



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-6818-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 26 de Agosto de 2022

Referencia: 1-0047-2001-000904-21-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000904-21-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 17/03/2022 14:57:54 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2022-00873447.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial YARGESA y nombre/s genérico/s MIGLUSTAT , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 06/04/2022 13:09:39, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 06/04/2022 13:09:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 20/12/2021 15:53:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 06/04/2022 13:09:39 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000904-21-8

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.08.26 11:26:53 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.26 11:27:07 -03:00

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE YARGESA

YARGESA
MIGLUSTAT 100 mg
Cápsula dura

Venta bajo receta
Industria Alemana

Vía de administración oral.

Envase conteniendo 15 cápsulas duras.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **MIGLUSTAT 100 mg** contiene: Miglustat 100 mg. Excipientes: Almidón glicolato de sodio (Tipo A) 6,00 mg; povidona 2,50 mg; estearato de magnesio 1,50 mg; gelatina 37,24 mg; dióxido de titanio E171 0,76 mg.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar entre 20 °C y 25 °C en su envase original. Se permiten excursiones de entre 15 °C y 30 °C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:**

Lote:

Vto:

Elaborado en: ALLPHAMED PHARBIL ARZNEIMITTEL GMBH, Hildebrandstr 10-12, Gottingen, Alemania para EDENBRIDGE PHARMACEUTICALS, LLC

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.



Iguals características tendrá la presentación de 90 capsu

CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



YARGESA
Miglustat 100 mg
Cápsula dura

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

YARGESA
MIGLUSTAT CAPSULE 100 MG
EDENBRIDGE PHARMACEUTICALS, LLC

Lote:

Vto:



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

YARGESA
MIGLUSTAT 100 mg
Cápsula dura

Venta bajo receta
Industria Alemana

FORMULA CUALI- CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de **YARGESA** contiene: Miglustat 100 mg. Excipientes: Almidón glicolato de sodio (Tipo A) 6,00 mg; povidona 2,50mg; estearato de magnesio 1,50 mg; gelatina 37,24 mg; dióxido de titanio E171 0,76 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor enzimático. Inhibidor de la glucosilceramida sintasa
Código ATC: A16AX06

INDICACIONES

YARGESA está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 de leve a moderada en quienes la terapia de reemplazo enzimático no es una opción terapéutica

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de administración

La terapia debe ser indicada por médicos con experiencia en el manejo de la enfermedad de Gaucher. La dosis recomendada para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 es una cápsula de 100 mg administrada por vía oral 3 veces al día a intervalos regulares. Si se omite una dosis, la siguiente cápsula de **YARGESA** debe tomarse a la próxima hora programada.

Puede ser necesario reducir la dosis a una cápsula de 100 mg una o 2 veces al día en algunos pacientes debido a reacciones adversas, como temblor o diarrea.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr 50-70 ml/min/1,73 m²), la administración de **YARGESA** se debe iniciar con una dosis de 100 mg 2 veces al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr 30-50 ml/min/1,73 m²), la administración de **YARGESA** se debe iniciar con una dosis de una cápsula de 100 mg al día. No se recomienda el uso de **YARGESA** en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr <30 ml/min/1,73 m²) (Ver **USO EN POBLACIONES ESPECIALES**).

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a Miglustat o alguno de los excipientes descriptos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Neuropatía periférica:

En los estudios clínicos se informaron casos de neuropatía periférica en el 3 % de los pacientes con enfermedad de Gaucher tratados con Miglustat. Se debe realizar una evaluación neurológica a todos los pacientes que reciben Miglustat antes de iniciar el tratamiento y cada 6 meses durante este. En los pacientes que desarrollen síntomas de neuropatía periférica como dolor, debilidad, entumecimiento y hormigueo, se debe realizar una reevaluación de la relación riesgo/beneficio de la terapia con Miglustat, y se puede considerar la interrupción del tratamiento.

Temblor:

Aproximadamente el 30 % de los pacientes informaron temblor o exacerbación del temblor existente durante el tratamiento. El temblor se describió como un temblor fisiológico exagerado de las manos. En general comenzó dentro del primer mes de terapia y, en muchos casos, se resolvió entre 1 y 3 meses durante el tratamiento. Se puede reducir la dosis para mejorar los síntomas o suspender el tratamiento si el temblor no se resuelve dentro de los días posteriores a la reducción de la dosis.

Diarrea y pérdida de peso:

La diarrea y la pérdida de peso fueron frecuentes en los estudios clínicos, y ocurrieron en aproximadamente el 85 % y hasta el 65 % de los pacientes tratados con Miglustat, respectivamente. La diarrea parece ser el resultado de la actividad inhibidora de Miglustat sobre las disacaridasas intestinales como la sacarasa-isomaltasa en el tracto gastrointestinal. La absorción reducida de los disacáridos de la dieta en el intestino delgado provoca una diarrea osmótica. No está claro si la pérdida de peso es el resultado de la diarrea y las molestias gastrointestinales asociadas, de una disminución en la ingesta de alimentos o una combinación de estos u otros factores. La incidencia de pérdida de peso fue más evidente en los primeros 12 meses de tratamiento. La diarrea disminuyó con el tiempo durante el tratamiento continuo con Miglustat, lo que puede deberse a la modificación de la dieta (p. ej., reducción de la ingesta de sacarosa, lactosa y otros carbohidratos), a tomar Miglustat entre las comidas y/o a medicamentos antidiarreicos, más comúnmente loperamida. Se puede indicar a los pacientes que en caso de presentar diarrea durante el tratamiento con Miglustat eviten los alimentos con alto contenido de carbohidratos.

Los pacientes con episodios gastrointestinales persistentes que no responden a las intervenciones habituales (p. ej., modificación de la dieta) deben ser evaluados para determinar si existe una enfermedad gastrointestinal subyacente significativa. No se ha evaluado la seguridad del tratamiento de Miglustat en pacientes con enfermedad gastrointestinal significativa, como enfermedad inflamatoria intestinal. Solo se debe administrar Miglustat en estos pacientes después de considerar los riesgos y beneficios del tratamiento continuo.

Reducciones en el recuento de plaquetas:

En los estudios clínicos que evaluaron el uso de Miglustat en el tratamiento de indicaciones distintas de la enfermedad de Gaucher tipo 1, se observaron reducciones leves en el recuento de plaquetas sin asociación con hemorragia en algunos pacientes; aproximadamente el 40 % de los pacientes en ese estudio tenían recuentos de plaquetas bajos (definidos como inferiores a $150 \times 10^9/l$) antes de iniciar el tratamiento con Miglustat. Se recomienda la monitorización del recuento de plaquetas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Se observaron reducciones leves en el recuento de plaquetas sin asociación con hemorragia en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 que cambiaron de la terapia de reemplazo enzimático a Miglustat.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Carcinogénesis:

Se han realizado estudios de carcinogenicidad de 2 años con Miglustat en ratones CD-1 a dosis orales de hasta 500 mg/kg/día y en ratas Sprague Dawley a dosis orales de hasta 180 mg/kg/día. La administración oral de Miglustat durante 104 semanas produjo adenocarcinomas mucinosos del intestino grueso a 210, 420 y 500 mg/kg/día (alrededor de 3, 6 y 7 veces la dosis humana recomendada, respectivamente, según el área de superficie corporal [ASC]) en ratones macho y a 420 y 500 mg/kg/día (aproximadamente 6 y 7 veces la dosis humana recomendada, según el ASC) en ratones hembra. Los adenocarcinomas se consideraron raros en ratones CD-1 y ocurrieron en presencia de lesiones inflamatorias e hiperplásicas en el intestino grueso de machos y hembras. En ratas, la administración oral de Miglustat durante 100 semanas produjo un aumento de la incidencia de adenomas de células intersticiales de los testículos a los 30, 60 y 180 mg/kg/día (alrededor de 1, 2 y 5 veces la dosis humana recomendada, respectivamente, según el ASC).

Mutagénesis:

Miglustat no fue mutagénico ni clastogénico en una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* que incluyeron la mutación bacteriana inversa (Ames), la aberración cromosómica (en linfocitos humanos), la mutación genética en células de mamíferos (ovario de hámster chino) y los estudios de micronúcleos de ratón.

Alteración de la fertilidad:

Se administró Miglustat por sonda oral a ratas macho en dosis de 20, 60, 180 mg/kg/día, comenzando al menos 14 días antes del apareamiento y continuando hasta el apareamiento. Se observaron efectos sobre los parámetros de los espermatozoides (concentración, motilidad y morfología) que causaron una disminución de la fertilidad en todos los niveles de dosis (el nivel de dosis más bajo fue 0,65 veces la dosis terapéutica humana en mg/m^2). Se demostró la reversibilidad 6 semanas después de la suspensión de la administración del fármaco. Se observaron hallazgos de degeneración y atrofia de los túbulos seminíferos en los testículos en estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas.

Se administró Miglustat por sonda oral a ratas hembra en dosis de 20, 60, 180 mg/kg/día, comenzando 14 días antes del apareamiento y continuando hasta el día 17 de la gestación. No hubo efectos sobre el

rendimiento de apareamiento o la fertilidad en ratas hembra a dosis de hasta 180 mg/kg/día. Sin embargo, se observó un aumento de la pérdida posimplantación y una disminución de la supervivencia embrionaria a dosis superiores o iguales a 60 mg/kg/día (≥ 2 veces la dosis terapéutica humana en mg/m²).

Toxicología y/o Farmacología animal

Se observaron hallazgos histopatológicos en ausencia de signos clínicos en el sistema nervioso central del mono (cerebro, columna vertebral) que incluían mineralización vascular, además de mineralización y necrosis de la sustancia blanca a 750 mg/kg/día (4 veces la exposición sistémica terapéutica humana según comparaciones del AUC de la concentración plasmática) en un estudio de toxicidad oral de 52 semanas con dosis de 750 y 2000 mg/kg/d. Se observó vacuolización de la sustancia blanca en ratas a las que se les administró una dosis oral por sonda ≥ 180 mg/kg/d (6 veces la exposición terapéutica humana según comparaciones del AUC, mg/m²) en un estudio de 4 semanas con dosis de 180, 840 y 4200 mg/kg/d. La vacuolización a veces puede ocurrir como un artefacto del procesamiento de tejidos. Los hallazgos en perros incluyeron temblor y ausencia de reflejos corneales en dosis de 105 mg/kg/día (10 veces la exposición sistémica terapéutica humana, según comparaciones del AUC, mg/m²) después de un estudio de toxicidad por sonda oral de 4 semanas con dosis de 35, 70, 105 y 140 mg/kg/d. Se observó ataxia, disminución/ausencia de reflejos pupilares, palpebrales o rotulianos en un perro en dosis ≥ 495 mg/kg/día (50 veces la exposición sistémica terapéutica humana según comparaciones del AUC, mg/m²), en un estudio de toxicidad por sonda oral de 2 semanas con dosis de 85, 165, 495 y 825 mg/kg/d.

Se observaron cataratas en ratas en dosis ≥ 180 mg/kg/día (4 veces la exposición sistémica terapéutica humana, según el AUC) en un estudio de toxicidad por sonda oral de 52 semanas con dosis de 180, 420, 840 y 1680 mg/kg/d.

Se observaron necrosis, inflamación y hemorragia gastrointestinal en perros a dosis ≥ 85 mg/kg/día (9 veces la exposición sistémica terapéutica humana según comparaciones del AUC en mg/m²) después de un estudio de toxicidad oral (cápsula) de 2 semanas con dosis de 85, 165, 495 y 825 mg/kg/d. Se produjo una toxicidad gastrointestinal similar en ratas a 1200 mg/kg/día (7 veces la exposición sistémica terapéutica humana, según el AUC) en un estudio de toxicidad por sonda oral de 26 semanas con dosis de 300, 600 y 1200 mg/kg/d. En los monos, se produjo una toxicidad gastrointestinal similar en dosis ≥ 750 mg/kg/día (6 veces la exposición sistémica terapéutica humana, según el AUC) después de un estudio de toxicidad por sonda oral de 52 semanas con dosis de 750 y 2000 mg/kg/d.

Interacciones farmacológicas

Si bien la coadministración de cápsulas de Miglustat pareció aumentar un 70 % la depuración de imiglucerasa, estos resultados no son concluyentes debido al pequeño número de pacientes estudiados y a que los pacientes tomaron dosis variables de imiglucerasa.

Poblaciones especiales

Embarazo y Lactancia

Embarazo:

En función de hallazgos en estudios de reproducción en animales, Miglustat podría causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Los datos disponibles de informes de casos posteriores a la comercialización sobre el uso de Miglustat en el embarazo no son suficientes para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo, o resultados maternos o fetales adversos. Existen riesgos asociados con la enfermedad de Gaucher tipo 1 sintomática durante el embarazo, que incluyen hepatoesplenomegalia y trombocitopenia (consulte Consideraciones clínicas). Se debe asesorar a las mujeres embarazadas acerca de los posibles riesgos para el feto.

En estudios de reproducción en animales, Miglustat fue tóxico para la madre en conejos a exposiciones cercanas a la dosis terapéutica humana esperada y causó toxicidad embrionaria en ratas a dosis 2 veces mayores que la dosis humana recomendada. No se observaron resultados adversos para el desarrollo con la administración de Miglustat a ratas preñadas a niveles de dosis 6 veces superiores a la dosis humana recomendada.

Consideraciones clínicas:

Riesgo materno y embrionaria asociado con enfermedades

El embarazo puede exacerbar los síntomas de la enfermedad de Gaucher tipo 1 o causar nuevas

manifestaciones de la enfermedad. Las manifestaciones de la enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden conducir a una evolución adversa del embarazo, incluidas la hepatoesplenomegalia que puede interferir con el crecimiento normal del feto, y la trombocitopenia que puede provocar un aumento del sangrado y una posible hemorragia.

Datos preclínicos de seguridad

En ratas hembra a las que se les administró Miglustat por sonda oral a dosis de 20, 60 y 180 mg/kg/día, comenzando 14 días antes del apareamiento y continuando hasta el día 17 de gestación (organogénesis), se observó un aumento de la pérdida posimplantación, una disminución de la supervivencia embrionaria y una disminución del peso de los fetos y las crías a dosis ≥ 60 mg/kg/día (≥ 2 veces la dosis terapéutica humana en mg/m²). También se administró Miglustat a ratas preñadas mediante sonda oral a dosis de 20, 60 y 180 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta la lactancia (día 20 posparto). Se observaron partos tardíos y prolongados con disminución de nacidos vivos a dosis ≥ 60 mg/kg/día (≥ 2 veces la dosis terapéutica humana en mg/m²).

En conejas preñadas que recibieron Miglustat por sonda oral a dosis de 15, 30 y 45 mg/kg/día durante los días 6 a 18 de gestación (organogénesis), se observó toxicidad materna, incluidas muertes maternas (para todas las dosis), consumo reducido de alimentos (dosis de 30 y 45 mg/kg/día) y disminución del aumento de peso corporal (dosis de 15 y 30 mg/kg/día). El nivel de dosis de 15 mg/kg/día fue 0,97 veces la dosis terapéutica humana en mg/m².

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, se administró Miglustat por sonda oral en dosis de 20, 60, 180 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia, y se observó una disminución de los nacidos vivos en las madres, así como una disminución del aumento del peso corporal en la descendencia a dosis ≥ 60 mg/kg/día (≥ 2 veces la dosis terapéutica humana en mg/m²). No hubo ningún efecto sobre las evaluaciones de comportamiento y aprendizaje, maduración sexual o rendimiento reproductivo de la descendencia en dosis de hasta 180 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis terapéutica humana en mg/m²).

Lactancia:

No existen datos disponibles sobre la presencia de Miglustat en la leche materna humana o animal, los efectos sobre el lactante o sobre la producción de leche. Teniendo en cuenta las propiedades físicas de Miglustat, es probable que esté presente en la leche materna. Debido a las probabilidades de reacciones adversas graves en lactantes, se debe recomendar a las mujeres que no amamenten.

Hombres y mujeres con capacidad de reproducción

Infertilidad:

Los resultados de un pequeño estudio clínico en siete varones adultos sanos que recibieron Miglustat durante seis semanas no indicaron efectos sobre la fertilidad masculina. Los estudios en ratas macho han demostrado que Miglustat disminuyó la fertilidad, pero los hallazgos fueron reversibles. Los estudios en ratas hembra han demostrado un aumento de la pérdida postimplantación y una disminución de la supervivencia embrionaria (consulte Uso en poblaciones especiales)

Pacientes pediátricos

No se determinó la seguridad y la eficacia de Miglustat en pacientes pediátricos. En un conjunto de datos de seguridad de estudios clínicos combinados de 45 pacientes menores de 18 años expuestos a Miglustat en indicaciones distintas de la enfermedad de Gaucher tipo 1, los percentiles medios de peso y altura ajustados por edad y sexo disminuyeron durante el primer año de tratamiento, pero después se estabilizaron. La duración media de la exposición en estos estudios osciló entre 2 y 2,6 años; algunos pacientes pediátricos estuvieron expuestos hasta 4 años. Sin embargo, el efecto de Miglustat sobre el aumento de peso y altura a largo plazo en pacientes pediátricos no está claro.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de Miglustat no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de ≥ 65 años para determinar si respondían de manera diferente que los más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes. La elección de la dosis para un adulto mayor debe ser prudente, en general se debe comenzar en el extremo menor del rango de posología, teniendo en cuenta la mayor frecuencia función hepática, renal y cardíaca reducida, enfermedades y tratamientos farmacológicos concomitantes.

Insuficiencia renal

Se sabe que Miglustat se excreta sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**)

En pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr 50-70 ml/min/1,73 m²), se debe iniciar la administración de las cápsulas de Miglustat a una dosis de 100 mg 2 veces al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr 30-50 ml/min/1,73 m²), se debe iniciar la administración de las cápsulas de Miglustat a una dosis de 100 mg una vez al día.

No se recomienda el uso de las cápsulas de Miglustat en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr <30 ml/min/1,73 m²).

Dado que los adultos mayores son más propensos a presentar una disminución en la función renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y puede resultar útil monitorear la función renal. No se investigó el impacto de la hemodiálisis en la eliminación de Miglustat.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otras partes del prospecto:

- Neuropatía periférica (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Temblor (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Diarrea y pérdida de peso (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Reducciones en el recuento de plaquetas (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 80 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 en 2 estudios de monoterapia abiertos, no controlados; un estudio abierto, con control activo; y 2 ampliaciones, que recibieron cápsulas de Miglustat en dosis de 50 mg a 200 mg 3 veces al día. Los pacientes tenían entre 18 y 69 años en el primer tratamiento. La población se distribuyó uniformemente por sexo.

La reacción adversa grave más frecuente informada en el tratamiento con Miglustat en los estudios clínicos fue neuropatía periférica (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con cápsulas de Miglustat (que ocurrieron en ≥5 %) que se consideraron relacionadas con Miglustat se muestran en las **Tablas 1 y 2** (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron intervención fueron diarrea y temblor. En 2 estudios de monoterapia abiertos, no controlados, se trató a pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 con cápsulas de Miglustat con una dosis inicial de 100 mg 3 veces al día (rango de dosis de 100 a 200 mg 3 veces al día) durante un máximo de 12 meses en 28 pacientes (Estudio 1), o con una dosis de 50 mg 3 veces al día durante un máximo de 6 meses en 18 pacientes (Estudio 2). La **Tabla 1** enumera las reacciones adversas que ocurrieron durante los estudios en ≥5 % de los pacientes.

Tabla 1: Reacciones adversas en ≥5 % de los pacientes en 2 estudios de monoterapia abiertos, no controlados de cápsulas de Miglustat

	Incidencia de reacciones adversas	
	Estudio 1 (dosis inicial de 100 mg 3 veces al día)	Estudio 2 (50 mg 3 veces al día)
Pacientes ingresados en el estudio (n)	28	18
Sistema corporal - Término preferido	% de pacientes que informan	% de pacientes que informan
Sistema gastrointestinal		
Diarrea	89	89
Flatulencia	29	44
Dolor abdominal	18	50
Náuseas	14	22
Vómitos	4	11
Distensión abdominal	0	6
Anorexia	7	0
Dispepsia	7	0
Dolor epigástrico no relacionado con la Alimentación	0	6
Trastornos nutricionales y del metabolismo		

Pérdida de peso	39	67
Sistema nervioso periférico central		
Dolor de cabeza	21	22
Temblor	11	11
Mareos	0	11
Calambres en las piernas	4	11
Parestesia	7	0
Migraña	0	6
Trastornos de la vista		
Trastorno visual	0	17
Trastornos musculoesqueléticos		
Calambres	0	11
Trastornos de las plaquetas, hemorragia y de Coagulación		
Trombocitopenia	7	6
Trastornos reproductivos femeninos		
Trastornos menstruales	0	6

En un estudio abierto, con control activo, 36 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 fueron tratados con cápsulas de Miglustat, imiglucerasa o cápsulas de Miglustat más imiglucerasa (Estudio 3) durante un máximo de 12 meses. La **Tabla 2** enumera las reacciones adversas que ocurrieron durante el estudio en $\geq 5\%$ de los pacientes.

Tabla 2: Reacciones adversas en $\geq 5\%$ de los pacientes en un estudio abierto, con control activo

	Incidencia de reacciones adversas	
	Solo cápsulas de Miglustat	Solo imiglucerasa
Pacientes ingresados en el estudio (n)	12	12
Sistema corporal - Término preferido	% de pacientes que informan	% de pacientes que informan
Sistema gastrointestinal		
Diarrea	100	0
Dolor abdominal	67	0
Flatulencia	50	0
Estreñimiento	8	0
Náuseas	8	0
Boca seca	8	0
El cuerpo como un todo		
Dolor	0	8
Debilidad generalizada	17	0
Distensión abdominal	8	0
Dolor de espalda	8	0
Pesadez en las extremidades	8	0
Trastornos nutricionales y del metabolismo		
Pérdida de peso	67	0
Sistema nervioso periférico central		
Temblor	17	0
Mareos	8	0
Calambres en las piernas	8	0
Marcha inestable	8	0
Trastornos psiquiátricos		
Pérdida de memoria	8	0

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

La enfermedad de Gaucher tipo 1 es causada por una deficiencia funcional de la glucocerebrosidasa, la enzima que media la degradación de glucosilceramida glucoesfingolípido.

Miglustat funciona como un inhibidor competitivo y reversible de la enzima glucosilceramida sintasa, la enzima inicial en una serie de reacciones que da como resultado la síntesis de la mayoría de los glucoesfingolípidos.

La Miglustat ayuda a disminuir la tasa de biosíntesis de glucoesfingolípidos, de modo que la cantidad de glucoesfingolípidos se reduce a un nivel que permite que la actividad residual de la enzima glucocerebrosidasa deficiente sea más eficaz (terapia de reducción de sustrato). Los estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que Miglustat puede reducir la síntesis de glucoesfingolípidos a base de glucosilceramidas.

Estudios clínicos

Se investigó la eficacia de Miglustat en la enfermedad de Gaucher tipo 1 en 2 estudios abiertos, no controlados y en uno aleatorizado, abierto y con control activo con reemplazo enzimático administrado como imiglucerasa. Los pacientes que recibieron las cápsulas de Miglustat fueron tratados con dosis entre 100 y 600 mg al día, aunque la mayoría se mantuvo con dosis entre 200 y 300 mg al día. Los parámetros de eficacia incluyeron la evaluación del volumen hepático y esplénico, la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas. Un total de 80 pacientes estuvieron expuestos a Miglustat durante los 3 estudios y período de ampliación.

Estudio de monoterapia abiertos, no controlados:

En el Estudio 1, se administraron cápsulas de Miglustat a una dosis inicial de 100 mg 3 veces al día durante 12 meses (rango de dosis de 100 mg una vez al día a 200 mg 3 veces al día) a 28 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1, que no podían recibir terapia de reemplazo enzimático y que no habían recibido terapia de reemplazo enzimático en los 6 meses anteriores. Veintidós pacientes completaron el estudio. Después de 12 meses de tratamiento, los resultados mostraron reducciones porcentuales medias significativas con respecto al valor inicial del volumen hepático (12 %) y esplénico (19 %), un aumento no significativo desde el valor inicial en la concentración media absoluta de hemoglobina de 0,26 g/dl y un aumento absoluto medio desde el inicio en el recuento de plaquetas de $8 \times 10^9/l$ (ver **Tablas 3-6**).

En el Estudio 2, se administraron cápsulas de Miglustat a una dosis inicial de 50 mg 3 veces al día durante 6 meses a 18 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1, que no podían recibir terapia de reemplazo enzimático y que no habían recibido terapia de reemplazo enzimático en los 6 meses anteriores. Diecisiete pacientes completaron el estudio. Después de 6 meses de tratamiento, los resultados mostraron reducciones porcentuales medias significativas con respecto al valor inicial del volumen hepático (6 %) y esplénico (5 %). Hubo una disminución absoluta media no significativa desde el valor inicial en la concentración de hemoglobina de 0,13 g/dl y un aumento absoluto medio no significativo desde el valor inicial en el recuento de plaquetas de $5 \times 10^9/l$ (ver **Tablas 3-6**).

Período de ampliación:

Dieciocho pacientes se inscribieron en una ampliación de 12 meses del Estudio 1. Un subconjunto de pacientes que continuaron en la ampliación presentó volúmenes hepáticos promedio iniciales más grandes y recuentos de plaquetas y concentraciones de hemoglobina iniciales más bajos que la población del estudio original (ver **Tablas 3-6**). Después de un total de 24 meses de tratamiento, hubo disminuciones medias significativas desde el valor inicial de los volúmenes hepáticos y esplénicos del 15 % y 27 %, respectivamente, y aumentos absolutos medios significativos desde el valor inicial de la concentración de hemoglobina y del recuento de plaquetas de 0,9 g/dl y $14 \times 10^9/l$, respectivamente (ver **Tablas 3-6**).

Dieciséis pacientes se inscribieron en una ampliación de 6 meses del Estudio 2. Después de un total de 12 meses de tratamiento, hubo una disminución media con respecto al valor inicial del volumen esplénico del 10 %, mientras que el porcentaje medio de disminución en el volumen hepático se mantuvo en el 6 %. No hubo cambios significativos en las concentraciones de hemoglobina ni en el recuento de plaquetas (ver **Tablas 3-6**).

Los resultados del volumen hepático de los Estudios 1 y 2 y sus ampliaciones se resumen en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Cambios en el volumen hepático en dos estudios de monoterapia abiertos, no controlados de cápsulas de Miglustat con período de ampliación

	N	Volumen hepático	
		Media absoluta (L) (IC 95 % bilateral)	Media porcentual (%) (IC 95 % bilateral)
Estudio 1 (dosis inicial de cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	21	2,39	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		-0,28 (-0,38, -0,18)	-12,1 % (-16,4, 7,9)
Fase de ampliación del Estudio 1			
Valor inicial (mes 0)	12	2,54	
Cambio desde el valor inicial a los 24 meses		-0,36 (-0,48, -0,24)	-14,5 % (-19,3, 9,7)

Estudio 2 (cápsulas de Miglustat 50 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	17	2,45	
Cambio desde el valor inicial a los 6 meses		-0,14 (-0,25, -0,03)	-5,9 % (-9,9, -1,9)
Fase de ampliación del Estudio 2			
Valor inicial (mes 0)	13	2,35	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		-0,17 (-0,3, -0,0)	-6,2 % (-12,0, -0,5)

Los resultados del volumen esplénico de los Estudios 1 y 2, y sus ampliaciones se resumen en la **Tabla 4**.

Tabla 4: Cambios en el volumen esplénico en dos estudios de monoterapia abiertos, no controlados de cápsulas de Miglustat con período de ampliación

	N	Volumen esplénico	
		Media absoluta (L) (IC 95 % bilateral)	Media porcentual (%) (IC 95 % bilateral)
Estudio 1 (dosis inicial de cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	18	1,64	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		-0,32 (-0,42, -0,22)	-19,0 % (-23,7, -14,3)
Fase de ampliación del Estudio 1			
Valor inicial (mes 0)	10	1,56	
Cambio desde el valor inicial a los 24 meses		-0,42 (-0,53, -0,30)	-26,4 % (-30,4, -22,4)
Estudio 2 (cápsulas de Miglustat 50 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	11	1,98	
Cambio desde el valor inicial a los 6 meses		-0,09 (-0,18, -0,01)	-4,5 % (-8,2, -0,7)
Fase de ampliación del Estudio 2			
Valor inicial (mes 0)	9	1,98	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		-0,23 (-0,46, 0,00)	-10,1 % (-20,1, -0,1)

Los resultados de concentración de hemoglobina de los Estudios 1 y 2 y sus ampliaciones se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5: Cambios en la concentración de hemoglobina en dos estudios de monoterapia abiertos, no controlados de cápsulas de Miglustat con período de ampliación

	N	Concentración de hemoglobina	
		Media absoluta (g/dl) (IC 95 % bilateral)	Media porcentual (%) (IC 95 % bilateral)
Estudio 1 (dosis inicial de cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	22	11,94	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		0,26 (-0,05, 0,57)	2,6 % (-0,5, 5,7)
Fase de ampliación del Estudio 1			
Valor inicial (mes 0)	13	11,03	
Cambio desde el valor inicial a los 24 meses		0,91 (0,30, 1,53)	9,1 % (2,9, 15,2)
Estudio 2 (cápsulas de Miglustat 50 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	17	11,60	
Cambio desde el valor inicial a los 6 meses		-0,13 (-0,51, 0,24)	-1,3 % (-4,4, 1,8)
Fase de ampliación del Estudio 2			
Valor inicial (mes 0)	13	11,94	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		0,06 (-0,73, 0,85)	1,2 % (-5,2, 7,7)

Los resultados del recuento de plaquetas de los Estudios 1 y 2 y su ampliación se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6: Cambios en el recuento de plaquetas en dos estudios de monoterapia abiertos, no controlados de cápsulas de Miglustat con período de ampliación

	N	Recuento de plaquetas	
		Media absoluta (10 ⁹ /L) (IC 95 % bilateral)	Media porcentual (%) (IC 95 % bilateral)
Estudio 1 (dosis inicial de cápsulas de Miglustat 100 mg 3s veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	22	76,58	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		8,28 (1,88, 14,69)	16,0 % (-0,8, 32,8)
Fase de ampliación del Estudio 1			
Valor inicial (mes 0)	13	72,35	
Cambio desde el valor inicial a los 24 meses		13,58 (7,72, 19,43)	26,1 % (14,7, 37,5)
Estudio 2 (cápsulas de Miglustat 50 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	17	116,47	
Cambio desde el valor inicial a los 6 meses		5,35 (-6,31, 17,02)	2,0 % (-6,9, 10,8)
Fase de ampliación del Estudio 2			
Valor inicial (mes 0)	13	122,15	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		14,0 (-3,4, 31,4)	14,7 % (-1,4, 30,7)

Ensayo abierto con control activo:

El Estudio 3 fue un estudio abierto, aleatorizado y con control activo de 36 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1, que habían estado recibiendo terapia de reemplazo enzimático con imiglucerasa durante un mínimo de 2 años antes de ingresar en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a uno de los 3 grupos de tratamiento, de la siguiente manera:

- Solo cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día
- Solo imiglucerasa (dosis habitual del paciente)
- Cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día e imiglucerasa (dosis habitual)

Los pacientes fueron tratados durante 6 meses; 33 completaron el estudio. Dado que las cápsulas de Miglustat solo están indicadas como monoterapia, los resultados para los grupos de monoterapia se describen a continuación. En el mes 6, los resultados mostraron una disminución en el cambio porcentual medio del volumen hepático en el grupo de tratamiento con Miglustat en comparación con el grupo de solo imiglucerasa. No hubo diferencias significativas entre los grupos para los cambios absolutos medios del volumen hepático y esplénico, y la concentración de hemoglobina. Sin embargo, hubo una diferencia significativa entre los grupos de solo Miglustat y solo imiglucerasa en los recuentos de plaquetas en el mes 6; el grupo de solo Miglustat tuvo una disminución absoluta media del recuento de plaquetas de $21,6 \times 10^9/l$ y el de solo imiglucerasa un aumento absoluto medio del recuento de plaquetas de $10,1 \times 10^9/l$ (ver **Tablas 7-10**).

Período de ampliación

Veintinueve pacientes se inscribieron en una ampliación de 6 meses del Estudio 3. En la fase de ampliación, los 29 pacientes dejaron de recibir imiglucerasa y recibieron 100 mg de Miglustat en monoterapia 3 veces al día en forma abierta. En el mes 12, los resultados mostraron disminuciones no significativas en los recuentos de plaquetas desde el valor inicial en todos los grupos de tratamiento (por aleatorización original). Hubo una disminución significativa en el recuento de plaquetas desde el mes 6 hasta el mes 12 en el grupo originalmente aleatorizado al tratamiento con imiglucerasa y una disminución continua en el recuento de plaquetas en el grupo originalmente aleatorizado a solo Miglustat. No hubo cambios significativos en ningún grupo de tratamiento para el volumen hepático y esplénico, o la concentración de hemoglobina (ver **Tablas 7-10**).

Tabla 7: Cambios en el volumen hepático del Estudio 3 y fase de ampliación

	Solo imiglucerasa	Solo cápsulas de Miglustat
Estudio 3	n = 11	n = 10
Mes 0	1,81	1,58
Cambio del mes 6 (L)	0,04	-0,05
% cambio del mes 6	3,6 %	-2,9 %
% diferencia media ajustada de imiglucerasa (IC 95 %)		-4,5 % (-13,2, 4,2)
Fase de ampliación*	n = 10	n = 8
Mes 0	1,94	1,60
Cambio del mes 12 (L)	-0,05	-0,01
% cambio del mes 12	-0,7 %	-0,8 %

* Todos los pacientes recibieron cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día en monoterapia desde el mes 6 hasta el mes 12.

Los resultados del volumen esplénico del Estudio 3 y su ampliación se resumen en la **Tabla 8**.

Tabla 8: Cambios en el volumen esplénico del Estudio 3 y fase de ampliación

	Solo imiglucerasa	Solo cápsulas de Miglustat
Estudio 3	n = 8	n = 7
Mes 0	0,61	0,69
Cambio del mes 6 (L)	-0,02	-0,03
% cambio del mes 6	-2,1 %	-4,8 %
% diferencia media ajustada de imiglucerasa (IC 95 %)		-5,8 % (-22,1, 10,5)
Fase de ampliación*	n = 7	n = 6
Mes 0	0,83	0,57
Cambio del mes 12 (L)	0,04	-0,05
% cambio del mes 12	1,5 %	-6,1 %

* Todos los pacientes recibieron cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día en monoterapia desde el mes 6 hasta el mes 12.

Los resultados de las concentraciones de hemoglobina del Estudio 3 y su ampliación se resumen en la **Tabla 9**.

Tabla 9: Cambios en la concentración de hemoglobina del Estudio 3 y fase de ampliación

	Solo imiglucerasa	Solo cápsulas de Miglustat
Estudio 3	n = 12	n = 10
Mes 0	13,18	12,44
Cambio del mes 6 (g/dl)	-0,15	-0,31
% cambio del mes 6	-1,2 %	-2,4 %
% diferencia media ajustada de imiglucerasa (IC del 95 %)		1,9 % (-6,4, 2,6)
Fase de ampliación*	n = 10	n = 9
Mes 0	13,39	12,46
Cambio del mes 12 (g/dl)	-0,48	-0,13
% cambio del mes 12	-3,1 %	-1,1 %

* Todos los pacientes recibieron cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día en monoterapia desde el mes 6 hasta el mes 12.

Los resultados del recuento de plaquetas del Estudio 3 y su ampliación se resumen en la **Tabla 10**

Tabla 10: Cambios en el recuento de plaqueta del Estudio 3 y fase de ampliación

	Solo imiglucerasa	Solo cápsulas de Miglustat
Estudio 3	n = 12	n = 10
Mes 0	165,75	170,55
Cambio del mes 6 (10 ⁹ /L)	15,29	-21,60
% cambio del mes 6	10,1 %	-9,6 %
% diferencia media ajustada de imiglucerasa (IC 95 %)		-17,1 % (-32,9, -1,3)
Fase de ampliación*	n = 10	n = 9
Mes 0	170,05	184,83
Cambio del mes 12 (10 ⁹ /L)	-3,75	-27,39
% cambio del mes 12	-3,2 %	-10,4 %

* Todos los pacientes recibieron cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día en monoterapia desde el mes 6 hasta el mes 12.

Los pacientes con recuentos de plaquetas superiores a $150 \times 10^9/l$ al inicio del estudio, que fueron aleatorizados al tratamiento con cápsulas de Miglustat, tuvieron disminuciones significativas en el recuento de plaquetas en el mes 12.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de una dosis oral de 100 mg, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima observada de Miglustat ($t_{m\acute{a}x}$) osciló entre 2 y 2,5 horas en pacientes con enfermedad de Gaucher. Las concentraciones plasmáticas muestran una disminución biexponencial, caracterizada por una fase de distribución corta y una de eliminación más prolongada. La vida media efectiva de Miglustat es de aproximadamente 6 a 7 horas, lo que predice que el estado de equilibrio se alcanzará entre 1,5 y 2 días después del inicio de la administración de la dosis 3 veces al día.

Miglustat, en dosis de 50 y 100 mg 3 veces al día en pacientes con enfermedad de Gaucher, exhibe una farmacocinética proporcional a la dosis. La farmacocinética de Miglustat no se alteró después de la administración repetida de la dosis de 3 veces al día durante un máximo de 12 meses.

En sujetos sanos, la coadministración de cápsulas de Miglustat con alimentos da como resultado una disminución en la velocidad de absorción de Miglustat (la concentración plasmática máxima [$C_{m\acute{a}x}$] disminuyó un 36 % y la $t_{m\acute{a}x}$ se retrasó 2 h), pero no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre el grado de absorción de Miglustat (el área bajo la curva de la concentración plasmática [AUC] se redujo un 14 %). La biodisponibilidad oral media de una cápsula de Miglustat de 100 mg es de aproximadamente el 97 % en relación con una solución oral administrada en ayunas. La farmacocinética de Miglustat fue similar entre pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 y sujetos sanos después de la administración de una dosis única de Miglustat de 100 mg.

Distribución

Miglustat no se une a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución aparente medio de Miglustat es de 83 a 105 litros en pacientes con enfermedad de Gaucher. En estado estacionario, la concentración de Miglustat en el líquido cefalorraquídeo de 6 pacientes que no tenían enfermedad de Gaucher fue del 31,4 al 67,2 % de la concentración plasmática, lo que indica que Miglustat atraviesa la barrera hematoencefálica.

Metabolismo y excreción

La principal vía de excreción de Miglustat es a través del riñón. Tras la administración de una dosis única de 100 mg de ^{14}C -Miglustat a voluntarios sanos, el 83 % de la radiactividad se recuperó en la orina y el 12 % en las heces. En sujetos sanos, el 67 % de la dosis administrada se excretó sin cambios en la orina durante 72 horas. El metabolito más abundante en la orina fue el glucurónido de Miglustat que representa el 5 % de la dosis. La vida media terminal de radiactividad en plasma fue de 150 horas, lo que sugiere la presencia de uno o más metabolitos con una vida media prolongada. No se ha identificado el metabolito responsable de esta observación, pero puede acumularse y alcanzar concentraciones superiores a las del Miglustat en estado estacionario.

Poblaciones especiales

Sexo: No hubo diferencias de sexo estadísticamente significativas en la farmacocinética de Miglustat, según el análisis de datos agrupados.

Raza: No se han evaluado las diferencias étnicas en la farmacocinética de Miglustat en pacientes con enfermedad de Gaucher. Sin embargo, el aclaramiento oral aparente (CL/F) de Miglustat en pacientes de ascendencia judía asquenazí no fue estadísticamente diferente a la de otros (1 asiático y 15 caucásicos), según un análisis entre estudios.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios para evaluar la farmacocinética de Miglustat en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: Los datos limitados en pacientes sin enfermedad de Gaucher con insuficiencia renal indican que el CL/F de Miglustat disminuye con la función renal disminuida. Si bien el número de sujetos con insuficiencia renal leve y moderada fue muy pequeño, los datos sugieren una disminución aproximada en el CL/F del 40 % y 60 %, respectivamente, lo que justifica la necesidad de disminuir la dosis de Miglustat en estos pacientes, dependiendo de los niveles de *clearance* de creatinina (Clcr) (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN - Pacientes con insuficiencia renal**).

Los datos sobre insuficiencia renal grave se limitan a 2 pacientes con Clcr en el rango de 18 a 29 ml/min

y no se pueden extrapolar por debajo de este rango. Estos datos sugieren una disminución en CL/F de, al menos, un 70 % en pacientes con insuficiencia renal grave (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN -Pacientes con insuficiencia renal) y USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS - Insuficiencia renal).**

Estudios de interacción farmacológica

Miglustat no inhibe el metabolismo de varios sustratos de las enzimas del citocromo P450, incluidas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP4A11 *in vitro*; en consecuencia, es poco probable que se presenten interacciones significativas, mediante la inhibición de estas enzimas, con fármacos que sean sustratos.

Se evaluó la interacción farmacológica entre las cápsulas de Miglustat (Miglustat 100 mg por vía oral 3 veces al día) e imiglucerasa 7,5 o 15 U/kg/día en pacientes estabilizados con imiglucerasa después de un mes de coadministración. No hubo un efecto significativo de imiglucerasa sobre la farmacocinética de Miglustat con la coadministración de imiglucerasa y Miglustat, dando como resultado una reducción del 22 % en la $C_{máx}$ y del 14 % en el AUC para Miglustat. Si bien la administración de las cápsulas de Miglustat pareció aumentar un 70 % el aclaramiento de imiglucerasa, estos resultados no son concluyentes debido al pequeño número de sujetos estudiados y a que los pacientes tomaron dosis variables de imiglucerasa (Ver **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**).

La terapia concomitante con loperamida durante los estudios clínicos no pareció alterar significativamente la farmacocinética de Miglustat.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIÓN

YARGESA/Miglustat 100 mg: Envases conteniendo 15 y 90 cápsulas duras.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 20 °C y 25 °C en su envase original. Se permiten excursiones de entre 15 °C y 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: ALLPHAMED PHARBIL ARZNEIMITTEL GMBH, Hild
para EDENBRIDGE PHARMACEUTICALS, LLC

GOMBERG, Mariana Rodolfo
CUIL 20047031932



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



YARGESA
MIGLUSTAT 100 mg
Cápsula dura

Venta bajo receta
Industria Alemana

FORMULA CUALI- CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de **YARGESA** contiene: Miglustat 100 mg. Excipientes: Almidón glicolato de sodio (Tipo A) 6,00 mg; povidona 2,50mg; estearato de magnesio 1,50 mg; gelatina 37,24 mg; dióxido de titanio E171 0,76 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor enzimático. Inhibidor de la glucosilceramida sintasa
Código ATC: A16AX06

INDICACIONES

YARGESA está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 de leve a moderada en quienes la terapia de reemplazo enzimático no es una opción terapéutica

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de administración

La terapia debe ser indicada por médicos con experiencia en el manejo de la enfermedad de Gaucher. La dosis recomendada para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 es una cápsula de 100 mg administrada por vía oral 3 veces al día a intervalos regulares. Si se omite una dosis, la siguiente cápsula de **YARGESA** debe tomarse a la próxima hora programada.

Puede ser necesario reducir la dosis a una cápsula de 100 mg una o 2 veces al día en algunos pacientes debido a reacciones adversas, como temblor o diarrea.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr 50-70 ml/min/1,73 m²), la administración de **YARGESA** se debe iniciar con una dosis de 100 mg 2 veces al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr 30-50 ml/min/1,73 m²), la administración de **YARGESA** se debe iniciar con una dosis de una cápsula de 100 mg al día. No se recomienda el uso de **YARGESA** en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr <30 ml/min/1,73 m²) (Ver **USO EN POBLACIONES ESPECIALES**).

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a Miglustat o alguno de los excipientes descriptos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Neuropatía periférica:

En los estudios clínicos se informaron casos de neuropatía periférica en el 3 % de los pacientes con enfermedad de Gaucher tratados con Miglustat. Se debe realizar una evaluación neurológica a todos los pacientes que reciben Miglustat antes de iniciar el tratamiento y cada 6 meses durante este. En los pacientes que desarrollen síntomas de neuropatía periférica como dolor, debilidad, entumecimiento y hormigueo, se debe realizar una reevaluación de la relación riesgo/beneficio de la terapia con Miglustat, y se puede considerar la interrupción del tratamiento.

Temblor:

Aproximadamente el 30 % de los pacientes informaron temblor o exacerbación del temblor existente durante el tratamiento. El temblor se describió como un temblor fisiológico exagerado de las manos. En general comenzó dentro del primer mes de terapia y, en muchos casos, se resolvió entre 1 y 3 meses durante el tratamiento. Se puede reducir la dosis para mejorar los síntomas o suspender el tratamiento si el temblor no se resuelve dentro de los días posteriores a la reducción de la dosis.

Diarrea y pérdida de peso:

La diarrea y la pérdida de peso fueron frecuentes en los estudios clínicos, y ocurrieron en aproximadamente el 85 % y hasta el 65 % de los pacientes tratados con Miglustat, respectivamente. La diarrea parece ser el resultado de la actividad inhibidora de Miglustat sobre las disacaridasas intestinales como la sacarasa-isomaltasa en el tracto gastrointestinal. La absorción reducida de los disacáridos de la dieta en el intestino delgado provoca una diarrea osmótica. No está claro si la pérdida de peso es el resultado de la diarrea y las molestias gastrointestinales asociadas, de una disminución en la ingesta de alimentos o una combinación de estos u otros factores. La incidencia de pérdida de peso fue más evidente en los primeros 12 meses de tratamiento. La diarrea disminuyó con el tiempo durante el tratamiento continuo con Miglustat, lo que puede deberse a la modificación de la dieta (p. ej., reducción de la ingesta de sacarosa, lactosa y otros carbohidratos), a tomar Miglustat entre las comidas y/o a medicamentos antidiarreicos, más comúnmente loperamida. Se puede indicar a los pacientes que en caso de presentar diarrea durante el tratamiento con Miglustat eviten los alimentos con alto contenido de carbohidratos.

Los pacientes con episodios gastrointestinales persistentes que no responden a las intervenciones habituales (p. ej., modificación de la dieta) deben ser evaluados para determinar si existe una enfermedad gastrointestinal subyacente significativa. No se ha evaluado la seguridad del tratamiento de Miglustat en pacientes con enfermedad gastrointestinal significativa, como enfermedad inflamatoria intestinal. Solo se debe administrar Miglustat en estos pacientes después de considerar los riesgos y beneficios del tratamiento continuo.

Reducciones en el recuento de plaquetas:

En los estudios clínicos que evaluaron el uso de Miglustat en el tratamiento de indicaciones distintas de la enfermedad de Gaucher tipo 1, se observaron reducciones leves en el recuento de plaquetas sin asociación con hemorragia en algunos pacientes; aproximadamente el 40 % de los pacientes en ese estudio tenían recuentos de plaquetas bajos (definidos como inferiores a $150 \times 10^9/l$) antes de iniciar el tratamiento con Miglustat. Se recomienda la monitorización del recuento de plaquetas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Se observaron reducciones leves en el recuento de plaquetas sin asociación con hemorragia en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 que cambiaron de la terapia de reemplazo enzimático a Miglustat.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Carcinogénesis:

Se han realizado estudios de carcinogenicidad de 2 años con Miglustat en ratones CD-1 a dosis orales de hasta 500 mg/kg/día y en ratas Sprague Dawley a dosis orales de hasta 180 mg/kg/día. La administración oral de Miglustat durante 104 semanas produjo adenocarcinomas mucinosos del intestino grueso a 210, 420 y 500 mg/kg/día (alrededor de 3, 6 y 7 veces la dosis humana recomendada, respectivamente, según el área de superficie corporal [ASC]) en ratones macho y a 420 y 500 mg/kg/día (aproximadamente 6 y 7 veces la dosis humana recomendada, según el ASC) en ratones hembra. Los adenocarcinomas se consideraron raros en ratones CD-1 y ocurrieron en presencia de lesiones inflamatorias e hiperplásicas en el intestino grueso de machos y hembras. En ratas, la administración oral de Miglustat durante 100 semanas produjo un aumento de la incidencia de adenomas de células intersticiales de los testículos a los 30, 60 y 180 mg/kg/día (alrededor de 1, 2 y 5 veces la dosis humana recomendada, respectivamente, según el ASC).

Mutagénesis:

Miglustat no fue mutagénico ni clastogénico en una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* que incluyeron la mutación bacteriana inversa (Ames), la aberración cromosómica (en linfocitos humanos), la mutación genética en células de mamíferos (ovario de hámster chino) y los estudios de micronúcleos de ratón.

Alteración de la fertilidad:

Se administró Miglustat por sonda oral a ratas macho en dosis de 20, 60, 180 mg/kg/día, comenzando al menos 14 días antes del apareamiento y continuando hasta el apareamiento. Se observaron efectos sobre los parámetros de los espermatozoides (concentración, motilidad y morfología) que causaron una disminución de la fertilidad en todos los niveles de dosis (el nivel de dosis más bajo fue 0,65 veces la dosis terapéutica humana en mg/m^2). Se demostró la reversibilidad 6 semanas después de la suspensión de la administración del fármaco. Se observaron hallazgos de degeneración y atrofia de los túbulos seminíferos en los testículos en estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas.

Se administró Miglustat por sonda oral a ratas hembra en dosis de 20, 60, 180 mg/kg/día, comenzando 14 días antes del apareamiento y continuando hasta el día 17 de la gestación. No hubo efectos sobre el

rendimiento de apareamiento o la fertilidad en ratas hembra a dosis de hasta 180 mg/kg/día. Sin embargo, se observó un aumento de la pérdida posimplantación y una disminución de la supervivencia embrionaria a dosis superiores o iguales a 60 mg/kg/día (≥ 2 veces la dosis terapéutica humana en mg/m²).

Toxicología y/o Farmacología animal

Se observaron hallazgos histopatológicos en ausencia de signos clínicos en el sistema nervioso central del mono (cerebro, columna vertebral) que incluían mineralización vascular, además de mineralización y necrosis de la sustancia blanca a 750 mg/kg/día (4 veces la exposición sistémica terapéutica humana según comparaciones del AUC de la concentración plasmática) en un estudio de toxicidad oral de 52 semanas con dosis de 750 y 2000 mg/kg/d. Se observó vacuolización de la sustancia blanca en ratas a las que se les administró una dosis oral por sonda ≥ 180 mg/kg/d (6 veces la exposición terapéutica humana según comparaciones del AUC, mg/m²) en un estudio de 4 semanas con dosis de 180, 840 y 4200 mg/kg/d. La vacuolización a veces puede ocurrir como un artefacto del procesamiento de tejidos. Los hallazgos en perros incluyeron temblor y ausencia de reflejos corneales en dosis de 105 mg/kg/día (10 veces la exposición sistémica terapéutica humana, según comparaciones del AUC, mg/m²) después de un estudio de toxicidad por sonda oral de 4 semanas con dosis de 35, 70, 105 y 140 mg/kg/d. Se observó ataxia, disminución/ausencia de reflejos pupilares, palpebrales o rotulianos en un perro en dosis ≥ 495 mg/kg/día (50 veces la exposición sistémica terapéutica humana según comparaciones del AUC, mg/m²), en un estudio de toxicidad por sonda oral de 2 semanas con dosis de 85, 165, 495 y 825 mg/kg/d.

Se observaron cataratas en ratas en dosis ≥ 180 mg/kg/día (4 veces la exposición sistémica terapéutica humana, según el AUC) en un estudio de toxicidad por sonda oral de 52 semanas con dosis de 180, 420, 840 y 1680 mg/kg/d.

Se observaron necrosis, inflamación y hemorragia gastrointestinal en perros a dosis ≥ 85 mg/kg/día (9 veces la exposición sistémica terapéutica humana según comparaciones del AUC en mg/m²) después de un estudio de toxicidad oral (cápsula) de 2 semanas con dosis de 85, 165, 495 y 825 mg/kg/d. Se produjo una toxicidad gastrointestinal similar en ratas a 1200 mg/kg/día (7 veces la exposición sistémica terapéutica humana, según el AUC) en un estudio de toxicidad por sonda oral de 26 semanas con dosis de 300, 600 y 1200 mg/kg/d. En los monos, se produjo una toxicidad gastrointestinal similar en dosis ≥ 750 mg/kg/día (6 veces la exposición sistémica terapéutica humana, según el AUC) después de un estudio de toxicidad por sonda oral de 52 semanas con dosis de 750 y 2000 mg/kg/d.

Interacciones farmacológicas

Si bien la coadministración de cápsulas de Miglustat pareció aumentar un 70 % la depuración de imiglucerasa, estos resultados no son concluyentes debido al pequeño número de pacientes estudiados y a que los pacientes tomaron dosis variables de imiglucerasa.

Poblaciones especiales

Embarazo y Lactancia

Embarazo:

En función de hallazgos en estudios de reproducción en animales, Miglustat podría causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Los datos disponibles de informes de casos posteriores a la comercialización sobre el uso de Miglustat en el embarazo no son suficientes para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo, o resultados maternos o fetales adversos. Existen riesgos asociados con la enfermedad de Gaucher tipo 1 sintomática durante el embarazo, que incluyen hepatoesplenomegalia y trombocitopenia (consulte Consideraciones clínicas). Se debe asesorar a las mujeres embarazadas acerca de los posibles riesgos para el feto.

En estudios de reproducción en animales, Miglustat fue tóxico para la madre en conejos a exposiciones cercanas a la dosis terapéutica humana esperada y causó toxicidad embrionaria en ratas a dosis 2 veces mayores que la dosis humana recomendada. No se observaron resultados adversos para el desarrollo con la administración de Miglustat a ratas preñadas a niveles de dosis 6 veces superiores a la dosis humana recomendada.

Consideraciones clínicas:

Riesgo materno y embrionaria asociado con enfermedades

El embarazo puede exacerbar los síntomas de la enfermedad de Gaucher tipo 1 o causar nuevas

manifestaciones de la enfermedad. Las manifestaciones de la enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden conducir a una evolución adversa del embarazo, incluidas la hepatoesplenomegalia que puede interferir con el crecimiento normal del feto, y la trombocitopenia que puede provocar un aumento del sangrado y una posible hemorragia.

Datos preclínicos de seguridad

En ratas hembra a las que se les administró Miglustat por sonda oral a dosis de 20, 60 y 180 mg/kg/día, comenzando 14 días antes del apareamiento y continuando hasta el día 17 de gestación (organogénesis), se observó un aumento de la pérdida posimplantación, una disminución de la supervivencia embrionaria y una disminución del peso de los fetos y las crías a dosis ≥ 60 mg/kg/día (≥ 2 veces la dosis terapéutica humana en mg/m²). También se administró Miglustat a ratas preñadas mediante sonda oral a dosis de 20, 60 y 180 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta la lactancia (día 20 posparto). Se observaron partos tardíos y prolongados con disminución de nacidos vivos a dosis ≥ 60 mg/kg/día (≥ 2 veces la dosis terapéutica humana en mg/m²).

En conejas preñadas que recibieron Miglustat por sonda oral a dosis de 15, 30 y 45 mg/kg/día durante los días 6 a 18 de gestación (organogénesis), se observó toxicidad materna, incluidas muertes maternas (para todas las dosis), consumo reducido de alimentos (dosis de 30 y 45 mg/kg/día) y disminución del aumento de peso corporal (dosis de 15 y 30 mg/kg/día). El nivel de dosis de 15 mg/kg/día fue 0,97 veces la dosis terapéutica humana en mg/m².

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, se administró Miglustat por sonda oral en dosis de 20, 60, 180 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia, y se observó una disminución de los nacidos vivos en las madres, así como una disminución del aumento del peso corporal en la descendencia a dosis ≥ 60 mg/kg/día (≥ 2 veces la dosis terapéutica humana en mg/m²). No hubo ningún efecto sobre las evaluaciones de comportamiento y aprendizaje, maduración sexual o rendimiento reproductivo de la descendencia en dosis de hasta 180 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis terapéutica humana en mg/m²).

Lactancia:

No existen datos disponibles sobre la presencia de Miglustat en la leche materna humana o animal, los efectos sobre el lactante o sobre la producción de leche. Teniendo en cuenta las propiedades físicas de Miglustat, es probable que esté presente en la leche materna. Debido a las probabilidades de reacciones adversas graves en lactantes, se debe recomendar a las mujeres que no amamenten.

Hombres y mujeres con capacidad de reproducción

Infertilidad:

Los resultados de un pequeño estudio clínico en siete varones adultos sanos que recibieron Miglustat durante seis semanas no indicaron efectos sobre la fertilidad masculina. Los estudios en ratas macho han demostrado que Miglustat disminuyó la fertilidad, pero los hallazgos fueron reversibles. Los estudios en ratas hembra han demostrado un aumento de la pérdida postimplantación y una disminución de la supervivencia embrionaria (consulte Uso en poblaciones especiales)

Pacientes pediátricos

No se determinó la seguridad y la eficacia de Miglustat en pacientes pediátricos. En un conjunto de datos de seguridad de estudios clínicos combinados de 45 pacientes menores de 18 años expuestos a Miglustat en indicaciones distintas de la enfermedad de Gaucher tipo 1, los percentiles medios de peso y altura ajustados por edad y sexo disminuyeron durante el primer año de tratamiento, pero después se estabilizaron. La duración media de la exposición en estos estudios osciló entre 2 y 2,6 años; algunos pacientes pediátricos estuvieron expuestos hasta 4 años. Sin embargo, el efecto de Miglustat sobre el aumento de peso y altura a largo plazo en pacientes pediátricos no está claro.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de Miglustat no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de ≥ 65 años para determinar si respondían de manera diferente que los más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes. La elección de la dosis para un adulto mayor debe ser prudente, en general se debe comenzar en el extremo menor del rango de posología, teniendo en cuenta la mayor frecuencia función hepática, renal y cardíaca reducida, enfermedades y tratamientos farmacológicos concomitantes.

Insuficiencia renal

Se sabe que Miglustat se excreta sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**)

En pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr 50-70 ml/min/1,73 m²), se debe iniciar la administración de las cápsulas de Miglustat a una dosis de 100 mg 2 veces al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr 30-50 ml/min/1,73 m²), se debe iniciar la administración de las cápsulas de Miglustat a una dosis de 100 mg una vez al día.

No se recomienda el uso de las cápsulas de Miglustat en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr <30 ml/min/1,73 m²).

Dado que los adultos mayores son más propensos a presentar una disminución en la función renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y puede resultar útil monitorear la función renal. No se investigó el impacto de la hemodiálisis en la eliminación de Miglustat.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otras partes del prospecto:

- Neuropatía periférica (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Temblor (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Diarrea y pérdida de peso (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Reducciones en el recuento de plaquetas (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 80 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 en 2 estudios de monoterapia abiertos, no controlados; un estudio abierto, con control activo; y 2 ampliaciones, que recibieron cápsulas de Miglustat en dosis de 50 mg a 200 mg 3 veces al día. Los pacientes tenían entre 18 y 69 años en el primer tratamiento. La población se distribuyó uniformemente por sexo.

La reacción adversa grave más frecuente informada en el tratamiento con Miglustat en los estudios clínicos fue neuropatía periférica (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con cápsulas de Miglustat (que ocurrieron en ≥5 %) que se consideraron relacionadas con Miglustat se muestran en las **Tablas 1 y 2** (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron intervención fueron diarrea y temblor. En 2 estudios de monoterapia abiertos, no controlados, se trató a pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 con cápsulas de Miglustat con una dosis inicial de 100 mg 3 veces al día (rango de dosis de 100 a 200 mg 3 veces al día) durante un máximo de 12 meses en 28 pacientes (Estudio 1), o con una dosis de 50 mg 3 veces al día durante un máximo de 6 meses en 18 pacientes (Estudio 2). La **Tabla 1** enumera las reacciones adversas que ocurrieron durante los estudios en ≥5 % de los pacientes.

Tabla 1: Reacciones adversas en ≥5 % de los pacientes en 2 estudios de monoterapia abiertos, no controlados de cápsulas de Miglustat

	Incidencia de reacciones adversas	
	Estudio 1 (dosis inicial de 100 mg 3 veces al día)	Estudio 2 (50 mg 3 veces al día)
Pacientes ingresados en el estudio (n)	28	18
Sistema corporal - Término preferido	% de pacientes que informan	% de pacientes que informan
Sistema gastrointestinal		
Diarrea	89	89
Flatulencia	29	44
Dolor abdominal	18	50
Náuseas	14	22
Vómitos	4	11
Distensión abdominal	0	6
Anorexia	7	0
Dispepsia	7	0
Dolor epigástrico no relacionado con la Alimentación	0	6
Trastornos nutricionales y del metabolismo		

Pérdida de peso	39	67
Sistema nervioso periférico central		
Dolor de cabeza	21	22
Temblor	11	11
Mareos	0	11
Calambres en las piernas	4	11
Parestesia	7	0
Migraña	0	6
Trastornos de la vista		
Trastorno visual	0	17
Trastornos musculoesqueléticos		
Calambres	0	11
Trastornos de las plaquetas, hemorragia y de Coagulación		
Trombocitopenia	7	6
Trastornos reproductivos femeninos		
Trastornos menstruales	0	6

En un estudio abierto, con control activo, 36 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 fueron tratados con cápsulas de Miglustat, imiglucerasa o cápsulas de Miglustat más imiglucerasa (Estudio 3) durante un máximo de 12 meses. La **Tabla 2** enumera las reacciones adversas que ocurrieron durante el estudio en $\geq 5\%$ de los pacientes.

Tabla 2: Reacciones adversas en $\geq 5\%$ de los pacientes en un estudio abierto, con control activo

	Incidencia de reacciones adversas	
	Solo cápsulas de Miglustat	Solo imiglucerasa
Pacientes ingresados en el estudio (n)	12	12
Sistema corporal - Término preferido	% de pacientes que informan	% de pacientes que informan
Sistema gastrointestinal		
Diarrea	100	0
Dolor abdominal	67	0
Flatulencia	50	0
Estreñimiento	8	0
Náuseas	8	0
Boca seca	8	0
El cuerpo como un todo		
Dolor	0	8
Debilidad generalizada	17	0
Distensión abdominal	8	0
Dolor de espalda	8	0
Pesadez en las extremidades	8	0
Trastornos nutricionales y del metabolismo		
Pérdida de peso	67	0
Sistema nervioso periférico central		
Temblor	17	0
Mareos	8	0
Calambres en las piernas	8	0
Marcha inestable	8	0
Trastornos psiquiátricos		
Pérdida de memoria	8	0

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

La enfermedad de Gaucher tipo 1 es causada por una deficiencia funcional de la glucocerebrosidasa, la enzima que media la degradación de glucosilceramida glucoesfingolípido.

Miglustat funciona como un inhibidor competitivo y reversible de la enzima glucosilceramida sintasa, la enzima inicial en una serie de reacciones que da como resultado la síntesis de la mayoría de los glucoesfingolípidos.

La Miglustat ayuda a disminuir la tasa de biosíntesis de glucoesfingolípidos, de modo que la cantidad de glucoesfingolípidos se reduce a un nivel que permite que la actividad residual de la enzima glucocerebrosidasa deficiente sea más eficaz (terapia de reducción de sustrato). Los estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que Miglustat puede reducir la síntesis de glucoesfingolípidos a base de glucosilceramidas.

Estudios clínicos

Se investigó la eficacia de Miglustat en la enfermedad de Gaucher tipo 1 en 2 estudios abiertos, no controlados y en uno aleatorizado, abierto y con control activo con reemplazo enzimático administrado como imiglucerasa. Los pacientes que recibieron las cápsulas de Miglustat fueron tratados con dosis entre 100 y 600 mg al día, aunque la mayoría se mantuvo con dosis entre 200 y 300 mg al día. Los parámetros de eficacia incluyeron la evaluación del volumen hepático y esplénico, la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas. Un total de 80 pacientes estuvieron expuestos a Miglustat durante los 3 estudios y período de ampliación.

Estudio de monoterapia abiertos, no controlados:

En el Estudio 1, se administraron cápsulas de Miglustat a una dosis inicial de 100 mg 3 veces al día durante 12 meses (rango de dosis de 100 mg una vez al día a 200 mg 3 veces al día) a 28 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1, que no podían recibir terapia de reemplazo enzimático y que no habían recibido terapia de reemplazo enzimático en los 6 meses anteriores. Veintidós pacientes completaron el estudio. Después de 12 meses de tratamiento, los resultados mostraron reducciones porcentuales medias significativas con respecto al valor inicial del volumen hepático (12 %) y esplénico (19 %), un aumento no significativo desde el valor inicial en la concentración media absoluta de hemoglobina de 0,26 g/dl y un aumento absoluto medio desde el inicio en el recuento de plaquetas de $8 \times 10^9/l$ (ver **Tablas 3-6**).

En el Estudio 2, se administraron cápsulas de Miglustat a una dosis inicial de 50 mg 3 veces al día durante 6 meses a 18 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1, que no podían recibir terapia de reemplazo enzimático y que no habían recibido terapia de reemplazo enzimático en los 6 meses anteriores. Diecisiete pacientes completaron el estudio. Después de 6 meses de tratamiento, los resultados mostraron reducciones porcentuales medias significativas con respecto al valor inicial del volumen hepático (6 %) y esplénico (5 %). Hubo una disminución absoluta media no significativa desde el valor inicial en la concentración de hemoglobina de 0,13 g/dl y un aumento absoluto medio no significativo desde el valor inicial en el recuento de plaquetas de $5 \times 10^9/l$ (ver **Tablas 3-6**).

Período de ampliación:

Dieciocho pacientes se inscribieron en una ampliación de 12 meses del Estudio 1. Un subconjunto de pacientes que continuaron en la ampliación presentó volúmenes hepáticos promedio iniciales más grandes y recuentos de plaquetas y concentraciones de hemoglobina iniciales más bajos que la población del estudio original (ver **Tablas 3-6**). Después de un total de 24 meses de tratamiento, hubo disminuciones medias significativas desde el valor inicial de los volúmenes hepáticos y esplénicos del 15 % y 27 %, respectivamente, y aumentos absolutos medios significativos desde el valor inicial de la concentración de hemoglobina y del recuento de plaquetas de 0,9 g/dl y $14 \times 10^9/l$, respectivamente (ver **Tablas 3-6**).

Dieciséis pacientes se inscribieron en una ampliación de 6 meses del Estudio 2. Después de un total de 12 meses de tratamiento, hubo una disminución media con respecto al valor inicial del volumen esplénico del 10 %, mientras que el porcentaje medio de disminución en el volumen hepático se mantuvo en el 6 %. No hubo cambios significativos en las concentraciones de hemoglobina ni en el recuento de plaquetas (ver **Tablas 3-6**).

Los resultados del volumen hepático de los Estudios 1 y 2 y sus ampliaciones se resumen en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Cambios en el volumen hepático en dos estudios de monoterapia abiertos, no controlados de cápsulas de Miglustat con período de ampliación

	N	Volumen hepático	
		Media absoluta (L) (IC 95 % bilateral)	Media porcentual (%) (IC 95 % bilateral)
Estudio 1 (dosis inicial de cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	21	2,39	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		-0,28 (-0,38, -0,18)	-12,1 % (-16,4, 7,9)
Fase de ampliación del Estudio 1			
Valor inicial (mes 0)	12	2,54	
Cambio desde el valor inicial a los 24 meses		-0,36 (-0,48, -0,24)	-14,5 % (-19,3, 9,7)

Estudio 2 (cápsulas de Miglustat 50 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	17	2,45	
Cambio desde el valor inicial a los 6 meses		-0,14 (-0,25, -0,03)	-5,9 % (-9,9, -1,9)
Fase de ampliación del Estudio 2			
Valor inicial (mes 0)	13	2,35	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		-0,17 (-0,3, -0,0)	-6,2 % (-12,0, -0,5)

Los resultados del volumen esplénico de los Estudios 1 y 2, y sus ampliaciones se resumen en la **Tabla 4**.

Tabla 4: Cambios en el volumen esplénico en dos estudios de monoterapia abiertos, no controlados de cápsulas de Miglustat con período de ampliación

	N	Volumen esplénico	
		Media absoluta (L) (IC 95 % bilateral)	Media porcentual (%) (IC 95 % bilateral)
Estudio 1 (dosis inicial de cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	18	1,64	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		-0,32 (-0,42, -0,22)	-19,0 % (-23,7, -14,3)
Fase de ampliación del Estudio 1			
Valor inicial (mes 0)	10	1,56	
Cambio desde el valor inicial a los 24 meses		-0,42 (-0,53, -0,30)	-26,4 % (-30,4, -22,4)
Estudio 2 (cápsulas de Miglustat 50 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	11	1,98	
Cambio desde el valor inicial a los 6 meses		-0,09 (-0,18, -0,01)	-4,5 % (-8,2, -0,7)
Fase de ampliación del Estudio 2			
Valor inicial (mes 0)	9	1,98	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		-0,23 (-0,46, 0,00)	-10,1 % (-20,1, -0,1)

Los resultados de concentración de hemoglobina de los Estudios 1 y 2 y sus ampliaciones se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5: Cambios en la concentración de hemoglobina en dos estudios de monoterapia abiertos, no controlados de cápsulas de Miglustat con período de ampliación

	N	Concentración de hemoglobina	
		Media absoluta (g/dl) (IC 95 % bilateral)	Media porcentual (%) (IC 95 % bilateral)
Estudio 1 (dosis inicial de cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	22	11,94	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		0,26 (-0,05, 0,57)	2,6 % (-0,5, 5,7)
Fase de ampliación del Estudio 1			
Valor inicial (mes 0)	13	11,03	
Cambio desde el valor inicial a los 24 meses		0,91 (0,30, 1,53)	9,1 % (2,9, 15,2)
Estudio 2 (cápsulas de Miglustat 50 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	17	11,60	
Cambio desde el valor inicial a los 6 meses		-0,13 (-0,51, 0,24)	-1,3 % (-4,4, 1,8)
Fase de ampliación del Estudio 2			
Valor inicial (mes 0)	13	11,94	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		0,06 (-0,73, 0,85)	1,2 % (-5,2, 7,7)

Los resultados del recuento de plaquetas de los Estudios 1 y 2 y su ampliación se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6: Cambios en el recuento de plaquetas en dos estudios de monoterapia abiertos, no controlados de cápsulas de Miglustat con período de ampliación

	N	Recuento de plaquetas	
		Media absoluta (10 ⁹ /L) (IC 95 % bilateral)	Media porcentual (%) (IC 95 % bilateral)
Estudio 1 (dosis inicial de cápsulas de Miglustat 100 mg 3s veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	22	76,58	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		8,28 (1,88, 14,69)	16,0 % (-0,8, 32,8)
Fase de ampliación del Estudio 1			
Valor inicial (mes 0)	13	72,35	
Cambio desde el valor inicial a los 24 meses		13,58 (7,72, 19,43)	26,1 % (14,7, 37,5)
Estudio 2 (cápsulas de Miglustat 50 mg 3 veces al día)			
Valor inicial (mes 0)	17	116,47	
Cambio desde el valor inicial a los 6 meses		5,35 (-6,31, 17,02)	2,0 % (-6,9, 10,8)
Fase de ampliación del Estudio 2			
Valor inicial (mes 0)	13	122,15	
Cambio desde el valor inicial a los 12 meses		14,0 (-3,4, 31,4)	14,7 % (-1,4, 30,7)

Ensayo abierto con control activo:

El Estudio 3 fue un estudio abierto, aleatorizado y con control activo de 36 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1, que habían estado recibiendo terapia de reemplazo enzimático con imiglucerasa durante un mínimo de 2 años antes de ingresar en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a uno de los 3 grupos de tratamiento, de la siguiente manera:

- Solo cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día
- Solo imiglucerasa (dosis habitual del paciente)
- Cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día e imiglucerasa (dosis habitual)

Los pacientes fueron tratados durante 6 meses; 33 completaron el estudio. Dado que las cápsulas de Miglustat solo están indicadas como monoterapia, los resultados para los grupos de monoterapia se describen a continuación. En el mes 6, los resultados mostraron una disminución en el cambio porcentual medio del volumen hepático en el grupo de tratamiento con Miglustat en comparación con el grupo de solo imiglucerasa. No hubo diferencias significativas entre los grupos para los cambios absolutos medios del volumen hepático y esplénico, y la concentración de hemoglobina. Sin embargo, hubo una diferencia significativa entre los grupos de solo Miglustat y solo imiglucerasa en los recuentos de plaquetas en el mes 6; el grupo de solo Miglustat tuvo una disminución absoluta media del recuento de plaquetas de $21,6 \times 10^9/l$ y el de solo imiglucerasa un aumento absoluto medio del recuento de plaquetas de $10,1 \times 10^9/l$ (ver **Tablas 7-10**).

Período de ampliación

Veintinueve pacientes se inscribieron en una ampliación de 6 meses del Estudio 3. En la fase de ampliación, los 29 pacientes dejaron de recibir imiglucerasa y recibieron 100 mg de Miglustat en monoterapia 3 veces al día en forma abierta. En el mes 12, los resultados mostraron disminuciones no significativas en los recuentos de plaquetas desde el valor inicial en todos los grupos de tratamiento (por aleatorización original). Hubo una disminución significativa en el recuento de plaquetas desde el mes 6 hasta el mes 12 en el grupo originalmente aleatorizado al tratamiento con imiglucerasa y una disminución continua en el recuento de plaquetas en el grupo originalmente aleatorizado a solo Miglustat. No hubo cambios significativos en ningún grupo de tratamiento para el volumen hepático y esplénico, o la concentración de hemoglobina (ver **Tablas 7-10**).

Tabla 7: Cambios en el volumen hepático del Estudio 3 y fase de ampliación

	Solo imiglucerasa	Solo cápsulas de Miglustat
Estudio 3	n = 11	n = 10
Mes 0	1,81	1,58
Cambio del mes 6 (L)	0,04	-0,05
% cambio del mes 6	3,6 %	-2,9 %
% diferencia media ajustada de imiglucerasa (IC 95 %)		-4,5 % (-13,2, 4,2)
Fase de ampliación*	n = 10	n = 8
Mes 0	1,94	1,60
Cambio del mes 12 (L)	-0,05	-0,01
% cambio del mes 12	-0,7 %	-0,8 %

* Todos los pacientes recibieron cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día en monoterapia desde el mes 6 hasta el mes 12.

Los resultados del volumen esplénico del Estudio 3 y su ampliación se resumen en la **Tabla 8**.

Tabla 8: Cambios en el volumen esplénico del Estudio 3 y fase de ampliación

	Solo imiglucerasa	Solo cápsulas de Miglustat
Estudio 3	n = 8	n = 7
Mes 0	0,61	0,69
Cambio del mes 6 (L)	-0,02	-0,03
% cambio del mes 6	-2,1 %	-4,8 %
% diferencia media ajustada de imiglucerasa (IC 95 %)		-5,8 % (-22,1, 10,5)
Fase de ampliación*	n = 7	n = 6
Mes 0	0,83	0,57
Cambio del mes 12 (L)	0,04	-0,05
% cambio del mes 12	1,5 %	-6,1 %

* Todos los pacientes recibieron cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día en monoterapia desde el mes 6 hasta el mes 12.

Los resultados de las concentraciones de hemoglobina del Estudio 3 y su ampliación se resumen en la **Tabla 9**.

Tabla 9: Cambios en la concentración de hemoglobina del Estudio 3 y fase de ampliación

	Solo imiglucerasa	Solo cápsulas de Miglustat
Estudio 3	n = 12	n = 10
Mes 0	13,18	12,44
Cambio del mes 6 (g/dl)	-0,15	-0,31
% cambio del mes 6	-1,2 %	-2,4 %
% diferencia media ajustada de imiglucerasa (IC del 95 %)		1,9 % (-6,4, 2,6)
Fase de ampliación*	n = 10	n = 9
Mes 0	13,39	12,46
Cambio del mes 12 (g/dl)	-0,48	-0,13
% cambio del mes 12	-3,1 %	-1,1 %

* Todos los pacientes recibieron cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día en monoterapia desde el mes 6 hasta el mes 12.

Los resultados del recuento de plaquetas del Estudio 3 y su ampliación se resumen en la **Tabla 10**

Tabla 10: Cambios en el recuento de plaqueta del Estudio 3 y fase de ampliación

	Solo imiglucerasa	Solo cápsulas de Miglustat
Estudio 3	n = 12	n = 10
Mes 0	165,75	170,55
Cambio del mes 6 (10 ⁹ /L)	15,29	-21,60
% cambio del mes 6	10,1 %	-9,6 %
% diferencia media ajustada de imiglucerasa (IC 95 %)		-17,1 % (-32,9, -1,3)
Fase de ampliación*	n = 10	n = 9
Mes 0	170,05	184,83
Cambio del mes 12 (10 ⁹ /L)	-3,75	-27,39
% cambio del mes 12	-3,2 %	-10,4 %

* Todos los pacientes recibieron cápsulas de Miglustat 100 mg 3 veces al día en monoterapia desde el mes 6 hasta el mes 12.

Los pacientes con recuentos de plaquetas superiores a $150 \times 10^9/l$ al inicio del estudio, que fueron aleatorizados al tratamiento con cápsulas de Miglustat, tuvieron disminuciones significativas en el recuento de plaquetas en el mes 12.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de una dosis oral de 100 mg, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima observada de Miglustat ($t_{m\acute{a}x}$) osciló entre 2 y 2,5 horas en pacientes con enfermedad de Gaucher. Las concentraciones plasmáticas muestran una disminución biexponencial, caracterizada por una fase de distribución corta y una de eliminación más prolongada. La vida media efectiva de Miglustat es de aproximadamente 6 a 7 horas, lo que predice que el estado de equilibrio se alcanzará entre 1,5 y 2 días después del inicio de la administración de la dosis 3 veces al día.

Miglustat, en dosis de 50 y 100 mg 3 veces al día en pacientes con enfermedad de Gaucher, exhibe una farmacocinética proporcional a la dosis. La farmacocinética de Miglustat no se alteró después de la administración repetida de la dosis de 3 veces al día durante un máximo de 12 meses.

En sujetos sanos, la coadministración de cápsulas de Miglustat con alimentos da como resultado una disminución en la velocidad de absorción de Miglustat (la concentración plasmática máxima [$C_{m\acute{a}x}$] disminuyó un 36 % y la $t_{m\acute{a}x}$ se retrasó 2 h), pero no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre el grado de absorción de Miglustat (el área bajo la curva de la concentración plasmática [AUC] se redujo un 14 %). La biodisponibilidad oral media de una cápsula de Miglustat de 100 mg es de aproximadamente el 97 % en relación con una solución oral administrada en ayunas. La farmacocinética de Miglustat fue similar entre pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 y sujetos sanos después de la administración de una dosis única de Miglustat de 100 mg.

Distribución

Miglustat no se une a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución aparente medio de Miglustat es de 83 a 105 litros en pacientes con enfermedad de Gaucher. En estado estacionario, la concentración de Miglustat en el líquido cefalorraquídeo de 6 pacientes que no tenían enfermedad de Gaucher fue del 31,4 al 67,2 % de la concentración plasmática, lo que indica que Miglustat atraviesa la barrera hematoencefálica.

Metabolismo y excreción

La principal vía de excreción de Miglustat es a través del riñón. Tras la administración de una dosis única de 100 mg de ^{14}C -Miglustat a voluntarios sanos, el 83 % de la radiactividad se recuperó en la orina y el 12 % en las heces. En sujetos sanos, el 67 % de la dosis administrada se excretó sin cambios en la orina durante 72 horas. El metabolito más abundante en la orina fue el glucurónido de Miglustat que representa el 5 % de la dosis. La vida media terminal de radiactividad en plasma fue de 150 horas, lo que sugiere la presencia de uno o más metabolitos con una vida media prolongada. No se ha identificado el metabolito responsable de esta observación, pero puede acumularse y alcanzar concentraciones superiores a las del Miglustat en estado estacionario.

Poblaciones especiales

Sexo: No hubo diferencias de sexo estadísticamente significativas en la farmacocinética de Miglustat, según el análisis de datos agrupados.

Raza: No se han evaluado las diferencias étnicas en la farmacocinética de Miglustat en pacientes con enfermedad de Gaucher. Sin embargo, el aclaramiento oral aparente (CL/F) de Miglustat en pacientes de ascendencia judía asquenazí no fue estadísticamente diferente a la de otros (1 asiático y 15 caucásicos), según un análisis entre estudios.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios para evaluar la farmacocinética de Miglustat en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: Los datos limitados en pacientes sin enfermedad de Gaucher con insuficiencia renal indican que el CL/F de Miglustat disminuye con la función renal disminuida. Si bien el número de sujetos con insuficiencia renal leve y moderada fue muy pequeño, los datos sugieren una disminución aproximada en el CL/F del 40 % y 60 %, respectivamente, lo que justifica la necesidad de disminuir la dosis de Miglustat en estos pacientes, dependiendo de los niveles de *clearance* de creatinina (Clcr) (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN - Pacientes con insuficiencia renal**).

Los datos sobre insuficiencia renal grave se limitan a 2 pacientes con Clcr en el rango de 18 a 29 ml/min

y no se pueden extrapolar por debajo de este rango. Estos datos sugieren una disminución en CL/F de, al menos, un 70 % en pacientes con insuficiencia renal grave (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN -Pacientes con insuficiencia renal) y USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS - Insuficiencia renal).**

Estudios de interacción farmacológica

Miglustat no inhibe el metabolismo de varios sustratos de las enzimas del citocromo P450, incluidas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP4A11 *in vitro*; en consecuencia, es poco probable que se presenten interacciones significativas, mediante la inhibición de estas enzimas, con fármacos que sean sustratos.

Se evaluó la interacción farmacológica entre las cápsulas de Miglustat (Miglustat 100 mg por vía oral 3 veces al día) e imiglucerasa 7,5 o 15 U/kg/día en pacientes estabilizados con imiglucerasa después de un mes de coadministración. No hubo un efecto significativo de imiglucerasa sobre la farmacocinética de Miglustat con la coadministración de imiglucerasa y Miglustat, dando como resultado una reducción del 22 % en la $C_{máx}$ y del 14 % en el AUC para Miglustat. Si bien la administración de las cápsulas de Miglustat pareció aumentar un 70 % el aclaramiento de imiglucerasa, estos resultados no son concluyentes debido al pequeño número de sujetos estudiados y a que los pacientes tomaron dosis variables de imiglucerasa (Ver **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**).

La terapia concomitante con loperamida durante los estudios clínicos no pareció alterar significativamente la farmacocinética de Miglustat.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIÓN

YARGESA/Miglustat 100 mg: Envases conteniendo 15 y 90 cápsulas duras.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 20 °C y 25 °C en su envase original. Se permiten excursiones de entre 15 °C y 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: ALLPHAMED PHARBIL ARZNEIMITTEL GMBH, Hild
para EDENBRIDGE PHARMACEUTICALS, LLC

GOMBERG, Mariana Rodolfo
CUIL 20047031932



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



YARGESA
MIGLUSTAT 100 mg
Cápsula dura

Vía de administración oral

Venta bajo receta

Industria Alemana

Lea esta guía de YARGESA detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta. Puede haber información nueva o alguna información puede haber cambiado).

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?

- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlo.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta guía.
- Esta información no reemplaza la consulta con su médico acerca de su enfermedad y/o tratamiento.
- Este medicamento debe ser indicado y prescrito por su médico.

2. ¿Qué es YARGESA y para qué se utiliza?

YARGESA es un medicamento que se utiliza para tratar a adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 de leve a moderada.

YARGESA se usa solo en personas que no pueden ser tratadas con terapia de reemplazo enzimático. Se desconoce si **YARGESA** es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.

3. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar YARGESA y durante el tratamiento?

No tome YARGESA

Si es alérgico al Miglustat o a algunos de los componentes del medicamento.

Advertencias y precauciones

- Consulte a su médico antes de empezar a tomar **YARGESA**:
- Si padece alguna enfermedad renal.

Su médico le realizará antes y durante el tratamiento con **YARGESA**:

- exploración física de los nervios de los brazos y piernas
- control de peso
- estudios de sangre para ver el recuento de plaquetas

Estas pruebas son necesarias debido a que algunos pacientes desarrollan síntomas como hormigueo o entumecimiento en manos y pies (neuropatía periférica), pérdida de peso y disminución en el número de plaquetas que en general no da síntomas.

Si presenta diarrea, su médico puede solicitarle que modifique la dieta, o que no tome **YARGESA** junto con ciertos los alimentos, o reduzca por un tiempo la dosis. En algunos casos el médico puede recetar medicamentos para tratar la diarrea. Consulte a su médico si la diarrea no responde a estas medidas o si presenta cualquier otra molestia abdominal. En dicho caso, su médico podría realizarle estudios.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes (menores de 18 años).

Otros medicamentos y YARGESA

Informe a su médico si está tomando, tomó recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los adquiridos sin receta, hierbas medicinales, vitaminas y suplementos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No tome **YARGESA** si está embarazada o tiene intención de quedar embarazada. Se desconoce si **YARGESA** puede dañar al bebé por nacer. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con **YARGESA**.

Se desconoce si **YARGESA** pasa a la leche materna y si puede dañar al bebé. No amamante durante el tratamiento con **YARGESA**. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con **YARGESA**.

Conducción y uso de máquinas

YARGESA puede provocar mareos. No conduzca ni utilice herramientas o máquinas si se siente mareado.

4. ¿Cómo utilizar YARGESA?

- Tome **YARGESA** exactamente como se lo indica su médico.
- Tome **YARGESA** a la misma hora todos los días.

Si olvidó tomar YARGESA

- Si olvida una dosis de **YARGESA**, omítala. Tome la siguiente cápsula de Miglustat a la hora habitual.

Si toma más de la dosis recetada de YARGESA

- Comuníquese con su médico

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

5. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de YARGESA?

YARGESA puede causar efectos secundarios graves, entre ellos, los siguientes:

- Adormecimiento, hormigueo, dolor o ardor en las manos o los pies (neuropatía periférica). Llame a su médico de inmediato si tiene adormecimiento, hormigueo, dolor o ardor en las manos o los pies.

Su médico evaluará sus nervios (examen neurológico) antes y durante el tratamiento con **YARGESA**.

- Temblores de manos nuevos o que empeoran. Los temblores son comunes con **YARGESA** y pueden comenzar dentro del primer mes de tratamiento. A veces, los temblores pueden desaparecer entre 1 y 3

meses si se continúa con el tratamiento. Su médico puede reducir la dosis o suspender **YARGESA** si presenta nuevos temblores en las manos o que empeoran. Llame a su médico de inmediato si tiene temblores en las manos durante el tratamiento con **YARGESA** o si empeoran los temblores que ya tenía.

- La diarrea es frecuente con **YARGESA** y, en ocasiones, puede ser grave. Su médico puede recetarle otro medicamento (antidiarreico) y recomendarle cambios en la dieta, como evitar los alimentos con alto contenido de carbohidratos. Hable con su médico sobre la dieta si tiene diarrea.
- La pérdida de peso es común con **YARGESA** y, en ocasiones, puede ser grave. Puede perder peso al iniciar el tratamiento con **YARGESA**.
- El recuento bajo de plaquetas es común con **YARGESA** y puede ser grave. Su médico puede realizarle análisis de sangre para controlar el recuento de plaquetas en sangre.

Entre los efectos secundarios más frecuentes de **YARGESA** se incluyen:

- Pérdida de peso
- Dolor abdominal
- Flatulencias
- Náuseas y vómitos
- Dolor de cabeza, incluida migraña
- Calambres en las piernas
- Mareos
- Debilidad
- Problemas de visión
- Calambres musculares
- Dolor de espalda
- Estreñimiento
- Sequedad de boca
- Pesadez en brazos y piernas
- Pérdida de la memoria
- Inestabilidad al caminar
- Pérdida de apetito
- Indigestión
- Adormecimiento, hormigueo, dolor o ardor en la piel
- Distensión abdominal
- Dolor de estómago no relacionado con la alimentación
- Cambios menstruales

6. Conservación de YARGESA

Conservar entre 20 °C y 25 °C en su envase original. Se permiten excursiones de entre 15 °C y 30 °C.

7. Información adicional de YARGESA

Esta guía resume la información más importante de **YARGESA**, ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

No utilice este medicamento si el envase está dañado.

Ud. puede tomar **YARGESA** hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome **YARGESA** luego de la fecha de vencimiento.

Composición de YARGESA



YARGESA/MIGLUSTAT 100 mg – Cápsula dura

Cada cápsula dura de **YARGESA 100 mg** contiene: Miglustat 100 mg. Excipientes: Almidón glicolato de sodio (Tipo A) 6,00 mg; povidona 2,50 mg; estearato de magnesio 1,50 mg; gelatina 37,24 mg; dióxido de titanio E171 0,76 mg.

Presentación de YARGESA

YARGESA/MIGLUSTAT 100 mg: Envases conteniendo 15 y 90 cápsulas duras.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.aro llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551

www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

Elaborado en: ALLPHAMED PHARBIL ARZNEIMITTEL GMBH, Hildebrandstr 10-12, Gottingen, Alemania para EDENBRIDGE PHARMACEUTICALS, LLC

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 4 de 4



30 de agosto de 2022

DISPOSICIÓN N° 6818**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59744****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000904-21-8****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

MIGLUSTAT 100 mg - CAPSULA DURA

671468

BARLARO Claudia Alicia
CUIL 27142711139Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina**Productos Médicos**
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA**INAME**
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA**INAL**
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA**Sede Alsina**
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA**Sede Central**
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 30 DE AGOSTO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 6818

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59744

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: YARGESA

Nombre Genérico (IFA/s): MIGLUSTAT

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

MIGLUSTAT 100 mg

Excipiente (s)

ALMIDON GLICOLATO DE SODIO (Tipo A) 6 mg POLVO POVIDONA 2,5 mg POLVO ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg POLVO GELATINA 37,24 mg CAPSULA DURA DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,76 mg CAPSULA DURA
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 15 CAPSULAS DURAS

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER CON 15 CAPSULAS DURAS

ESTUCHE CONTENIENDO 6 BLISTERS CON 15 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 15, 90

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR ENTRE 20 °C Y 25 °C EN SU ENVASE ORIGINAL. SE PERMITEN EXCURSIONES DE ENTRE 15 °C Y 30 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A16AX06

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: Inhibidor enzimático. Inhibidor de la glucosilceramida sintasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: YARGESA está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 de leve a moderada para quienes la terapia de reemplazo enzimático no es una opción terapéutica.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALLPHAMED PHARBIL ARZNEIMITTEL GMBH	HILDEBRANDSTR 10-12	GOTTINGEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALLPHAMED PHARBIL ARZNEIMITTEL GMBH	HILDEBRANDSTR 10-12	GOTTINGEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALLPHAMED PHARBIL ARZNEIMITTEL GMBH	HILDEBRANDSTR 10-12	GOTTINGEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
--------------	--------------------------------------	---------------------------	-----------	------

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA
-----------------------	---------	--	--	-----------

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000904-21-8



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA