

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Miglustato Dipharma 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 opacas brancas (tamanho 4, 14.3 ± 0.3 mm) tendo "DPH02" impresso a preto na cabeça e "100" impresso a preto no corpo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Miglustato Dipharma é indicado para tratamento oral de doentes adultos com doença de Gaucher tipo 1, ligeira a moderada.

Miglustato Dipharma só pode ser utilizado no tratamento de doentes nos quais a terapêutica enzimática de substituição é inadequada (ver secções 4.4 e 5.1).

Miglustato Dipharma 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 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 para o doente deve ser avaliado numa base regular (ver secção 4.4).

Existe experiência limitada com a utilização de miglustato 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 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 não foi avaliado em doentes com compromisso hepático.

Modo de administração

Via oral.

Miglustato Dipharma 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 de tratamento e, em muitos casos, desapareceu no espaço de 1 a 3 meses de tratamento continuado. A redução da dose pode melhorar o tremor, regra geral no espaço de dias, mas pode, por vezes, ser necessária a descontinuação do tratamento.

Perturbações 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 sacarose, lactose 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.

Foram notificados casos após a comercialização de doença de Crohn em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C tratados com miglustato. As perturbações gastrointestinais são acontecimentos adversos frequentes do miglustato. Por conseguinte, em doentes com diarreia crónica e/ou dor abdominal que não respondem a intervenções ou em caso de agravamento clínico, deve ser considerada a possibilidade de doença de Crohn.

Efeitos na espermatogénese

Devem ser utilizados métodos contraceptivos eficazes pelos doentes do sexo masculino durante o tratamento com miglustato e durante 3 meses após descontinuação. Miglustato Dipharma deve ser descontinuado e os métodos contraceptivos eficazes mantidos nos 3 meses seguintes antes de tentar conceber (ver secções 4.6 e 5.3). Estudos realizados em ratos revelaram que o miglustato afeta negativamente a espermatogénese e os parâmetros espermáticos, e reduz a fertilidade (ver secções 4.6 e 5.3).

Populações especiais

Devido à experiência limitada, miglustato 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 em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

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

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% tiveram contagens plaquetárias abaixo do limite mínimo normal na linha de base. É recomendada a monitorização da contagem de plaquetas nestes doentes.

Crescimento reduzido na 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; 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 materna e embrio-fetal, incluindo sobrevivência embrio-fetal diminuída (ver secção 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 Dipharma 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).

Contraceção em homens e mulheres

Devem ser usados métodos contraceptivos em mulheres com potencial para engravidar. Devem ser mantidos métodos contraceptivos eficazes enquanto os doentes do sexo masculino estiverem a tomar Miglustato Dipharma e durante 3 meses após a descontinuação (ver secções 4.4 e 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Miglustato Dipharma 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: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$, raros: $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$, muito raros: $< 1/10\,000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>	
Frequentes	Trombocitopenia
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>	
Muito frequentes	Perda de peso, diminuição do apetite
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>	
Frequentes	Depressão, insónia, libido diminuída
<u>Doenças do sistema nervoso</u>	
Muito frequentes	Tremor
Frequentes	Neuropatia periférica, ataxia, amnésia, parestesia, hipoestesia, cefaleias, tonturas
<u>Doenças gastrointestinais</u>	
Muito frequentes	Diarreia, flatulência, dor abdominal
Frequentes	Náuseas, vómitos, desconforto/distensão abdominal, obstipação, dispepsia

<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>	
Frequentes	Espasmos musculares, fraqueza muscular
<u>Perturbações gerais e reações no local de administração</u>	
Frequentes	Fatigue, asthenia, chills and malaise
<u>Exames complementares de diagnóstico</u>	
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 3000 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 monoterapia 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 monoterapia 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 glicoesfingolípídeos 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 para as manifestações neurológicas em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C deve ser avaliado numa base regular, por ex. a cada 6 meses; a continuação da terapêutica deve ser reavaliada após, pelo menos, 1 ano de tratamento com miglustato (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 de 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 semivida média é de 6–7 horas.

Após a administração de uma dose única de 100 mg ^{14}C -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 dose-linear 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 diminui 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, índice de massa corporal, 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 de dose repetida, realizados com ratos, revelaram degenerescência e atrofia dos túbulos seminíferos. Outros estudos revelaram alterações nos parâmetros espermáticos

(concentração espermática, motilidade e morfologia), consistentes com uma redução da fertilidade observada. Estes efeitos ocorreram em doses de exposição ajustadas à área de superfície corporal semelhantes aos observados em doentes, mas demonstraram ser reversíveis. Miglustato diminuiu a sobrevivência embrio-fetal em ratos e coelhos. Foi comunicada a ocorrência de parto prolongado, as perdas pós-implantações estiveram aumentadas e verificou-se uma incidência aumentada das anomalias vasculares em coelhos. Estes efeitos podem estar 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

Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão

Óxido de ferro preto (E172)

Hidróxido de potássio

Goma-laca

Propilenoglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PCTFE/PVC e Alumínio contendo 12 (destacáveis para dose unitária) ou 21 cápsulas (não destacáveis).

Embalagem de 84 cápsulas em blisters não destacáveis, numa cartongem.

Embalagem de 84x1 cápsulas em blisters destacáveis para dose unitária, numa cartongem.

Embalagem de 84 cápsulas em blisters não destacáveis, em carteira de cartão selada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

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

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

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

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

Data da primeira autorização: 18 de fevereiro de 2019
Data da última renovação:

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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Doppel Farmaceutici S.r.l.
Via Volturno 48
Quinto de Stampi
Rozzano (MI)
20089
Itália

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação RPS 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).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Miglustato Dipharma 100 mg, cápsulas

miglustato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de miglustato

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

84 cápsulas

84x1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Miglustato Dipharma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Miglustato Dipharma 100 mg, cápsulas

miglustato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (blister em carteira de cartão)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Miglustato Dipharma 100 mg, cápsulas

miglustato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de miglustato

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

84 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/18/1346/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Miglustato Dipharma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS CARTEIRA DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Miglustato Dipharma 100 mg cápsulas

miglustato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dipharma Arzneimittel GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER EM CARTEIRA DE CARTÃO SELADA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Miglustat Dipharma 100 mg cápsulas

miglustat

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Miglustato Dipharma 100 mg cápsulas miglustato

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Miglustato Dipharma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Miglustato Dipharma
3. Como tomar Miglustato Dipharma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Miglustato Dipharma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Miglustato Dipharma e para que é utilizado

Miglustato Dipharma contém a substância ativa miglustato que pertence a um grupo de medicamentos que alteram o metabolismo. É usado para tratar duas doenças:

- **Miglustato Dipharma é usado para tratar a doença de Gaucher tipo 1 ligeira a moderada em adultos.**

Na doença de Gaucher tipo 1, uma substância chamada glicosilceramida não é removida do seu organismo. Começa a acumular-se em determinadas células do sistema imunológico do organismo. Isto pode resultar numa dilatação do fígado e baço, alterações no sangue e doença óssea.

O tratamento habitual da doença de Gaucher tipo 1 consiste na terapêutica enzimática de substituição. Miglustato Dipharma só é utilizado quando um doente é considerado inadequado para o tratamento com a terapêutica enzimática de substituição.

- **Miglustato Dipharma também é usado para tratar sintomas neurológicos progressivos na doença de Niemann-Pick tipo C em adultos e em crianças.**

Se tem doença de Niemann-Pick tipo C, as gorduras tais como os glicoesfingolípidos acumulam-se nas células do seu cérebro. Isto pode resultar em distúrbios nas funções neurológicas tais como movimentos lentos dos olhos, equilíbrio, deglutição (engolir), memória e em convulsões.

Miglustato Dipharma funciona por inibição da enzima chamada “glicosilceramida sintetase” que é responsável pela primeira etapa na síntese da maioria dos glicoesfingolípidos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Miglustato Dipharma

Não tome Miglustato Dipharma

- se tem alergia ao miglustato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Miglustato Dipharma

- se sofrer de doença renal
- se sofrer de doença hepática

O seu médico realizará os seguintes testes antes e durante o tratamento com Miglustato Dipharma:

- um exame para verificar os nervos nos braços e pernas
- medição dos níveis de vitamina B₁₂.
- monitorização do crescimento se for uma criança ou adolescente com doença de Niemann-Pick tipo C
- monitorização da contagem de plaquetas sanguíneas

O motivo para estes testes prende-se com o facto de alguns doentes se queixarem de formigueiro ou entorpecimento nas mãos e pés, ou uma diminuição no peso corporal ao tomar Miglustato Dipharma. Os testes ajudarão o médico a decidir se estes efeitos são devidos à sua doença ou a outras doenças já existentes ou aos efeitos indesejáveis de Miglustato Dipharma (ver secção 4 para obtenção de pormenores adicionais).

Se tiver diarreia, o seu médico poderá pedir-lhe para alterar a sua dieta para reduzir a sua ingestão de lactose e hidratos de carbono tal como a sacarose (açúcar de cana), ou para não tomar Miglustato Dipharma juntamente com os alimentos ou para reduzir temporariamente a sua dose. Em alguns casos, o médico pode receitar medicamentos antidiarreicos como a loperamida. Foram notificados casos de doença de Crohn (uma doença inflamatória que afeta os intestino) em doentes com doença de Niemann-Pick tipo C tratados com miglustato. Se a sua diarreia não responder a estas medidas, ou se tiver qualquer outra queixa abdominal, consulte o seu médico. Neste caso, o seu médico pode decidir realizar exames adicionais para determinar se existe outra causa para os seus sintomas.

Os doentes do sexo masculino devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o seu tratamento com Miglustato Dipharma, e nos 3 meses que se seguirem à finalização do tratamento.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes (com menos de 18 anos) com doença de Gaucher tipo 1 porque não se sabe se funciona nesta doença.

Outros medicamentos e Miglustato Dipharma

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos que contenham imiglucerase, que são por vezes utilizados ao mesmo tempo que o Miglustato Dipharma. Estes podem diminuir a quantidade de Miglustato Dipharma no seu organismo.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não deve tomar Miglustato Dipharma se estiver grávida ou se planeia engravidar. O seu médico pode fornecer-lhe mais informações. Tem de usar medidas contraceptivas eficazes enquanto estiver a tomar Miglustato Dipharma. Não amamente enquanto estiver a tomar Miglustato Dipharma.

Os doentes do sexo masculino devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o seu tratamento com Miglustato Dipharma, e nos 3 meses que se seguirem à finalização do tratamento.

Se está grávida, a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Miglustato Dipharma pode fazê-lo sentir tonturas. Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas no caso de sentir tonturas.

3. Como tomar Miglustato Dipharma

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- **Para doença de Gaucher tipo 1:** Para adultos, a dose habitual é de uma cápsula (100 mg), três vezes por dia (manhã, tarde, noite). Isto significa um máximo diário de três cápsulas (300 mg).
- **Para doença de Niemann-Pick tipo C:** Para adultos e adolescentes (com mais de 12 anos), a dose habitual é duas cápsulas (200 mg) três vezes por dia (manhã, tarde e noite). Isto significa um máximo diário de seis cápsulas (600 mg).

Para crianças com **menos de 12 anos de idade**, o seu médico irá ajustar a dose para a doença de Niemann-Pick tipo C.

Se tiver um problema com os seus rins, poderá receber uma dose inicial inferior. O seu médico pode reduzir a sua dose, por ex. para uma cápsula (100 mg) uma ou duas vezes por dia, se sofrer de diarreia enquanto estiver a tomar Miglustato Dipharma (ver secção 4). O seu médico dir-lhe-á quanto tempo durará o seu tratamento.

Miglustato Dipharma pode ser tomado com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água.

Se tomar mais Miglustato Dipharma do que deveria

Se tomar mais cápsulas do que o que foi indicado, consulte de imediato o seu médico. O miglustato tem sido utilizado em ensaios clínicos em doses até 3000 mg: isto causou diminuições de glóbulos brancos e outros efeitos secundários semelhantes aos descritos na secção 4.

Caso se tenha esquecido de tomar Miglustato Dipharma

Tome a cápsula seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Miglustato Dipharma

Não interrompa o tratamento com Miglustato Dipharma sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis mais graves:

Alguns doentes têm tido formigueiro ou entorpecimento nas mãos e pés (visto frequentemente).

Estes podem ser sinais de neuropatia periférica, devido aos efeitos indesejáveis de Miglustato Dipharma ou podem ser causados por doenças já existentes. O seu médico irá proceder à realização de alguns testes antes e durante o tratamento com Miglustato Dipharma para avaliar estas reações (ver secção 2).

Se tiver algum destes efeitos, procure aconselhamento do seu médico o mais rapidamente possível.

Se tiver um ligeiro tremor, habitualmente **mãos a tremer**, procure aconselhamento do seu médico o mais rapidamente possível. Regra geral, o tremor desaparece sem ser necessário interromper o tratamento. Por vezes, o seu médico necessitará de reduzir a dose ou suspender o tratamento com Miglustato Dipharma para parar o tremor.

Muito frequentes - podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas
Os efeitos indesejáveis mais comuns são diarreia, flatulência (gases), dor abdominal (estômago), perda de peso e apetite diminuído.

Se perder algum peso quando iniciar o tratamento com Miglustato Dipharma não se preocupe. As pessoas habitualmente param de perder peso com a continuação do tratamento.

Frequentes - podem afetar até 1 em cada 10 pessoas
Os efeitos indesejáveis frequentes do tratamento incluem cefaleias, tonturas, parestesia (formigueliro ou entorpecimento), coordenação alterada, hipoestesia (sensação diminuída ao tato), dispepsia (azia), náuseas (má disposição), obstipação e vômitos, inchaço ou desconforto do abdómen (estômago) e trombocitopenia (níveis reduzidos de plaquetas no sangue). Os sintomas neurológicos e a trombocitopenia podem ser devidos à doença de base.

Outros efeitos indesejáveis possíveis são espasmos ou fraqueza musculares, fadiga, calafrios e mal-estar, depressão, dificuldade em dormir, esquecimento e diminuição da libido.

A maior parte dos doentes apresentam um ou mais destes efeitos indesejáveis, geralmente no início do tratamento ou em intervalos no decorrer do tratamento. A maior parte dos casos são ligeiros e desaparecem de um modo bastante rápido. Se algum destes efeitos indesejáveis causar problemas, consulte o seu médico, que poderá reduzir a dose de Miglustato Dipharma ou recomendar outros medicamentos para ajudar a controlar os efeitos indesejáveis.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Miglustato Dipharma

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não tome este medicamento após o prazo de validade impresso na bolha em embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Miglustato Dipharma

- A substância ativa é o miglustato. Cada cápsula contém 100 mg de miglustato.

- Os outros componentes são estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio (E171), tinta de impressão (constituída por óxido de ferro preto (E172), hidróxido de potássio, propilenoglicol (E1520), goma laca).

Qual o aspecto de Miglustato Dipharma e conteúdo da embalagem

Miglustato Dipharma é uma cápsula branca opaca de 100 mg com “DPH02” impresso em preto na cabeça e “100” impresso em preto no corpo. As cápsulas são apresentadas em blisters PCTFE/PVC e Alumínio, em embalagens de 84 cápsulas em blisters não destacáveis, numa cartonagem ou numa carteira de cartão, e 84x1 cápsulas em blisters destacáveis para dose unitária, numa cartonagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Doppel Farmaceutici S.r.l.
Via Volturno 48
20089 Quinto dè Stampi - Rozzano (MI)
Itália

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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