

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Miglustat Dipharma 100 mg cápsulas duras EFG

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene 100 mg miglustat.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura.

Cápsulas blancas opacas (tamaño 4,  $14.3 \pm 0.3$  mm) grabadas en negro con “DPH02” en la tapa y “100” en el cuerpo.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

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

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

#### Posología

##### *Posología en enfermedad de Gaucher tipo 1*

###### *Adultos*

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

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

###### *Población pediátrica*

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

##### *Posología en enfermedad de Niemann-Pick tipo C*

###### *Adultos*

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

#### *Población pediátrica*

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

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

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

La reducción temporal de la dosis puede ser necesaria en algunos pacientes debido a la diarrea. El beneficio para el paciente del tratamiento con miglustat debe ser evaluado regularmente (ver sección 4.4).

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

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Insuficiencia renal*

Los datos farmacocinéticos indican un aumento de la exposición sistémica al miglustat en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 50-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se debe iniciar la administración de Miglustat Dipharma con una dosis de 100 mg dos veces al día, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, y a una dosis de 200 mg dos veces al día (ajustado según el área de superficie corporal en pacientes menores de 12 años) en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se debe iniciar la administración de Miglustat Dipharma con una dosis de una única cápsula de 100 mg al día, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y una dosis de 100 mg dos veces al día (ajustado según el área de superficie corporal en pacientes menores de 12 años) en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C. No se recomienda el uso de Miglustat Dipharma en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.4 y 5.2).

##### *Insuficiencia hepática*

No se ha evaluado miglustat en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Forma de administración

Vía oral.

Miglustat Dipharma se puede tomar con o sin alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Temblores

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

### Trastornos gastrointestinales

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

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

### Efectos sobre la espermatogénesis

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

### Poblaciones especiales

Teniendo en cuenta la experiencia limitada existente, miglustat deberá emplearse con cautela en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Existe una estrecha relación entre la función renal y el aclaramiento de miglustat, y existe un importante aumento en la exposición al miglustat en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2). Actualmente no se cuenta con experiencia clínica suficiente en estos pacientes para efectuar recomendaciones de posología. No se recomienda el uso de Miglustat Dipharm en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ).

### Enfermedad de Gaucher tipo 1

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

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

Se recomienda un control regular de los niveles de vitamina B<sub>12</sub> debido a la alta prevalencia de déficit de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con miglustat en presencia y ausencia de patologías concomitantes, como pueden ser el déficit en vitamina B<sub>12</sub> y la gammapatía monoclonal. La neuropatía periférica parece ser más común en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I en comparación con la población general. Todos los pacientes deberán someterse a una evaluación neurológica basal y periódica.

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

#### Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

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

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

#### Reducción del crecimiento en la población pediátrica

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de miglustat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad materna y embrionaria-fetal, incluyendo disminución de la supervivencia embrionaria-fetal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Miglustat atraviesa la placenta por lo que no se debe utilizar durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si miglustat se excreta en la leche materna. No debe utilizarse Miglustat Dipharma durante la lactancia.

## Fertilidad

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

## Anticoncepción en hombres y mujeres

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

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

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

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación se incluyen las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas que ocurrieron en >1% de los pacientes y se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ , frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , poco frecuentes:  $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ , raras:  $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ , muy raras:  $< 1/10\,000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	
Frecuentes	Trombocitopenia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	
Muy frecuentes	Pérdida de peso, disminución del apetito
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	
Frecuentes	Depresión, insomnio, disminución de la libido
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
Muy frecuentes	Temblores
Frecuentes	Neuropatía periférica, ataxia, amnesia, parestesia, hipoestesia, cefalea, mareo
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
Muy frecuentes	Diarrea, flatulencia, dolor abdominal
Frecuentes	Náuseas, vómitos, distensión/molestia abdominal, estreñimiento, dispepsia

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes                                      Espasmos musculares, debilidad muscular

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes                                      Fatiga, astenia, escalofríos y malestar general

#### Exploraciones complementarias

Frecuentes                                      Estudios de conducción nerviosa anormales

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas

No se han notificado síntomas agudos de sobredosis. En ensayos clínicos en pacientes VIH positivos miglustat se ha administrado a dosis de hasta 3 000 mg/día durante periodos de hasta seis meses. Entre los efectos adversos observados se encuentran granulocitopenia, mareos y parestesia. También se ha observado leucopenia y neutropenia en un grupo similar de pacientes que recibían dosis iguales o superiores a 800 mg/día.

#### Tratamiento

En caso de sobredosis se recomiendan atención médica general.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Enfermedad de Gaucher tipo 1

La enfermedad de Gaucher es un trastorno hereditario del metabolismo debido a un fallo en la degradación de la glucosilceramida, lo que provoca su acumulación en los lisosomas y produce una patología generalizada. Miglustat inhibe la glucosilceramida sintasa, la enzima responsable de la primera fase de la síntesis de la mayoría de los glucolípidos. La glucosilceramida sintasa *in vitro* es inhibida por miglustat con una IC<sub>50</sub> de 20-37 µM. Además, se ha demostrado experimentalmente *in vitro* la acción inhibidora de una glucosilceramida no lisosomal. La acción inhibidora de la glucosilceramida sintasa constituye la base para la terapia de reducción de sustrato en la enfermedad

de Gaucher.

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

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

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

Un estudio abierto, no comparativo, a dos años incluyó 42 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 que habían recibido un mínimo de 3 años de TES y que cumplían criterios de enfermedad estable durante al menos 2 años. Los pacientes fueron cambiados a monoterapia con miglustat 100 mg t.i.d. El volumen hepático (variable principal de eficacia) no se modificó entre el periodo basal y el final del tratamiento. En 6 pacientes se interrumpió el tratamiento con miglustat de forma prematura por posible deterioro de la enfermedad, según se había definido en el estudio. Trece pacientes interrumpieron el tratamiento por efecto adverso. Se observó una pequeña reducción en las medias de la hemoglobina [-0,95 g/dl (IC 95%: -1,38, -0,53)] y el recuento de plaquetas [ $-44,1 \times 10^9/l$  (IC 95%: -57,6, -30,7)] entre el periodo basal y el final del estudio. Veintiún pacientes completaron los 24 meses de tratamiento con miglustat. De estos, 18 pacientes se encontraban en el periodo basal dentro de los objetivos terapéuticos establecidos para volumen hepático y esplénico, niveles de hemoglobina y recuentos de plaquetas, permaneciendo 16 pacientes dentro de estos objetivos terapéuticos el Mes 24.

Las manifestaciones óseas de la enfermedad de Gaucher tipo I fueron evaluadas en 3 ensayos clínicos abiertos en pacientes tratados con miglustat 100 mg t.i.d. durante periodos de hasta 2 años (n = 72). En un análisis combinado de datos no controlados, el índice Z de puntuación de densidad mineral ósea en la columna lumbar y en el cuello femoral aumentó en más de 0.1 unidades respecto al basal en 27 (57%) y 28 (65%) de los pacientes con mediciones de densidad del hueso longitudinal. No hubo eventos de crisis óseas, necrosis avascular o fractura durante el periodo de tratamiento.

#### Enfermedad de Niemann-Pick tipo C



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

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

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

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

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

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

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

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

### **Población pediátrica**

Los datos farmacocinéticos fueron obtenidos en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 3, con edades comprendidas entre 3 y 15 años así como en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick

tipo C de 5-16 años. En niños, la dosis de 200 mg t.i.d ajustada a la superficie de área corporal resultó en unos valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{\tau}$  que fueron aproximadamente el doble de aquellos alcanzados con 100 mg t.i.d. en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, consistentes con la farmacocinética dosislineal de miglustat. En el estado estacionario, la concentración de miglustat en el fluido cerebroespinal de seis pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 3 fue 31,4–67,2% de la plasmática.

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

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

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, ni en niños o adolescentes con enfermedad de Gaucher tipo 1, ni en pacientes de edad avanzada (> 70 años).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

La administración de miglustat a ratones CD1 macho y hembra, mediante cánula gástrica durante 2 años, a dosis de 210, 420 y 840/500 mg/kg/día (con reducción de dosis después de medio año) dio lugar en ambos sexos a un aumento de la incidencia de lesiones inflamatorias e hiperplásicas en el intestino grueso. Con base en los mg/kg/día y corregido por las diferencias en la excreción fecal, las dosis correspondieron a 8, 16 y 33/19 veces la dosis más alta recomendada en el hombre (200 mg t.i.d.). De forma ocasional se encontraron carcinomas en el intestino grueso en todas las dosis, con un aumento estadísticamente significativo en el grupo de mayor dosis. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en el ser humano. No se observó un aumento asociado al fármaco en la incidencia de tumores en ningún otro órgano.

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

Los estudios de toxicidad con dosis múltiples en ratas han mostrado demostrado degeneración y atrofia de los túbulos seminíferos. Otros estudios han revelado alteraciones en los parámetros

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de las cápsulas

Estearato de magnesio

#### Cubierta de cápsula

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

#### Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E172)

Hidróxido de potasio

Goma laca

Propilenglicol (E1520)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PCTFE/PVC y aluminio que contiene 12 cápsulas (blíster unidosis perforado) o 21 cápsulas (no perforado).

Tamaño de envase de 84 cápsulas duras en blísteres no perforados en una caja.

Tamaño de envase de 84x1 cápsulas duras en blísteres unidosis perforados en una caja.

Tamaño de envase de 84 cápsulas duras en blísteres no perforados en un estuche tipo cartera sellado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

Fecha de la primera autorización: 18 de febrero de 2019  
Fecha de la última renovación:

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTONAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Miglustat Dipharma 100 mg cápsulas duras EFG

miglustat

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 100 mg de miglustat

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

84 cápsulas duras

84x1 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

<b>11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

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

<b>12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

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

<b>13. NÚMERO DE LOTE</b>
---------------------------

Lot

<b>14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN</b>
--

<b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b>
---------------------------------

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

Miglustat Dipharma

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---

PC  
SN  
NN

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b>
---

<b>BLÍSTERES</b>
------------------

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

Miglustat Dipharma 100 mg cápsulas duras EFG

miglustat

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---

Dipharma Arzneimittel GmbH

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

EXP

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lot

<b>5. OTROS</b>
-----------------

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTONAJE EXTERIOR (blíster en estuche tipo cartera)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Miglustat Dipharma 100 mg cápsulas duras EFG

miglustat

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 100 mg de miglustat

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura  
84 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

<b>11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

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

<b>12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

EU/1/18/1346/003

<b>13. NÚMERO DE LOTE</b>
---------------------------

Lot

<b>14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN</b>
--

<b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b>
---------------------------------

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

Miglustat Dipharma

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---

PC  
SN  
NN

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN ESTUCHE TIPO CARTERA</b>
---

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

Miglustat Dipharma 100 mg cápsulas duras

miglustat

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---

Dipharma Arzneimittel GmbH

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

EXP

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lot

<b>5. OTROS</b>
-----------------

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b>
---

<b>BLÍSTER DE ESTUCHE TIPO CARTERA</b>
--

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

Miglustat Dipharma 100 mg cápsulas duras

miglustat

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

EXP

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lot

<b>5. OTROS</b>
-----------------

## **B. PROSPECTO**



## **Prospecto: información para el usuario**

### **Miglustat Dipharma 100 mg cápsulas duras EFG** miglustat

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Miglustat Dipharma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Miglustat Dipharma
3. Cómo tomar Miglustat Dipharma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Miglustat Dipharma
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Miglustat Dipharma y para qué se utiliza**

Miglustat Dipharma contiene el principio activo miglustat, que pertenece a un grupo de medicamentos que tienen efecto sobre el metabolismo. Se usa para tratar dos trastornos:

- **Miglustat Dipharma se usa para tratar la enfermedad de Gaucher tipo 1 leve-moderada en adultos.**

En la enfermedad de Gaucher tipo 1, su cuerpo no puede eliminar una sustancia denominada glucosilceramida. Debido a ello se acumula en algunas células de su sistema inmunitario. Esto puede dar lugar a que le aumente de tamaño el hígado y el bazo, se produzcan cambios en la sangre y enfermedades de los huesos.

El tratamiento habitual para la enfermedad de Gaucher tipo 1 consiste en la terapia enzimática sustitutiva (TES). Miglustat Dipharma sólo se utilizará en aquellos casos en los que se considere que la terapia enzimática sustitutiva no es adecuada para el paciente.

- **Miglustat Dipharma también se usa para el tratamiento de los síntomas neurológicos progresivos de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C en adultos y en niños.**

Si usted tiene la enfermedad de Niemann-Pick C, pueden acumularse en las células de su cerebro lípidos como los glicosfingolípidos. Esto puede conllevar una alteración de las funciones neurológicas como lentitud de los movimientos oculares, el equilibrio, la deglución, la memoria o las convulsiones.

Miglustat Dipharma actúa inhibiendo la enzima denominada glucosilceramida sintasa, responsable del primer paso en la síntesis de la mayoría de glicosfingolípidos.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Miglustat Dipharma**

## **No tome Miglustat Dipharma:**

- si es alérgico al miglustat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Miglustat Dipharma

- si padece enfermedad renal
- si padece enfermedad hepática

Su médico realizará las siguientes pruebas antes y durante el tratamiento con Miglustat Dipharma:

- exploración física de los nervios de los brazos y piernas
- medición de los niveles de vitamina B<sub>12</sub>
- monitorización del crecimiento en niños o adolescentes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C
- control del recuento de plaquetas en sangre

Estas pruebas son necesarias debido a que algunos pacientes han comunicado síntomas como hormigueo o entumecimiento en manos y pies, o una reducción del peso corporal durante el tratamiento con Miglustat Dipharma. Las pruebas ayudarán al médico a determinar si estos efectos se deben a su enfermedad o a condiciones ya existentes o son efectos adversos de Miglustat Dipharma (ver sección 4 para más detalles).

Si usted tiene diarrea, su médico puede solicitarle que modifique su dieta para reducir la ingesta de lactosa e hidratos de carbono tales como la sacarosa (azúcar de caña), o no tomar Miglustat Dipharma junto con los alimentos, o reducir la dosis de forma temporal. En algunos casos el médico puede recetarle medicamentos para tratar la diarrea, como la loperamida. Se han notificado casos de enfermedad de Crohn (una enfermedad inflamatoria que afecta al intestino) en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C tratados con miglustat. Consulte a su médico si la diarrea no responde a estas medidas o si presenta cualquier otra molestia abdominal. En dicho caso, su médico puede decidir realizar exploraciones adicionales para determinar si hay otra causa de sus síntomas.

Se aconseja a los pacientes varones que empleen métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con Miglustat Dipharma y hasta tres meses después de finalizar el mismo.

## **Niños y adolescentes**

No administre este medicamento a niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) con enfermedad de Gaucher tipo 1 porque se desconoce si funciona en esta enfermedad.

## **Otros medicamentos y Miglustat Dipharma**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando medicamentos que contienen imiglucerasa, que a veces se utilizan al mismo tiempo que Miglustat Dipharma. Pueden disminuir la cantidad de Miglustat Dipharma en su cuerpo.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

No tome Miglustat Dipharma si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Para más información, consulte con su médico o farmacéutico. Deberá emplear un método anticonceptivo eficaz mientras esté tomando Miglustat Dipharma. No debe proseguir con la lactancia mientras tome Miglustat Dipharma.

Los pacientes varones deben utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con Miglustat Dipharma, y durante los tres meses siguientes tras finalizar el tratamiento.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de

quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Miglustat Dipharma le puede producir mareos. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente mareado.

## **3. Cómo tomar Miglustat Dipharma**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- **Para la enfermedad de Gaucher tipo 1:** En adultos, la dosis normal es de una cápsula (100 mg) tres veces al día (mañana, tarde, noche), lo cual supone una dosis máxima diaria de tres cápsulas (300 mg).
- **Para la enfermedad de Niemann-Pick tipo C:** En adultos y adolescentes (mayores de 12 años), la dosis normal es 2 cápsulas (200 mg) tres veces al día (mañana, tarde y noche). Esto supone un máximo diario de seis cápsulas (600 mg).

Para niños de **menos de 12 años**, su médico ajustará la dosis para la enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

Si tiene problemas de riñón, su médico puede indicarle una dosis inicial inferior. Es posible que su médico reduzca la dosis de Miglustat Dipharma a una cápsula (100 mg) una o dos veces al día en el caso de que se presente diarrea durante el tratamiento con Miglustat Dipharma (ver sección 4). Su médico le indicará la duración del tratamiento.

Miglustat Dipharma se puede tomar con o sin alimentos. La cápsula se debe tragar entera con un vaso de agua.

### **Si toma más Miglustat Dipharma del que debe**

Si usted toma más cápsulas de las que se le indicó, consulte a su médico inmediatamente. En ensayos clínicos se ha empleado miglustat a dosis de hasta 3 000 mg: esto causó una reducción de los leucocitos sanguíneos y otros efectos adversos similares a los descritos en la sección 4.

### **Si olvidó tomar Miglustat Dipharma**

Tome la siguiente cápsula cuando corresponda. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Miglustat Dipharma**

No interrumpa el tratamiento con Miglustat Dipharma sin consultar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### Efectos adversos más graves

**Algunos pacientes han presentado hormigueo o entumecimiento de las manos y los pies (se observa con frecuencia).** Estos podrían ser signos de neuropatía periférica, debida a efectos adversos de Miglustat Dipharma o podrían ser debidos a enfermedades ya existentes. Su médico realizará pruebas antes y durante el tratamiento con Miglustat Dipharma para evaluar su caso (ver sección 2).

**Si presenta alguno de estos efectos, comuníquelo a su médico lo antes posible.**

Si usted **experimenta un ligero temblor**, habitualmente **temblor en las manos**, **informe** a su médico lo antes posible. Con frecuencia el temblor se resuelve sin necesidad de interrumpir el tratamiento. En ocasiones su médico necesitará disminuir la dosis e incluso interrumpir el tratamiento con Miglustat Dipharma para controlar el temblor.

**Muy frecuentes** – pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran diarrea, flatulencia (gases), dolor abdominal (de estómago), pérdida de peso y disminución del apetito.

**Si pierde algo de peso** al iniciar el tratamiento con Miglustat Dipharma, no se preocupe, por lo general la gente deja de perder peso con la continuación del tratamiento.

**Frecuentes** – pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

Los efectos adversos frecuentes son dolor de cabeza, mareos, parestesias (hormigueo o entumecimiento), alteraciones de la coordinación, hipoestesias (sensación reducida al tacto), dispepsia (ardor de estómago), náuseas (sentirse enfermo), estreñimiento y vómitos, hinchazón o molestia del abdomen (estómago) y trombocitopenia (disminución de los niveles sanguíneos de plaquetas). Los síntomas neurológicos y la trombocitopenia pueden deberse a la enfermedad subyacente.

Otros posibles efectos adversos son espasmos musculares o debilidad, fatiga, escalofríos y malestar general, dificultad para dormir, olvidos y disminución de la libido.

La mayoría de los pacientes notan uno o más efectos adversos de este tipo, normalmente al iniciar el tratamiento o en distintos momentos durante el mismo. La mayoría son leves y se resuelven con bastante rapidez. Si alguno de estos efectos adversos le causa problemas consulte con su médico. Él o ella puede que reduzca la dosis de Miglustat Dipharma o le recete otros medicamentos para controlar los efectos adversos.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Miglustat Dipharma**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y el envase después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no usa. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Miglustat Dipharma**

- El principio activo es miglustat. Cada cápsula dura contiene 100 mg de miglustat.
- Los demás componentes son: estearato de magnesio, gelatina, dióxido de titanio (E171), tinta de impresión (que consiste en óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520), hidróxido de

potasio, goma laca).

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Miglustat Dipharma es una cápsula dura blanca opaca de 100 mg grabada en tinta negra con “DPH02” en la tapa y “100” en el cuerpo. Las cápsulas se presentan en envases de blíster de PCTFE/PVC y aluminio, en tamaños de envases de 84 cápsulas duras en blísteres no perforados en una caja o en un estuche tipo cartera y 84x1 cápsulas duras en blísteres unidosis perforados en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Fabricante**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

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