stato valutato in pazienti con una storia significativa di malattia gastrointestinale inclusi stati infiammatori dell'intestino.

### Effetti sulla spermatogenesi

Durante l'assunzione di Miglustat Dipharma e per 3 mesi dopol'interruzione, i pazienti di sesso maschile devono adottare metodi contraccettivi affidabili. Prima di tentare il concepimento, il trattamento con Miglustat Dipharma deve essere interrotto e deve essere utilizzato un metodo contraccettivo affidabile per i successivi 3 mesi (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Studi condotti sui ratti hanno dimostrato che il miglustat agisce negativamente sulla spermatogenesi e sui parametri spermatici, e riduce la fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

### Popolazioni speciali

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

### Malattia di Gaucher di tipo I

Sebbene non siano state effettuate comparazioni dirette con la Terapia di Sostituzione Enzimatica (ERT) in pazienti con Gaucher di tipo 1 non precedentemente trattati, non vi sono evidenze che miglustat presenti un vantaggio di efficacia e sicurezza rispetto alla ERT. La ERT è lo standard di terapia per i pazienti che necessitano di trattamento per la malattia di Gaucher di tipo 1 (vedi paragrafo 5.1).

L'efficacia e la sicurezza di miglustat non sono state specificatamente valutate nei pazienti con una forma severa di malattia di Gaucher.

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

Sono stati riportati casi di neuropatia periferica nei pazienti trattati con miglustat in presenza o meno di condizioni concomitanti come il deficit di Vitamina B<sub>12</sub> e la gammopatia monoclonale. La neuropatia periferica sembra essere più comune nei pazienti con malattia di Gaucher di tipo I piuttosto che nella popolazione generale. Tutti i pazienti devono essere sottoposti ad una iniziale valutazione neurologica ripetuta nel tempo.

Nei pazienti con Malattia di Gaucher di tipo I si raccomanda il controllo della conta piastrinica. Una lieve riduzione della conta piastrinica in assenza di sanguinamento è stata osservata in pazienti con Malattia di Gaucher di tipo I passati dalla ERT a miglustat.

#### Malattia di Niemann-Pick di tipo C

Il beneficio del trattamento con miglustat per le manifestazioni neurologiche in pazienti con malattia di Niemann-Pick di tipo C deve essere valutato su base regolare, per esempio ogni 6 mesi; il proseguimento della terapia deve essere rivalutato dopo almeno 1 anno di trattamento con Miglustat Dipharma.

Riduzioni lievi nella conta delle piastrine, senza associazione col sanguinamento, sono state osservate in alcuni pazienti con la malattia di Niemann-Pick di tipo C trattati con miglustat.

Tra i pazienti inclusi nello studio clinico, il 40%-50% aveva una conta delle piastrine sotto il livello più basso della normalità all'inizio dello studio. Il monitoraggio della conta delle piastrine è raccomandato in questi pazienti.

#### Popolazione pediatrica

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

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

I pochi dati disponibili indicano che la somministrazione concomitante di miglustat con la sostituzione enzimatica con imiglucerasi nei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo I può determinare una riduzione dell'esposizione al miglustat (in un piccolo studio a gruppi paralleli è stata osservata una riduzione di circa il 22% nella C<sub>max</sub> e 14% nell'AUC). Questo studio ha indicato inoltre che miglustat non ha alcun effetto o solo un effetto limitato sulla farmacocinetica dell'imiglucerasi.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del miglustat in donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità materna ed embrio-fetale, compresa una riduzione della sopravvivenza embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Il miglustat attraversa la placenta e non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

#### Allattamento

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

## Fertilità

Studi nei ratti hanno evidenziato che il miglustat influenza negativamente i parametri del liquido seminale (motilità e morfologia degli spermatozoi) riducendo, quindi, la fertilità (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Contraccettivi negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono adottare misure di contraccezione. Durante l'assunzione di Miglustat Dipharma e per 3 mesi dopo l'interruzione, i pazienti di sesso maschile devono adottare metodi contraccettivi affidabili (vedi paragrafi 4.4 e 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Miglustat Dipharma altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono stati tuttavia riportati capogiri come reazione avversa comune e i pazienti che soffrono di capogiri devono pertanto astenersi dal guidare veicoli e dal fare uso di macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici con miglustat sono state diarrea, flatulenza, dolore addominale, perdita di peso e tremore (vedere paragrafo 4.4). La più comune reazione avversa seria riportata negli studi clinici durante il trattamento con miglustat è stata la neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4).

In 11 studi clinici su differenti indicazioni sono stati trattati con miglustat 247 pazienti a dosaggi tra i 50 e i 200 mg tre volte al giorno con una durata media del trattamento di 2.1 anni. Di questi pazienti, 132 avevano la malattia di Gaucher tipo 1, e 40 avevano la malattia di Niemann-Pick di tipo C. Le reazioni avverse sono state generalmente di gravità da lieve a moderata e sono avvenute con una frequenza simile in tutte le indicazioni e i dosaggi provati.

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse avvenute in più dell'1% dei pazienti, riportate dagli studi clinici e dalla segnalazione spontanea, classificate per sistemi e organi e per frequenza (molto comune:  $\geq 1/10$ , comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto raro:  $< 1/10.000$ ). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	
Comune	Trombocitopenia
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	
Molto comune	Perdita ponderale, calo dell'appetito
<u>Disturbi psichiatrici</u>	
Comune	Depressione, insonnia, calo della libido
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	
Molto comune	Tremore
Comune	Neuropatia periferica, atassia, amnesia, parestesia, ipoestesia, cefalea, vertigine
<u>Patologie gastrointestinali</u>	
Molto comune	Diarrea, flatulenza, dolori addominali
Comune	Nausea, vomito, distensione/fastidio addominale, costipazione,

	dispepsia
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	
Comune	Spasmi muscolari, debolezza muscolare
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	
Comune	Affaticamento, astenia, brividi e malessere
<u>Esami diagnostici</u>	
Comune	Risultati anomali negli studi sulla conduzione nervosa

#### Descrizione di specifiche reazioni avverse

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

Miglustat è stato studiato per indicazioni dove certi eventi riportati come reazioni avverse (ADR), come segni e sintomi neurologici e neuropsicologici, alterazioni cognitive e trombocitopenia, potrebbero anche essere dovuti alle patologie di base.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Non sono stati rilevati sintomi acuti di sovradosaggio. Durante i trial clinici, Miglustat è stato somministrato a pazienti HIV positivi a dosi che hanno raggiunto i 3000 mg/giorno per un periodo massimo di sei mesi. Tra gli eventi avversi osservati rientravano: granulocitopenia, vertigini e parestesia. In un gruppo simile di pazienti, a cui venivano somministrate dosi di 800 mg/giorno di farmaco o superiori, sono state riscontrate leucopenia e neutropenia.

### Trattamento

In caso di sovradosaggio si raccomanda un trattamento medico generale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri prodotti per l'apparato digerente e il metabolismo.  
Codice ATC: A16AX06

#### Malattia di Gaucher di tipo 1

La malattia di Gaucher è un disturbo metabolico ereditario provocato dall'incapacità di degradare il glucosilceramide risultante in un accumulo lisosomiale di questa sostanza ed in una patologia diffusa. Il miglustat è un inibitore della glucosilceramide sintetasi, l'enzima responsabile della prima fase della sintesi della maggior parte dei glicolipidi. *In vitro*, la glucosilceramide sintetasi è inibita dal miglustat con una IC<sub>50</sub> di 20-37 µM. Inoltre, l'azione inibitoria sulla glucosilceramidasi non lisosomiale è stata

dimostrata sperimentalmente *in vitro*. L'azione inibitoria sulla glucosilceramide sintetasi costituisce il razionale della terapia per la riduzione del substrato nella malattia di Gaucher.

Il principale trial relativo a miglustat è stato condotto su pazienti incapaci o non disposti a sottoporsi alla ERT. Tra i motivi che hanno portato a non eseguire la ERT rientravano l'onere delle infusioni endovenose e le difficoltà di accesso venoso. In questo studio non comparativo della durata di 12 mesi sono stati arruolati 28 pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 da lieve a moderata, 22 dei quali lo hanno portato a termine. Alla conclusione dei 12 mesi previsti, sono state riscontrate una riduzione media del volume del fegato pari al 12,1% e una riduzione media del volume della milza pari al 19,0%. Sono inoltre stati osservati un incremento medio della concentrazione di emoglobina pari a 0,26 g/dL nonché un incremento medio della conta piastrinica pari a  $8,29 \times 10^9/l$ . Diciotto pazienti hanno poi continuato ad assumere miglustat nell'ambito di un protocollo facoltativo di trattamento esteso. In 13 pazienti sono stati valutati i benefici clinici a distanza di 24 e 36 mesi. Dopo 3 anni di trattamento continuo con miglustat, le riduzioni medie del volume del fegato e della milza sono risultate rispettivamente pari al 17,5% e al 29,6%. Sono stati riscontrati un incremento medio del  $22,2 \times 10^9/L$  nella conta piastrinica e un incremento medio di 0,95 g/dL nella concentrazione dell'emoglobina.

In un secondo studio controllato in aperto 36 pazienti, che erano stati sottoposti per almeno 2 anni al trattamento con ERT, sono stati randomizzati in 3 gruppi di trattamento: un gruppo avrebbe continuato ad assumere imiglucerasi, un altro avrebbe assunto imiglucerasi in combinazione con miglustat e l'ultimo sarebbe passato a miglustat. Questo studio, controllato e randomizzato, è proseguito per un periodo di 6 mesi per continuare nell'estensione di 18 mesi durante i quali tutti i pazienti sono stati sottoposti a monoterapia con miglustat. Durante i primi 6 mesi nei pazienti che erano passati a miglustat il volume del fegato e della milza ed il livello di emoglobina sono rimasti invariati. In alcuni pazienti si sono presentate riduzioni della conta piastrinica e incrementi dell'attività della chitotriosidasi, che indicano che la monoterapia a base di miglustat potrebbe non mantenere lo stesso controllo dell'attività della malattia in tutti i pazienti. 29 pazienti hanno continuato nel periodo di estensione. Se si prendono come termine di paragone le valutazioni a 6 mesi, il controllo della malattia era rimasto invariato anche dopo 18 e 24 mesi di monoterapia con miglustat (rispettivamente 20 e 6 pazienti). Nessun paziente ha dimostrato un rapido peggioramento della Malattia di Gaucher tipo I a seguito del passaggio alla monoterapia con miglustat.

Nei 2 studi summenzionati è stata somministrata una dose giornaliera complessiva di miglustat pari a 300 mg, suddivisa in 3 somministrazioni. Su 18 pazienti è stato condotto un ulteriore studio in monoterapia, in cui è stata somministrata una dose giornaliera complessiva di 150 mg e i risultati indicano una ridotta efficacia rispetto ad una dose giornaliera complessiva di 300 mg.

In uno studio open-label, non comparativo, di 2 anni sono stati arruolati 42 pazienti con Malattia di Gaucher di tipo I che hanno ricevuto per almeno 3 anni l'ERT e che rispettavano pienamente il criterio di stabilità della malattia per almeno 2 anni. I suddetti pazienti erano passati alla monoterapia con miglustat 100 mg tre volte al giorno. Il volume del fegato (variabile primaria di efficacia) è rimasto invariato dal basale alla fine del trattamento. Sei pazienti hanno sospeso prematuramente il trattamento con miglustat a causa di un potenziale peggioramento della malattia, come definito dallo studio. Tredici pazienti hanno sospeso il trattamento per un evento avverso. Modeste riduzioni medie della concentrazione dell'emoglobina [-0,95 g/dL (95% CI: -1,38, -0,53)] e della conta piastrinica [-44,1  $\times 10^9/L$  (95% CI: -57,6, -30,7)] sono state osservate tra il basale e la fine dello studio. Ventuno pazienti hanno portato a termine i 24 mesi di trattamento con il miglustat. Di questi, 18 pazienti al basale erano entro gli obiettivi terapeutici prestabiliti per quanto riguardava il volume epatico e splenico, i livelli di emoglobina e la conta piastrinica, e sedici pazienti sono rimasti entro tutti questi parametri obiettivi terapeutici a 24 mesi.

Le manifestazioni ossee della Malattia di Gaucher tipo I sono state valutate in 3 studi clinici in aperto; tali studi sono stati condotti su pazienti trattati con miglustat 100 mg t.i.d. per periodi di tempo fino a due anni (n=72). In un'analisi su dati non controllati raggruppati, la densità minerale ossea Z-score a livello lombare spinale e a livello del collo femorale, è risultata aumentata di più di 0.1 unità rispetto all'inizio studio in 27 (57%) e 28 (65%) pazienti su cui erano state effettuate misurazioni longitudinali

della densità ossea. Durante il periodo di trattamento non ci sono stati eventi quali: crisi ossea, necrosi avascolare o frattura.

### Malattia di Niemann-Pick di tipo C

La malattia di Niemann-Pick di tipo C è un disordine neurodegenerativo molto raro, invariabilmente progressivo e fatale caratterizzato da un'alterata veicolazione intracellulare dei lipidi. Le manifestazioni neurologiche sono considerate secondarie all'accumulo anormale di glicosfingolipidi nelle cellule nervose e gliali.

I dati per supportare sicurezza ed efficacia di miglustat nella malattia di Niemann-Pick di tipo C provengono sia da uno studio clinico prospettico in aperto che da una raccolta di dati clinici retrospettiva. Lo studio clinico ha arruolato 29 pazienti in età adulta e giovanile, ad un periodo di controllo di 12 mesi è seguito un periodo di terapia prolungata fino a 5,6 anni con una durata media totale di 3,9 anni. In un sotto-studio non controllato sono stati arruolati 12 pazienti in età pediatrica per una durata del trattamento fino a 4,4 anni e come media complessiva 3,1 anni. Tra i 41 pazienti arruolati nello studio, 14 pazienti sono stati trattati con miglustat per più di 3 anni. La raccolta di dati clinici retrospettiva ha valutato una serie di casi di 66 pazienti trattati con miglustat per una durata media di 1,5 anni, tali pazienti erano fuori dallo studio clinico. Studio clinico e raccolta retrospettiva hanno compreso entrambi set di dati di pazienti in età pediatrica, adolescenti e adulti con un range di età da un anno a 43 anni. La dose usuale di miglustat nei pazienti adulti era di 200 mg 3 volte al giorno, e nei pazienti pediatrici è stata aggiustata secondo l'area della superficie corporea.

Complessivamente i dati mostrano che il trattamento con miglustat può ridurre la progressione dei sintomi neurologici clinicamente rilevanti in pazienti con la malattia di Niemann-Pick di tipo C. Il beneficio del trattamento con miglustat per le manifestazioni neurologiche in pazienti con malattia di Niemann-Pick di tipo C deve essere valutato su base regolare, per esempio ogni 6 mesi; la continuazione della terapia deve essere rivalutata dopo almeno 1 anno di trattamento con miglustat (vedere paragrafo 4.4.)

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I parametri farmacocinetici di miglustat sono stati esaminati su volontari sani, in un esiguo campione di pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1, nella malattia di Fabry in pazienti affetti da HIV e in adulti adolescenti e bambini con malattia di Niemann-Pick di tipo C o malattia di Gaucher di tipo 3.

La cinetica di miglustat appare lineare rispetto alla dose e non dipendente dal tempo.

Nei volontari sani miglustat viene assorbito velocemente. Le concentrazioni massime nel plasma si raggiungono dopo circa 2 ore dalla somministrazione. Non è stata determinata la biodisponibilità assoluta. La somministrazione concomitante di cibo riduce il tasso di assorbimento (riduzione di  $C_{max}$  del 36% e ritardo di  $t_{max}$  di 2 ore), ma non presenta alcun effetto statisticamente significativo sul grado di assorbimento di miglustat (riduzione dell'AUC del 14%).

Il volume apparente di distribuzione di miglustat è di 83 L. Miglustat non si lega alle proteine del plasma. Il miglustat è eliminato principalmente attraverso l'escrezione renale, con una raccolta nelle urine di farmaco immodificato pari al 70-80% della dose. La clearance orale apparente (CL/F) è di  $230 \pm 39$  ml/min., mentre l'emivita media è di 6-7 ore.

A seguito della somministrazione di una dose singola di 100 mg di  $^{14}C$ -miglustat a volontari sani l'83% della radioattività è stata raccolta nelle urine e il 12% nelle feci. Molti metaboliti sono stati identificati nelle urine e nelle feci. Il metabolita più abbondante nelle urine è stato il miglustat glucoronato in quantità pari al 5% della dose. La emivita terminale della radioattività nel plasma è stata di 150 ore e ciò ha suggerito la presenza di uno o più metaboliti con una emivita molto lunga. Il metabolita responsabile di ciò non è stato identificato ma potrebbe accumularsi e raggiungere concentrazioni superiori a quelle del miglustat allo steady state.

Se vengono presi come paragone i volontari sani, la farmacocinetica del miglustat è simile in pazienti adulti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 e in pazienti affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C.

### Popolazione pediatrica

Dati farmacocinetici sono stati ottenuti in pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 3 con età comprese tra i 3 e i 15 anni e in pazienti affetti dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C con età comprese tra i 5 e i 16 anni. Al dosaggio nei bambini di 200 mg tre volte al giorno modificato sulla base della superficie corporea sono conseguite una  $C_{max}$  e una AUC che erano approssimativamente due volte quelle ottenute dopo 100 mg tre volte al giorno somministrati ai pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1, ciò è consistente con la farmacocinetica lineare del miglustat. Allo steady state la concentrazione del miglustat nel fluido cerebrospinale di 6 pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 3 è stata del 31.4-67.2% di quella del plasma.

Le scarse informazioni disponibili sui pazienti affetti dalla malattia di Fabry e con funzione renale compromessa hanno evidenziato che la CL/F diminuisce al diminuire della funzionalità renale. Sebbene il numero di soggetti con compromissione renale lieve e moderata sia stato esiguo, i dati indicano una diminuzione approssimativa nella CL/F del 40% e del 60%, rispettivamente in soggetti con compromissione renale lieve e moderata (vedere paragrafo 4.2). I dati relativi ad una compromissione renale grave sono limitati a 2 pazienti con clearance della creatinina compresa tra 18-29 mL/min e non possono essere estrapolati al di sotto di questo range. Questi dati indicano una diminuzione nella CL/F di almeno il 70% nei pazienti affetti da grave compromissione renale.

Nell'intera gamma di dati disponibili, non sono state riscontrate relazioni o tendenze significative tra i parametri farmacocinetici di miglustat e le variabili demografiche (età, indice di massa corporea, sesso o razza).

Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi a pazienti con compromissione epatica o anziani (> 70 anni).

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

I principali effetti riscontrati in tutte le specie sono stati perdita ponderale e diarrea e, a dosaggi più elevati, danni alla mucosa gastrointestinale (erosioni e ulcerazione). Inoltre, negli animali, a dosaggi che comportano livelli di esposizione simili o lievemente superiori al livello di esposizione clinica sono stati riscontrati i seguenti effetti: cambiamenti a livello degli organi linfoidi in tutte le specie testate, variazioni delle transaminasi, vacuolizzazione della tiroide e del pancreas, cataratte, nefropatia e alterazioni miocardiche nei ratti. Questi risultati sono stati ritenuti conseguenti alla debilitazione.

La somministrazione, orale e forzata, di miglustat a ratti Sprague-Dawley, sia di sesso maschile che femminile, per 2 anni a dosaggi di 30, 60 e 180 mg/kg/giorno, è risultata in un aumento dell'incidenza dell'iperplasia delle cellule interstiziali testicolari (cellule di Leydig) e di adenomi nei ratti maschi a tutti i livelli di dosaggio. L'esposizione sistemica alla dose più bassa è stata inferiore o paragonabile all'esposizione sistemica dell'uomo in trattamento alle dosi raccomandate (in base alla  $AUC_{0-\infty}$ ). Non è stato stabilito un Livello di Non Osservazione dell'Effetto (NOEL) e l'effetto non è stato dose dipendente. Non c'è stato aumento, correlato al farmaco, nella incidenza di tumori nei ratti maschi e femmine in altri organi. Studi approfonditi hanno rivelato un meccanismo specifico del ratto che è considerato di bassa rilevanza per gli umani.

La somministrazione, orale e forzata, del miglustat a topi CD1 sia di sesso maschile che femminile per 2 anni a livelli di dose di 210, 420 e 840/500 mg/kg/giorno (riduzione della dose dopo sei mesi), ha avuto come conseguenza un aumento nell'incidenza di fenomeni infiammatori e lesioni iperplastiche dell'intestino crasso di animali di entrambi i sessi. In base alla somministrazione calcolata in mg/kg/giorno corretta per le differenze nell'escrezione fecale, le dosi corrispondevano a 8, 16 e 33/19 volte la più alta dose raccomandata per l'uso umano (200 mg tre volte al giorno). Carcinomi dell'intestino crasso si sono verificati occasionalmente a tutti i dosaggi, l'aumento è stato statisticamente significativo nel gruppo trattato ad alte dosi. L'importanza di questi reperti per l'uomo

non può essere esclusa. Non c'è stato alcun aumento correlato al farmaco nell'incidenza di tumori in altri organi.

Il miglustat non ha dimostrato alcun potenziale di effetti mutagenici o clastogenici nella batteria standard dei test di genotossicità.

Studi di tossicità ripetuta sui ratti hanno messo in evidenza degenerazione e atrofia dei tubuli seminiferi. Altri studi hanno rilevato alterazioni dei parametri spermatici (concentrazione di spermatozoi, motilità e morfologia) coerenti con una riduzione osservata della fertilità. Questi effetti si sono verificati a livelli di dose aggiustati per area di superficie corporea analoghi a quelli dei pazienti, ma sono risultati reversibili. Nei ratti e nei conigli il miglustat ha ridotto la sopravvivenza embrionofetale. Vi sono stati casi di parto prolungato, sono aumentate le perdite post-impianto e nei conigli si è riscontrata una maggiore incidenza delle anomalie vascolari. Questi effetti possono essere in parte correlati a tossicità materna.

Nel corso di uno studio di un anno, nei ratti di sesso femminile sono state osservate alterazioni dell'allattamento. Il meccanismo di questo effetto è sconosciuto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Stearato di magnesio

#### Rivestimento della capsula

Gelatina

Biossido di titanio (E171)

#### Inchiostro di stampa

Ossido di ferro nero (E172)

Idrossido di potassio

Lacca

Glicole propilenico (E1520)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

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

Questo medicinale non richiede speciali condizioni di conservazione.

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

Blister in PCTFE/PVC/alluminio contenente 12 (divisibile per dose unitaria) o 21 capsule (non perforato).

Confezione da 84 capsule in blister non perforati in una scatola di cartone.

Confezione da 84x1 capsule in blister divisibili per dose unitaria in una scatola di cartone.

Confezione da 84 capsule in blister non perforati in un confezionamento secondario a portafoglio di cartone saldato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Dipharma Arzneimittel GmbH  
Offheimer Weg 33  
65549 Limburg a. d. Lahn  
Germania

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

EU/1/18/1346/001  
EU/1/18/1346/002  
EU/1/18/1346/003

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

Data della prima autorizzazione: 18 Febbraio 2019

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate su questo prodotto medicinale sono disponibili nel sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

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

Doppel Farmaceutici S.r.l.  
Via Volturmo 48  
Quinto dè Stampi  
Rozzano (MI)  
20089  
Italia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CARTONE ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Miglustat Dipharma 100 mg capsule rigide

miglustat

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ciascuna capsula contiene 100 mg di miglustat

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsule rigide

84 capsule

84x1 capsule

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Dipharma Arzneimittel GmbH  
Offheimer Weg 33  
65549 Limburg a. d. Lahn  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1346/001  
EU/1/18/1346/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Miglustat Dipharma

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Miglustat Dipharma 100 mg capsule rigide

miglustat

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Dipharma Arzneimittel GmbH

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CARTONE ESTERNO (blister in confezionamento a portafoglio)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Miglustat Dipharma 100 mg capsule rigide

miglustat

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ciascuna capsula contiene 100 mg di miglustat

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsule rigide

84 capsule

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Dipharma Arzneimittel GmbH  
Offheimer Weg 33  
65549 Limburg a. d. Lahn  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1346/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Miglustat Dipharma

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTO A PORTAFOGLIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Miglustat Dipharma 100 mg capsule rigide

miglustat

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Dipharma Arzneimittel GmbH

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER SALDATO IN CONFEZIONAMENTO A PORTAFOGLIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Miglustat Dipharma 100 mg capsule rigide

miglustat

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Miglustat Dipharma 100 mg capsule rigide miglustat

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Miglustat Dipharma e a cosa serve.
2. Cosa deve sapere prima di prendere Miglustat Dipharma.
3. Come prendere Miglustat Dipharma.
4. Possibili effetti indesiderati.
5. Come conservare Miglustat Dipharma.
6. Contenuto della confezione e altre informazioni.

#### 1. Cos'è Miglustat Dipharma e a cosa serve

Miglustat Dipharma contiene il principio attivo miglustat che appartiene a un gruppo di medicinali che influenzano il metabolismo. È utilizzato per trattare due malattie:

- **Miglustat Dipharma è utilizzato per trattare la malattia di Gaucher di tipo 1 da lieve a moderata negli adulti.**

La malattia di Gaucher di tipo 1 è caratterizzata dall'accumulo in alcune cellule del sistema immunitario di una sostanza denominata glucosilceramide che non viene eliminata dal suo corpo. Questo accumulo può dare luogo ad un ingrossamento del fegato e della milza, ad alterazioni delle cellule del sangue e a malattie ossee.

Il trattamento abitualmente previsto per la malattia di Gaucher di tipo 1 è costituito dalla terapia di sostituzione enzimatica. Miglustat Dipharma viene utilizzato solamente se un paziente viene ritenuto inidoneo al trattamento con la terapia di sostituzione enzimatica.

- **Miglustat Dipharma è anche utilizzato per trattare i sintomi neurologici progressivi nella malattia di Niemann-Pick di tipo C negli adulti e nei bambini**

Se è affetto dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C, grassi (come ad esempio i glicosfingolipidi) aumentano all'interno delle cellule del cervello. Questo può provocare disturbi di funzioni neurologiche come: rallentamento dei movimenti oculari, equilibrio, deglutizione, memoria e convulsioni.

Miglustat Dipharma funziona inibendo un enzima chiamato glucosilceramide-sintetasi che è responsabile della prima fase della sintesi della maggior parte dei glicosfingolipidi.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Miglustat Dipharma

**Non prenda Miglustat Dipharma:**

- se è allergico al miglustat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Miglustat Dipharma:

- se è affetto da patologie renali;
- se è affetto da patologie del fegato

Prima e durante il trattamento con Miglustat Dipharma il medico eseguirà i seguenti controlli:

- esame destinato a verificare le condizioni dei nervi nei suoi arti superiori e inferiori;
- misurazione dei livelli di vitamina B<sub>12</sub>.
- controllo dell'accrescimento nel caso sia un paziente in età pediatrica o adolescente affetto dalla malattia di Niemann-Pick di tipo C
- controllo del numero delle piastrine ematiche

Il motivo per cui vengono eseguiti questi test è che, durante l'assunzione di Miglustat Dipharma, alcuni pazienti hanno accusato formicolio o torpore alle mani e ai piedi, o un calo del peso corporeo. I test aiuteranno il medico a stabilire se tali effetti sono dovuti alla sua malattia o ad altre condizioni esistenti o ad effetti indesiderati di Miglustat Dipharma (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4).

Se lei ha diarrea il medico può: decidere di modificare la dieta per ridurre il lattosio e il consumo di carboidrati come il saccarosio (zucchero di canna); decidere di non farle prendere Miglustat Dipharma insieme al cibo; decidere di ridurre temporaneamente la dose di Miglustat Dipharma. In qualche caso il medico può prescrivere medicinali antidiarroici come la loperamide. Nel caso in cui la diarrea non risponda ai provvedimenti sopracitati o se ha qualche altro disturbo addominale consulti il medico. In questo caso, il medico può decidere di effettuare ulteriori accertamenti.

I pazienti di sesso maschile dovranno adottare metodi contraccettivi affidabili durante il trattamento con Miglustat Dipharma e per i 3 mesi successivi alla sua conclusione.

### **Bambini e adolescenti**

Non somministrare questo medicinale a bambini ed adolescenti (età inferiore a 18 anni) con malattia di Gaucher di tipo 1 poiché non è noto se il medicinale agisca in questa malattia.

### **Altri medicinali e Miglustat Dipharma**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se sta assumendo altri medicinali contenenti imiglucerasi, che a volte sono utilizzati contemporaneamente a Miglustat Dipharma. Essi possono ridurre l'esposizione del suo organismo a Miglustat Dipharma.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza non deve prendere Miglustat Dipharma. Il medico sarà in grado di fornirle ulteriori informazioni. Durante l'assunzione di Miglustat Dipharma dovrà fare uso di un metodo contraccettivo efficace. Non allatti con latte materno mentre sta prendendo Miglustat Dipharma.

I pazienti maschi devono continuare ad utilizzare metodi contraccettivi affidabili durante l'assunzione di Miglustat Dipharma, e per 3 mesi dopo la conclusione del trattamento.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di assumere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Miglust Dipharma può provocare capogiri. In caso di capogiri, non guidare veicoli o utilizzare attrezzi

o macchinari.

### 3. Come prendere Miglustat Dipharma

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- **Per la malattia di Gaucher di tipo 1:** Per gli adulti, la dose abituale è di una capsula (100 mg) tre volte al giorno (mattina, pomeriggio e sera), pari ad un massimo di tre capsule al giorno (300 mg).
- **Per la malattia di Niemann-Pick di tipo C:** Per gli adulti e gli adolescenti (di età superiore a 12 anni) la dose abituale è di 2 capsule (200 mg) 3 volte al giorno (mattina, pomeriggio e sera). Questo significa un massimo giornaliero di sei capsule (600 mg).

Per i bambini **di età inferiore a 12 anni**, il medico modificherà in modo adeguato la dose di farmaco da utilizzare per la malattia di Niemann-Pick di tipo C.

Se ha problemi renali potrebbe ricevere all'inizio del trattamento una dose più bassa. Il medico potrebbe decidere di ridurre la dose; per esempio: una capsula (100 mg) una o due volte al giorno nel caso soffra di diarrea prendendo Miglustat Dipharma (vedere paragrafo 4). Il medico deciderà e comunicherà quanto il trattamento dovrà durare.

Miglustat Dipharma può essere assunto a digiuno o a stomaco pieno. La capsula deve essere ingoiata intera con un bicchiere d'acqua.

#### **Se prende più Miglustat Dipharma di quanto deve**

Se prende più capsule di quanto deve consulti il medico immediatamente. Miglustat è stato utilizzato in studi clinici a dosi fino a 3000 mg: questo ha causato diminuzioni della quantità di globuli bianchi e altri effetti indesiderati analoghi a quelli descritti nel paragrafo 4.

#### **Se dimentica di prendere Miglustat Dipharma**

Prenda la capsula successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se interrompe il trattamento con Miglustat Dipharma**

Non smetta di prendere Miglustat Dipharma senza aver parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o farmacista.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale, può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### Effetti indesiderati gravi

**Alcuni pazienti hanno avuto formicolio o intorpidimento alle mani e ai piedi (osservati comunemente).** Questi potrebbero essere segni di neuropatia periferica, dovuti ad effetti indesiderati di Miglustat Dipharma oppure potrebbero essere dovuti alle condizioni esistenti. Per valutarli, il medico effettuerà alcuni test prima e durante il trattamento con Miglustat Dipharma (vedere paragrafo 2).

**Se lei avverte qualcuno di questi effetti, per favore richieda un parere medico al suo dottore il più presto possibile.**

**Se lei avverte un leggero tremore**, usualmente **tremito alle mani**, **richieda un parere medico al suo dottore** il più presto possibile. Il tremore spesso scompare senza dovere interrompere il trattamento. Talvolta il medico dovrà ridurre la dose o interrompere il trattamento con Miglustat Dipharma per fare scomparire il tremore.

**Effetti indesiderati molto comuni** - possono colpire più di 1 persona su 10

Tra i più comuni effetti indesiderati rientrano: diarrea, flatulenza (eccesso di gas intestinale), dolori addominali (stomaco), perdita di peso e riduzione dell'appetito.

**Se lei perde peso** quando inizia il trattamento con Miglustat Dipharma non si preoccupi. La perdita di peso abitualmente si arresta con il procedere del trattamento.

**Effetti indesiderati comuni** – possono colpire fino a 1 persona su 10

Gli effetti indesiderati comuni del trattamento includono mal di testa, capogiri, parestesia (formicolio o intorpidimento), coordinazione anormale, ipoestesia (riduzione della sensibilità nel toccare), dispepsia (bruciore di stomaco), nausea (malessere), stitichezza e vomito, gonfiore o disagio addominale (gastrico), trombocitopenia (riduzione dei livelli di piastrine nel sangue). I sintomi neurologici e la trombocitopenia possono essere dovuti alla malattia di base.

Altri possibili effetti indesiderati sono: debolezza o spasmi muscolari, affaticamento, brividi e malessere, depressione, difficoltà nel sonno, mancanza di memoria e diminuzione della libido.

La maggior parte dei pazienti lamenta uno o più di questi effetti indesiderati solitamente all'inizio del trattamento o ad intervalli durante il trattamento. Questi casi sono per lo più lievi e scompaiono molto rapidamente. Se qualcuno di questi effetti indesiderati causa qualche fastidio consulti il medico. Le potrà ridurre la dose di Miglustat Dipharma o consigliare altre medicine in grado di contrastare gli effetti indesiderati.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Miglustat Dipharma**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo la scritta "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non necessita di condizioni di conservazione particolari.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Miglustat Dipharma**

- Il principio attivo è il miglustat 100 mg.
- Gli altri componenti sono magnesio stearato, gelatina, biossido di titanio (E171), inchiostro per la scritta stampata (composto da ossido di ferro nero (E172), glicole propilenico (E1520), idrossido di potassio, lacca)

**Descrizione dell'aspetto di Miglustat Dipharma e contenuto della confezione**

Miglustat Dipharma è una capsula da 100 mg bianca opaca con "DPH02" stampato in nero sul tappo e "100" stampato in nero sul corpo.

Le capsule sono presentate in blister di PCTFE/PVC/alluminio, in confezione da 84 capsule in blister non perforati in scatola di cartone o in confezionamento a portafoglio e 84x1 capsule in blister divisibili per dose unitaria in scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Dipharma Arzneimittel GmbH  
Offheimer Weg 33  
65549 Limburg a. d. Lahn  
Germania

**Produttore**

Doppel Farmaceutici S.r.l.  
Via Voltorno 48  
20089 Quinto dè Stampi – Rozzano (MI)  
Italia

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti di informazione**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.