



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-67684043-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-67684043-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZAVESCA® / MIGLUSTAT, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS DURAS / MIGLUSTAT 100 mg; aprobada por Certificado N° 56.224.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZAVESCA® / MIGLUSTAT, Forma Farmacéutica y Concentración:

CÁPSULAS DURAS / MIGLUSTAT 100 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2022-07617287-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-07617567-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-07617463-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-07617181-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.224, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-67684043-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.02.08 17:23:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.08 17:23:13 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZAVESCA® migLustat 100 mg Cápsulas duras

Vía oral
Industria británica

Venta bajo receta

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. ¿Qué es ZAVESCA® y para qué se utiliza?

ZAVESCA® contiene la sustancia activa miglustat que pertenece a un grupo de medicamentos que tienen efecto sobre el metabolismo. Se usa para tratar dos trastornos:

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

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

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

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

Si usted tiene la enfermedad de Niemann-Pick C, pueden acumularse en las células de su

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PIL_EUPI May-21_V2.0_es

cerebro lípidos como la glucosilceramida. Esto puede conllevar una alteración de las funciones neurológicas como lentitud de los movimientos oculares, el equilibrio, la deglución, la memoria o las convulsiones.

ZAVESCA® actúa inhibiendo la enzima denominada glucosilceramida sintetasa, responsable del primer paso en la síntesis de la mayoría de glucoesfingolípidos.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZAVESCA®?

No tome ZAVESCA®

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ZAVESCA®

- si padece enfermedad renal
- si padece enfermedad hepática

Su médico realizará las siguientes pruebas antes y durante su tratamiento con ZAVESCA®:

- Exploración física de los nervios de los brazos y piernas
- Medición de los niveles de vitamina B12
- Monitorización del crecimiento en niños o adolescentes con enfermedad de Niemann-Pick C
- Monitorización del recuento de plaquetas en sangre

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

Si usted padece diarrea, su médico puede solicitarle que modifique su dieta para reducir la ingesta de lactosa e hidratos de carbono tales como la sacarosa (azúcar de caña), o no tomar ZAVESCA® junto con los alimentos, o reducir temporalmente la dosis. En algunos casos el médico puede recetarle medicamentos para tratar la diarrea, como loperamida. Consulte a su médico si la diarrea no responde a estas medidas o si presenta cualquier otra molestia abdominal. En dicho caso, su médico puede decidir realizar exploraciones adicionales.

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

Niños y adolescentes

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

Uso de ZAVESCA® con otros medicamentos

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

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Los pacientes varones deberán utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con ZAVESCA®, y durante los tres meses siguientes tras finalizar el tratamiento.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

ZAVESCA® puede producirle mareos. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente mareado.

3. ¿Cómo tomar ZAVESCA®?

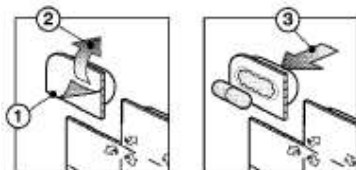
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

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

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

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

Para extraer la cápsula:



1. Separar por la línea perforada
2. Retirar el papel según indiquen las flechas

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PIL_EUPI May-21_V2.0_es

3. Extraer la cápsula presionando a través del aluminio

ZAVESCA® puede tomarse con o sin alimentos. Debe tragarse la cápsula entera con un vaso de agua.

Si toma más ZAVESCA® del que debiera

Si usted toma más cápsulas de las que se le indicó, consulte a su médico inmediatamente. En ensayos clínicos se ha empleado ZAVESCA® en dosis hasta 3000 mg: esto causó una reducción de los leucocitos sanguíneos y otros efectos secundarios similares a los descritos en la sección 4.

Si olvidó tomar ZAVESCA®

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

Si interrumpe el tratamiento con ZAVESCA®

No interrumpa el tratamiento con ZAVESCA® sin consultar con su médico.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos más graves:

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

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

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

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

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

Si pierde algo de peso al iniciar el tratamiento con ZAVESCA®, no se preocupe, por lo general

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PIL_EUPI May-21_V2.0_es

la gente deja de perder peso con la continuación del tratamiento.

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

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

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

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

5. Conservación de ZAVESCA®

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

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

Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

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

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PIL_EUPI May-21_V2.0_es

6. Contenido del envase e información adicional

Cada cápsula dura contiene: Miglustat 100 mg
Excipientes: Gelatina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, almidón glicolato de sodio, povidona K30.

Aspecto del producto y contenido del envase

ZAVESCA® es una capsula blanca de 100 mg con “OGT 918” impreso en negro sobre la tapa y “100” impreso en negro en el cuerpo.

ZAVESCA® se presenta en envases conteniendo 90 cápsulas duras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado por: Almac Pharma Services Ltd., Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 56.224
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PIL_EUPI May-21_V2.0_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-67684043 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.25 16:25:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.25 16:25:49 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

Envase secundario

ZAVESCA®
migLUstat 100 mg
Cápsulas duras

Vía oral

Venta bajo receta

90 cápsulas duras

Industria británica

Composición: Cada cápsula dura contiene: Miglustat 100 mg.

Excipientes: gelatina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, almidón glicolato de sodio, povidona K30.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura por debajo de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado por: Almac Pharma Services Ltd., Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.224

janssen 

LOTE:

VENCIMIENTO:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-67684043 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.25 16:26:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.25 16:26:02 -03:00

ZAVESCA®
migLUstat 100 mg
Cápsulas duras

Vía oral
Industria británica

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura contiene: Miglustat 100 mg
Excipientes: Gelatina, estearato de magnesio, dióxido de titanio, almidón glicolato de sodio, povidona K30.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

ZAVESCA® está indicado en el tratamiento oral de pacientes adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada. ZAVESCA® se utilizará únicamente en aquellos casos en los que no sea adecuado el tratamiento enzimático sustitutivo (ver “Propiedades farmacodinámicas” y “Advertencias y precauciones”).

ZAVESCA® está indicado para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas progresivas en pacientes adultos y pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick C (ver “Propiedades farmacodinámicas” y “Advertencias y precauciones”).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Enfermedad de Gaucher tipo 1

La enfermedad de Gaucher es un trastorno hereditario del metabolismo debido a un fallo en la degradación de la glucosilceramida, lo que provoca su acumulación en los lisosomas y produce una patología generalizada. Miglustat inhibe la glucosilceramida sintetasa, la enzima responsable de la primera fase de la síntesis de la mayoría de los glucolípidos. La glucosilceramida sintetasa *in vitro* es inhibida por miglustat con una IC₅₀ de 20-37 µM. Además, se ha demostrado experimentalmente *in vitro* la acción inhibidora de una glucosilceramida no lisosomal. La acción

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es

inhibidora de la glucosilceramida sintetasa constituye la base para la terapia de reducción de sustrato en la enfermedad de Gaucher.

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

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

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

Un estudio abierto, no comparativo, a dos años incluyó 42 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 que habían recibido un mínimo de 3 años de TES y que cumplían criterios de enfermedad estable durante al menos 2 años. Los pacientes fueron cambiados a monoterapia con miglustat 100 mg tres veces al día. El volumen hepático (variable principal de eficacia) no se modificó

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es

entre el período basal y el final del tratamiento. En 6 pacientes se discontinuó el tratamiento con miglustat de forma prematura por posible deterioro de la enfermedad, según se había definido en el estudio. Trece pacientes discontinuaron el tratamiento por efectos adversos. Se observó una pequeña reducción en las medias de la hemoglobina $[-0,95 \text{ g/dl (IC 95\%: } -1,38, -0,53)]$ y el recuento de plaquetas $[-44,1 \times 10^9/l \text{ (IC 95\%: } -57,6, -30,7)]$ entre el período basal y el final del estudio. Veintiún pacientes completaron los 24 meses de tratamiento con miglustat. De estos, 18 pacientes se encontraban en el período basal dentro de los objetivos terapéuticos establecidos para volumen hepático y esplénico, niveles de hemoglobina y recuentos de plaquetas, permaneciendo 16 pacientes dentro de estos objetivos terapéuticos al mes 24.

Las manifestaciones óseas de la enfermedad de Gaucher tipo 1 fueron evaluadas en 3 ensayos clínicos abiertos en pacientes tratados con miglustat 100 mg tres veces al día durante periodos de hasta 2 años (n=72). En un análisis combinado de datos no controlados, el índice Z de puntuación de densidad mineral ósea en la columna lumbar y en el cuello femoral aumentó en más de 0,1 unidades respecto al basal en 27 (57%) y 28 (65%) de los pacientes con mediciones de densidad del hueso longitudinal. No hubo eventos de crisis óseas, necrosis avascular o fractura durante el periodo de tratamiento.

Enfermedad de Niemann-Pick C

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

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

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

El beneficio del tratamiento con ZAVESCA® para las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Niemann-Pick C debería ser evaluado regularmente, por ejemplo, cada 6 meses;

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es

la continuación del tratamiento debe volver a evaluarse después de un año de tratamiento con ZAVESCA® (ver “Advertencias y precauciones”).

Propiedades farmacocinéticas

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

La cinética de miglustat parece ser lineal con respecto a la dosis e independiente respecto al tiempo.

En individuos sanos, miglustat se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las dos horas de la toma del medicamento. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta. La ingesta simultánea de alimentos disminuye la tasa de absorción (disminución de $C_{m\acute{a}x}$ en un 36% y retraso de 2 horas en alcanzar $t_{m\acute{a}x}$) sin efecto estadísticamente significativo en el grado de absorción de miglustat (disminución del 14% en AUC).

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

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

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

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos fueron obtenidos en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 3, con edades comprendidas entre 3 y 15 años, así como en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C de 5-16 años. En niños, la dosis de 200 mg tres veces al día ajustada al área de superficie corporal resultó en unos valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{τ} que fueron aproximadamente el doble de aquellos alcanzados con 100 mg tres veces al día en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, consistentes con la farmacocinética dosis-lineal de miglustat. En

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es

el estado estacionario, la concentración de miglustat en el fluido cerebroespinal de seis pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 3 fue 31,4–67,2% de la plasmática.

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

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Posología en enfermedad de Gaucher Tipo 1

Adultos

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

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

Población pediátrica

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

Posología en enfermedad de Niemann-Pick C

Adultos

Specialist: CPB

MAF revision: DF

Ha approval date:

QC: GFM

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es

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

Población pediátrica

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

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

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

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

El beneficio para el paciente del tratamiento con ZAVESCA® debe ser evaluado regularmente (ver “Advertencias y precauciones”).

Hay experiencia limitada con el uso de ZAVESCA® en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C menores de cuatro años.

Poblaciones especiales

Ancianos

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

Insuficiencia renal

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

En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 30-50 ml/min/1,73 m², deberá iniciarse la administración de ZAVESCA® con una dosis de una única cápsula de 100 mg al día, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y una dosis de 100 mg dos veces al día (ajustado según el área de superficie corporal en pacientes menores de 12 años) en pacientes con

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es

enfermedad de Niemann-Pick C. No se recomienda el uso de ZAVESCA® en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) (ver “Propiedades farmacocinéticas” y “Advertencias y precauciones”).

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado ZAVESCA® en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

ZAVESCA® puede tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes listados en la sección “Fórmula cualitativa y cuantitativa”.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Temblor

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

Trastornos gastrointestinales

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

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es

antecedentes de patología gastrointestinal significativa, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal.

Efectos sobre la espermatogénesis

Se deben mantener métodos anticonceptivos confiables mientras que los pacientes hombres estén tomando ZAVESCA® y durante 3 meses luego de la discontinuación. Se debe discontinuar ZAVESCA® y haber usados métodos anticonceptivos confiables durante los 3 meses siguientes antes de intentar la concepción (ver “fertilidad, embarazo y lactancia” e “Datos preclínicos sobre seguridad”). Los estudios realizados en ratas han demostrado que miglustat tiene un efecto adverso sobre la espermatogénesis y parámetros espermáticos y que disminuye la fertilidad (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia” y “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Poblaciones especiales

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

Enfermedad de Gaucher tipo 1

Aunque no se ha contrastado el tratamiento con ZAVESCA® directamente con la Terapia Enzimática de Sustitución (TES) en pacientes no tratados previamente con enfermedad de Gaucher tipo 1, no existen indicios de que ZAVESCA® tenga una eficacia y seguridad superior con respecto a TES. La TES es el tratamiento estándar para pacientes que precisan terapia para la enfermedad de Gaucher tipo 1 (ver “Propiedades farmacodinámicas”). No se han evaluado específicamente ni la eficacia ni la seguridad de ZAVESCA® en pacientes con enfermedad de Gaucher grave.

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

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

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

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es

Enfermedad de Niemann-Pick C

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

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

Población pediátrica

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de miglustat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad materna y embrio-fetal, incluyendo disminución de la sobrevivencia embrio-fetal (Ver “Datos preclínicos sobre seguridad”). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Miglustat atraviesa la placenta por lo que no debe emplearse durante el embarazo.

Lactancia

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es

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

Fertilidad

Estudios en la rata han demostrado que miglustat afecta negativamente los parámetros espermáticos (movilidad y morfología) con la consiguiente reducción de la fertilidad (ver “Advertencias y precauciones” y “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos. Se deben mantener métodos anticonceptivos confiables mientras los pacientes hombres están tomando ZAVESCA® y durante los 3 meses siguientes a la discontinuación. (ver “Advertencias y precauciones” y “Datos preclínicos sobre seguridad”).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los estudios clínicos con ZAVESCA® fueron la diarrea, flatulencia, dolor abdominal, pérdida de peso y temblor (ver “Advertencias y precauciones”). La reacción adversa más grave notificada en los estudios clínicos con ZAVESCA® fue la neuropatía periférica (ver “Advertencias y precauciones”).

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

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación, se incluyen las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas que ocurrieron en >1% de los pacientes y se clasifican según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia (muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$, raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$, muy raras $< 1/10.000$).

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Pérdida de peso, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, Insomnio, disminución de la libido

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Temblores

Frecuentes: Neuropatía periférica, ataxia, amnesia, parestesia, hipoestesia, cefalea, mareo

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, flatulencia, dolor abdominal

Frecuentes: Náuseas, vómitos, distensión/molestia abdominal, estreñimiento, dispepsia

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Espasmos musculares, debilidad muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, astenia, escalofríos y sensación de malestar

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Estudios de conducción nerviosa anormales.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS

Síntomas

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

Manejo

En caso de sobredosis se recomiendan cuidados médicos generales.

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

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

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

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

La administración de miglustat a ratas Sprague Dawley macho y hembra, mediante cánula gástrica durante 2 años a dosis de 30, 60 y 180 mg/kg/día, dio lugar a una mayor incidencia de hiperplasia y adenomas de células intersticiales testiculares (células de Leydig) en ratas macho a todos los niveles de dosis. La exposición sistémica con la mínima dosis fue inferior o comparable a la observada en el ser humano (en base a la AUC_{0-∞}) a las dosis recomendadas en el hombre. No se estableció el Nivel Sin Efecto Observado [No Observed Effect Level (NOEL)]

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es

y el efecto no fue dosis-dependiente. No se observó un aumento asociado al fármaco en la incidencia de tumores en ningún otro órgano en ratas, ni macho ni hembra. Estudios mecanicistas revelaron un mecanismo específico en la rata que se considera de poca relevancia en el ser humano.

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

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

Los estudios de toxicidad con dosis múltiples en ratas han demostrado degeneración de los túbulos seminíferos y atrofia. Otros estudios han revelado alteraciones en los parámetros espermáticos (concentración, motilidad y morfología espermática) consistentes con una disminución observada en la fertilidad. Estos efectos ocurrieron a niveles de dosificación ajustados para el área de superficie corporal similares a los observados en pacientes, pero mostraron reversibilidad. Miglustat disminuyó la sobrevida embrio/fetal en ratas y conejos. Se reportó partos prolongados, aumento de las pérdidas postimplantación, así como una mayor incidencia de anomalías vasculares en el conejo. Estos efectos pueden estar parcialmente relacionados con la toxicidad materna.

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura por debajo de 30°C.

PRESENTACIÓN

ZAVESCA® se presenta en envases conteniendo 90 cápsulas duras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es

Producto: ZAVESCA®
Nro de registro: 56.224



Elaborado y acondicionado por: Almac Pharma Services Ltd., Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 56.224
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

MAF revision: DF

QC: GFM

Ha approval date:

AR_MIGL_CAP_PI_EUPI May-21_V2.0_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-67684043 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.25 16:26:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.25 16:26:24 -03:00

PROYECTO DE ROTULO
Envase primario

ZAVESCA®
migLUstat 100 mg
Cápsulas duras

Vía oral

Industria británica

janssen 

LOTE:

VENCIMIENTO:


anmat

BRUNO MAGNASCO Claudia Andrea
CUIL 27180692407



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-67684043 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.25 16:26:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.25 16:26:37 -03:00