

**RESUMEN DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar miglustat en forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de miglustat.

Cápsulas de miglustat, para uso oral  
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2003

**INDICACIONES Y USO**

Miglustat es un inhibidor de la glucosilceramida sintasa indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 de leve a moderada, para los que la terapia de reemplazo enzimático no es una opción terapéutica (1.1).

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

- La dosis recomendada es de 100 mg administrados por vía oral tres veces al día a intervalos regulares (2.1).
- Se puede reducir la dosis a 100 mg una o dos veces al día en algunos pacientes debido a temblores o diarrea (2.1).
- Ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (2.2):

Insuficiencia renal	Depuración de creatinina ajustada (en ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Recomendaciones
Leve	50–70	Iniciar la dosis con 100 mg dos veces al día
Moderada	30–50	Iniciar la dosis con 100 mg una vez al día
Grave	<30	No se recomienda su uso

**FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Cápsulas: 100 mg (3)

**CONTRAINDICACIONES**

Ninguna (4)

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- **Neuropatía periférica:** realizar evaluaciones neurológicas iniciales y de seguimiento a intervalos de 6 meses en todos los pacientes (5.1).
- **Temblores:** reducir la dosis para mejorar el temblor o suspender el tratamiento si el temblor no se resuelve dentro de los días posteriores a la reducción de la dosis (5.2).
- **Diarrea y pérdida de peso:** evaluar la presencia de enfermedad gastrointestinal subyacente en pacientes que no responden a las intervenciones habituales (por ejemplo, modificación de la dieta) (5.3).
- **Reducciones en el recuento de plaquetas:** en algunos pacientes se observaron reducciones leves en el recuento de plaquetas sin asociación con hemorragia. Se recomienda la monitorización del recuento de plaquetas (5.4).

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas más comunes (incidencia del ≥5 %) son: diarrea, pérdida de peso, dolor de estómago, gases, náuseas y vómitos, dolor de cabeza incluida migraña, temblor, calambres en las piernas, mareos, debilidad, problemas de visión, trombocitopenia, calambres musculares, dolor de espalda, estreñimiento, boca seca, pesadez en brazos y piernas, pérdida de memoria, inestabilidad al caminar, anorexia, indigestión, parestesia, distensión abdominal, dolor de estómago no relacionado con la alimentación y cambios menstruales (6.1).

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con CoTherix llamando al 1-855-246-5637 o a la Administración de Alimentos y Medicamentos, FDA, al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

La coadministración de miglustat e imiglucerasa puede conducir a un aumento de la depuración de imiglucerasa (7).

**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- **Embarazo:** según los datos de estudios con animales, puede causar daño fetal (8.1).
- **Lactancia:** no se recomienda amantar (8.2).

Consulte la sección 17, INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 12/2022

**INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE\***

- INDICACIONES Y MODO DE USO**
  - Enfermedad de Gaucher tipo 1
- POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**
  - Instrucciones de administración
  - Pacientes con insuficiencia renal
- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**
- CONTRAINDICACIONES**
- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
  - Neuropatía periférica
  - Temblores
  - Diarrea y pérdida de peso
  - Reducciones en el recuento de plaquetas
- REACCIONES ADVERSAS**
  - Experiencia en ensayos clínicos
- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- Embarazo
- Lactancia
- Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- Insuficiencia renal

**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- Mecanismo de acción
- Farmacocinética

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

- Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad
- Toxicología o farmacología animal

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS****16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN****17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

\*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

**INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN****1 INDICACIONES Y MODO DE USO****1.1 Enfermedad de Gaucher tipo 1**

Miglustat está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 de leve a moderada, para los que la terapia de reemplazo enzimático no es una opción terapéutica (por ejemplo, debido a alergia, hipersensibilidad o acceso venoso deficiente).

**2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN****2.1 Instrucciones de administración**

La terapia debe ser indicada por médicos con conocimientos 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 tres veces al día a intervalos regulares. Si se olvida una dosis, la siguiente cápsula de miglustat debe tomarse a la siguiente hora programada.

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

**2.2 Pacientes con insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ajustada 50–70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), iniciar el tratamiento con miglustat a una dosis de 100 mg dos veces al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina ajustada 30–50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), iniciar el tratamiento con miglustat a una dosis de una cápsula de 100 mg dos veces al día. No se recomienda el

uso de miglustat en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 100 mg de miglustat, cápsulas de gelatina dura opacas de color blanco con "OGT 918" impreso en negro en la tapa y "100" impreso en negro en el cuerpo.

### 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Neuropatía periférica

En ensayos clínicos, se han notificado casos de neuropatía periférica en el 3 % de los pacientes de Gaucher tratados con miglustat. Todos los pacientes que reciben tratamiento con miglustat deben someterse a evaluaciones neurológicas iniciales y de repetición a intervalos de aproximadamente 6 meses. Para los pacientes que desarrollen síntomas de neuropatía periférica como dolor, debilidad, adormecimiento y hormigueo, se debe realizar una reevaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio de la terapia con miglustat, y se puede considerar la interrupción del tratamiento.

#### 5.2 Temblor

Aproximadamente el 30 % de los pacientes han informado temblor o exacerbación del temblor existente durante el tratamiento. Estos temblores se describieron como un temblor fisiológico exagerado de las manos. El temblor generalmente 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 el temblor o suspender el tratamiento si el temblor no se resuelve dentro de los días posteriores a la reducción de la dosis.

#### 5.3 Diarrea y pérdida de peso

La diarrea y la pérdida de peso fueron frecuentes en los estudios clínicos de pacientes tratados con miglustat, y ocurrieron en aproximadamente el 85 % y hasta el 65 % de los pacientes tratados, 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, que conduce a una absorción reducida de los disacáridos de la dieta en el intestino delgado, con una diarrea osmótica resultante. 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 con el tratamiento continuado con miglustat y puede responder a la modificación individualizada de la dieta (p. ej., reducción de la ingesta de sacarosa, lactosa y otros carbohidratos), a tomar miglustat entre las comidas o a medicamentos antidiarreicos, más comúnmente loperamida. Se puede indicar a los pacientes que eviten los alimentos con alto contenido de carbohidratos durante el tratamiento con miglustat, si presentan diarrea.

Los pacientes con eventos gastrointestinales persistentes que continúan durante el tratamiento con miglustat y que no responden a las intervenciones habituales (por ejemplo, modificación de la dieta), deben ser evaluados para determinar si existe una enfermedad gastrointestinal subyacente significativa. No se ha evaluado la seguridad del tratamiento con miglustat en pacientes con enfermedad gastrointestinal significativa, como enfermedad intestinal inflamatoria y el tratamiento continuo de estos pacientes con miglustat debe ocurrir solo después de considerar los riesgos y beneficios del tratamiento continuo.

#### 5.4 Reducciones en el recuento de plaquetas

En los ensayos clínicos que evaluaron el uso de miglustat para 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 este ensayo tenían recuentos de plaquetas bajos (definidos como inferiores a 150 × 10<sup>9</sup>/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 (ERT) a miglustat.

### 6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Neuropatía periférica [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Temblor [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Diarrea y pérdida de peso [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Reducciones en el recuento de plaquetas [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento 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 dos ensayos de monoterapia abiertos y no controlados, un ensayo abierto con control activo y dos ampliaciones, que recibieron miglustat en dosis de 50 mg a 200 mg tres veces al día. Los pacientes tenían entre 18 y 69 años de edad en el primer tratamiento. La población se distribuyó uniformemente por sexo.

La reacción adversa grave más común notificada en el tratamiento con miglustat en los ensayos clínicos fue la neuropatía periférica [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con miglustat (que ocurren en el ≥5 %) que se consideraron relacionados con miglustat se muestran en las Tablas 1 y 2 [consulte *Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)*].

Las reacciones adversas más comunes que requirieron intervención fueron diarrea y temblor [consulte *Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)*].

En dos ensayos abiertos de monoterapia no controlados, se trató a pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 con miglustat con una dosis inicial de 100 mg tres veces al día (rango de dosis de 100 a 200 mg tres veces al día) durante un máximo de 12 meses en 28 pacientes [Estudio 1] o con una dosis de 50 mg tres veces al día durante hasta 6 meses en 18 pacientes [Estudio 2]. La Tabla 1 a continuación enumera las reacciones adversas que ocurrieron durante los ensayos en el ≥5 % de pacientes.

**Tabla 1: Reacciones adversas en el ≥5 % de los pacientes en dos ensayos de monoterapia no controlados y abiertos de miglustat**

	Incidencia de las reacciones adversas	
	Estudio 1 (dosis inicial de 100 mg tres veces al día)	Estudio 2 (50 mg tres veces al día)
<b>Pacientes ingresados en el estudio (n)</b>	28	18
<b>Sistema corporal - término preferido</b>	% de pacientes que informan	% de pacientes que informan
<b>Sistema gastrointestinal</b>		
Diarrea	89	89
Flatulencia	29	44
Dolor abdominal	18	50
Náuseas	14	22
Vómitos	4	11
Hinchazón	0	6
Anorexia	7	0
Dispepsia	7	0
Dolor epigástrico no relacionado con la alimentación	0	6
<b>Trastornos nutricionales y del metabolismo</b>		
Disminución de peso	39	67
<b>Sistema nervioso central y periférico</b>		
Dolor de cabeza	21	22
Temblor	11	11
Mareos	0	11
Calambres en las piernas	4	11
Parestesia	7	0
Migraña	0	6
<b>Trastornos de la vista</b>		
Trastorno visual	0	17
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>		
Calambres	0	11

**Tabla 1: Reacciones adversas en el  $\geq 5$  % de los pacientes en dos ensayos de monoterapia no controlados y abiertos de miglustat (continuación)**

	Incidencia de las reacciones adversas	
	Estudio 1 (dosis inicial de 100 mg tres veces al día)	Estudio 2 (50 mg tres veces al día)
<b>Pacientes ingresados en el estudio (n)</b>	28	18
<b>Sistema corporal - término preferido</b>	% de pacientes que informan	% de pacientes que informan
<b>Trastornos de las plaquetas, hemorragia y de coagulación</b>		
Trombocitopenia	7	6
<b>Trastornos reproductivos femeninos</b>		
Trastornos menstruales	0	6

En un estudio abierto con control activo, 36 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 fueron tratados con miglustat, imiglucerasa o miglustat más imiglucerasa [Estudio 3] por un máximo de hasta 12 meses. La Tabla 2 a continuación enumera las reacciones adversas que ocurrieron durante el ensayo en el  $\geq 5$  % de pacientes.

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

	Incidencia de las reacciones adversas	
	Solo miglustat	Solo imiglucerasa
<b>Pacientes ingresados en el estudio (n)</b>	12	12
<b>Sistema corporal - término preferido</b>	% de pacientes que informan	% de pacientes que informan
<b>Sistema gastrointestinal</b>		
Diarrea	100	0
Dolor abdominal	67	0
Flatulencia	50	0
Estreñimiento	8	0
Náuseas	8	0
Sequedad de boca	8	0
<b>El cuerpo como un todo</b>		
Dolor	0	8
Debilidad generalizada	17	0
Distensión abdominal	8	0
Dolor de espalda	8	0
Pesadez en las extremidades	8	0
<b>Trastornos nutricionales y del metabolismo</b>		
Disminución de peso	67	0
<b>Sistema nervioso central y periférico</b>		
Temblor	17	0
Mareos	8	0
Calambres en las piernas	8	0
Inestabilidad al caminar	8	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Pérdida de memoria	8	0

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Si bien la coadministración de miglustat pareció aumentar 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 [consulte *Farmacología Clínica* (12.3)].

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de los riesgos

En función de hallazgos en estudios de reproducción en animales, miglustat podría causar daño fetal si se lo 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 medicamento de defectos importantes de nacimiento, aborto espontáneo o resultados maternos y 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 animal, el miglustat fue tóxico para la madre en conejos a exposiciones cercanas a la dosis terapéutica humana esperada y causó toxicidad embriofetal en ratas a dosis dos 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. (consulte *Datos*).

Se desconoce el riesgo por antecedentes estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de anomalías congénitas, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### Riesgo materno y para el embrión/feto asociado con enfermedades

El embarazo puede exacerbar los síntomas de la enfermedad de Gaucher tipo 1 existente o causar nuevas manifestaciones de la enfermedad. Las manifestaciones de la enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden conducir a resultados adversos del embarazo, incluidas la hepatoesplenomegalia, que puede interferir con el crecimiento normal del embarazo, y la trombocitopenia, que puede provocar un aumento del sangrado y una posible hemorragia.

#### Datos

##### Datos en animales

En ratas hembras 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 embriofetal y una disminución del peso de los fetos y las crías a dosis  $\geq 60$  mg/kg/día ( $\geq 2$  veces la dosis terapéutica humana en mg/m<sup>2</sup>). 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  $\geq 60$  mg/kg/día ( $\geq 2$  veces la dosis terapéutica humana en mg/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, se administró miglustat por sonda oral en dosis de 20, 60 y 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 de peso corporal en la descendencia a dosis  $\geq 60$  mg/kg/día ( $\geq 2$  veces la dosis terapéutica humana en mg/m<sup>2</sup>). No hubo ningún efecto sobre las evaluaciones del comportamiento y el aprendizaje, la maduración sexual o el rendimiento reproductivo de la descendencia en dosis de hasta 180 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis terapéutica humana en mg/m<sup>2</sup>).

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de los riesgos

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

### 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

#### 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 el miglustat disminuyó la fertilidad, pero los hallazgos fueron reversibles. Los estudios en ratas hembras han demostrado un aumento de la pérdida postimplantación y una disminución de la supervivencia embriofetal [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1), Toxicología no clínica (13.1)*].

#### 8.4 Uso pediátrico

No se determinó la seguridad y la eficacia de miglustat en los pacientes pediátricos.

En un conjunto de datos de seguridad de ensayos 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.

#### 8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de miglustat no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de más de 65 años para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica referida no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes. En general, la elección de la dosis para un paciente anciano debe ser prudente, generalmente debe comenzar en el extremo bajo del rango de posología, reflejar la mayor frecuencia de reducción de la función hepática, renal y cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

#### 8.6 Insuficiencia renal

Se sabe que el miglustat se excreta sustancialmente por el riñón y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

En pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ajustada 50–70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), se debe iniciar el tratamiento con miglustat a una dosis de 100 mg dos veces al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina ajustada 30–50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), iniciar el tratamiento con miglustat a una dosis de una cápsula de 100 mg dos veces al día.

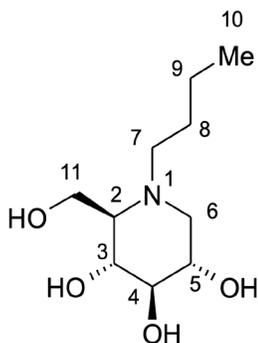
No se recomienda el uso de miglustat en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Dado que los pacientes 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 ha investigado el impacto de la hemodiálisis en la disposición de miglustat.

### 11 DESCRIPCIÓN

Miglustat (cápsulas de miglustat, 100 mg) es un inhibidor de la glucosilceramida sintasa, que es una enzima glucosil transferasa responsable de la primera etapa en la síntesis de la mayoría de los glicosíngolipidos. Miglustat es un imino azúcar n-alquilado, un análogo sintético de la D-glucosa.

El nombre químico del miglustat es 1,5-(butilimino)-1,5-didesoxi-D-glucitol con la fórmula química C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> y un peso molecular de 219.28.



El miglustat es un sólido cristalino de color blanco a blanquecino y tiene sabor amargo. Es altamente soluble en agua (>1000 mg/ml como base libre).

Miglustat se suministra en cápsulas de gelatina dura que contienen cada una 100 mg de miglustat para administración por vía oral. Cada cápsula de miglustat 100 mg también contiene estearato de magnesio, povidona (K30) y almidón glicolato de sodio. Entre los componentes de la cubierta de la cápsula se incluyen

gelatina y dióxido de titanio, y las cubiertas están impresas con tinta comestible integrada por óxido de hierro negro y goma laca.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

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

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

Miglustat ayuda a reducir la tasa de biosíntesis de glicosíngolipidos, de modo que la cantidad de sustrato de glicosíngolipidos 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* han demostrado que miglustat puede reducir la síntesis de glucosilceramidas a base de glicosíngolipidos.

### 12.3 Farmacocinética

#### Absorción

Después de una dosis oral de 100 mg, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima observada de miglustat (t<sub>máx</sub>) osciló entre 2 y 2.5 horas en pacientes con Gaucher. Las concentraciones plasmáticas muestran una disminución biexponencial, caracterizada por una fase de distribución corta y una fase de eliminación más prolongada. La vida media efectiva de miglustat es de aproximadamente 6 a 7 horas, lo que predice que el estado estable se alcanzará entre 1.5 y 2 días después del inicio de la administración de la dosis tres veces al día.

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

En sujetos sanos, la coadministración de miglustat con alimentos da como resultado una disminución en la velocidad de absorción de miglustat (la concentración plasmática máxima [C<sub>máx</sub>] disminuyó un 36 % y la t<sub>máx</sub> 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 100 mg.

#### Distribución

Miglustat no se une a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución aparente medio de miglustat es de 83–105 litros en pacientes con Gaucher. En estado estable, la concentración de miglustat en el líquido cefalorraquídeo de seis pacientes que no tenían enfermedad de Gaucher fue del 31.4–67.2 % 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 <sup>14</sup>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 la 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 estable.

#### Poblaciones específicas

##### 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, la depuración oral aparente de miglustat en pacientes de ascendencia judía asquenazi no fue estadísticamente diferente al 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 la depuración oral aparente (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 la depuración oral aparente del 40 % y 60 % respectivamente, en insuficiencia renal leve y moderada, lo que justifica la necesidad de disminuir la dosis de miglustat en estos pacientes, dependiendo de los niveles de depuración de creatinina [consulte Posología y forma de administración (2.2)].

Los datos sobre insuficiencia renal grave se limitan a dos pacientes con depuración de creatinina en el rango 18–29 ml/min y no se puede 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 [consulte Posología y forma de administración (2.2) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

#### Estudios de interacción farmacológica

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

Se evaluó la interacción farmacológica entre miglustat (miglustat 100 mg por vía oral tres 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  $C_{max}$  y una reducción del 14 % en el AUC para miglustat. Si bien la coadministración de miglustat pareció aumentar 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 [consulte Interacciones farmacológicas (7)].

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

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

#### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

##### Carcinogénesis

Se han realizado estudios de carcinogenicidad de dos 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) en ratones machos y a 420 y 500 mg/kg/día (aproximadamente 6 y 7 veces la dosis humana recomendada, según el área de superficie corporal) 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 por vía 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 la superficie corporal).

##### Mutagénesis

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

##### Disminución 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<sup>2</sup>). Se demostró la reversibilidad 6 semanas después de la suspensión de la administración del medicamento. 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 hembras 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 hembras 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 de  $\geq 60$  mg/kg/día ( $\geq 2$  veces la dosis terapéutica humana en mg/m<sup>2</sup>).

#### 13.2 Toxicología 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 las comparaciones del área bajo la curva de la concentración plasmática [AUC]) 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 a  $\geq 180$  mg/kg/d (6 veces la exposición terapéutica humana según comparaciones de superficie corporal en mg/m<sup>2</sup>) 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 las comparaciones del área de superficie corporal, mg/m<sup>2</sup>) 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, reflejos pupilares, palpebrales o rotulianos disminuidos/ausentes en un perro a  $\geq 495$  mg/kg/día (50 veces la exposición sistémica terapéutica humana según las comparaciones del área de superficie corporal, mg/m<sup>2</sup>), 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 a  $\geq 180$  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 de  $\geq 85$  mg/kg/día (9 veces la exposición sistémica terapéutica humana según las comparaciones del área de superficie corporal en mg/m<sup>2</sup>) 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 a  $\geq 750$  mg/kg/día (6 veces la exposición sistémica terapéutica humana basada en el AUC) después de un estudio de toxicidad por sonda oral de 52 semanas con dosis de 750 y 2000 mg/kg/d.

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se investigó la eficacia de miglustat en la enfermedad de Gaucher tipo 1 en dos ensayos abiertos no controlados y en un ensayo aleatorizado, abierto y con control activo con reemplazo enzimático administrado como imiglucerasa. Los pacientes que recibieron miglustat fueron tratados con dosis que oscilaron entre 100 y 600 mg al día, aunque la mayoría de los pacientes se mantuvieron con dosis entre 200 y 300 mg al día. Los parámetros de eficacia incluyeron la evaluación del volumen de los órganos del hígado y el bazo, la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas. Un total de 80 pacientes estuvieron expuestos a miglustat durante los tres ensayos y su período de ampliación.

#### Ensayos de monoterapia abiertos no controlados

En el estudio 1, se administró miglustat a una dosis inicial de 100 mg tres veces al día durante 12 meses (rango de dosis de 100 una vez al día a 200 mg tres veces al día) a 28 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 que no pudieron recibir terapia de reemplazo enzimático y que no habían tenido terapia de reemplazo enzimático en los 6 meses anteriores. Veintidós pacientes completaron el ensayo. Después de 12 meses de tratamiento, los resultados mostraron reducciones porcentuales medias significativas con respecto al valor inicial del volumen del hígado (12 %) y del volumen del bazo (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  $8 \times 10^9/l$  (consulte las Tablas 3–6).

En el Estudio 2, se administró miglustat a una dosis inicial de 50 mg tres veces al día durante 6 meses a 18 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 que no pudieron recibir terapia de reemplazo enzimático y que no habían tenido terapia de reemplazo enzimático en los 6 meses anteriores. Diecisiete pacientes completaron el ensayo. Después de 6 meses de tratamiento, los resultados mostraron reducciones porcentuales medias significativas con respecto al valor inicial del volumen del hígado (6 %) y del volumen del bazo (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  $5 \times 10^9/l$  (consulte las Tablas 3–6).

#### Periodo de ampliación

Dieciocho pacientes se inscribieron en una ampliación de 12 meses del Estudio 1. Un subconjunto de pacientes que continuaron en la ampliación tenían volúmenes hepáticos promedio iniciales más grandes y recuentos de plaquetas y concentraciones de hemoglobina iniciales más bajas que la población del estudio original (consulte las Tablas 3–6). Después de un total de 24 meses de tratamiento, hubo disminuciones medias significativas desde el valor inicial de los volúmenes de órgano del hígado y el bazo de 15 % y 27 %, respectivamente, y aumentos absolutos medios significativos desde el valor inicial de la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas de 0.9 g/dl y  $14 \times 10^9/l$ , respectivamente (consulte las 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 de órgano del bazo de 10 %, mientras que el porcentaje medio de disminución en el volumen de órgano del hígado se mantuvo en 6 %. No hubo cambios significativos en las concentraciones de hemoglobina ni en el recuento de plaquetas (consulte las Tablas 3–6).

Los resultados del volumen del hígado de los Estudios 1 y 2 y sus ampliaciones se resumen en la Tabla 3:

**Tabla 3: Cambios en el volumen del hígado en dos ensayos de monoterapia abiertos no controlados de miglustat con período de ampliación**

	n	Volumen del hígado	
		Media absoluta (l) (IC del 95 % bilateral)	Media porcentual (%) (IC del 95 % bilateral)
<b>Estudio 1 (dosis inicial de miglustat 100 mg tres veces al día)</b>			
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)
<b>Fase de ampliación del Estudio 1</b>			
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)
<b>Estudio 2 (miglustat 50 mg tres veces al día)</b>			
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)
<b>Fase de ampliación del Estudio 2</b>			
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 del bazo de los Estudios 1 y 2 y sus ampliaciones se resumen en la Tabla 4:

**Tabla 4: Cambios en el volumen del bazo en dos ensayos de monoterapia abiertos no controlados de miglustat con período de ampliación**

	n	Volumen del bazo	
		Media absoluta (l) (IC del 95 % bilateral)	Media porcentual (%) (IC del 95 % bilateral)
<b>Estudio 1 (dosis inicial de miglustat 100 mg tres veces al día)</b>			
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)
<b>Fase de ampliación del Estudio 1</b>			
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)
<b>Estudio 2 (miglustat 50 mg tres veces al día)</b>			
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)
<b>Fase de ampliación del Estudio 2</b>			
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 ensayos de monoterapia abiertos no controlados de miglustat con período de ampliación**

	n	Concentración de hemoglobina	
		Media absoluta (g/dl) (IC del 95 % bilateral)	Media porcentual (%) (IC del 95 % bilateral)
<b>Estudio 1 (dosis inicial de miglustat 100 mg tres veces al día)</b>			
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)

**Tabla 5: Cambios en la concentración de hemoglobina en dos ensayos de monoterapia abiertos no controlados de miglustat con período de ampliación (continuación)**

	n	Concentración de hemoglobina	
		Media absoluta (g/dl) (IC del 95 % bilateral)	Media porcentual (%) (IC del 95 % bilateral)
<b>Fase de ampliación del Estudio 1</b>			
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)
<b>Estudio 2 (miglustat 50 mg tres veces al día)</b>			
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)
<b>Fase de ampliación del Estudio 2</b>			
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 sus ampliaciones se resumen en la Tabla 6:

**Tabla 6: Cambios en el recuento de plaquetas en dos ensayos de monoterapia abiertos no controlados de miglustat con período de ampliación**

	n	Recuento de plaquetas	
		Media absoluta ( $10^9/l$ ) (IC del 95 % bilateral)	Media porcentual (%) (IC del 95 % bilateral)
<b>Estudio 1 (dosis inicial de miglustat 100 mg tres veces al día)</b>			
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)
<b>Fase de ampliación del Estudio 1</b>			
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)
<b>Estudio 2 (miglustat 50 mg tres veces al día)</b>			
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)
<b>Fase de ampliación del Estudio 2</b>			
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 al estudio. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a uno de los tres grupos de tratamiento, de la siguiente manera:

- Solo miglustat 100 mg tres veces al día
- Solo imiglucerasa (dosis habitual del paciente)
- Miglustat 100 mg tres veces al día e imiglucerasa (dosis habitual)

Los pacientes fueron tratados durante 6 meses y 33 pacientes completaron el estudio. Dado que miglustat solo está indicado 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 del hígado 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 del hígado y el bazo 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, y el grupo de solo miglustat tuvo una disminución absoluta media del recuento de plaquetas de  $21.6 \times 10^9/l$  y el grupo de solo imiglucerasa tuvo un aumento absoluto medio del recuento de plaquetas de  $10.1 \times 10^9/l$  (consulte las 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 la imiglucerasa y recibieron 100 mg de miglustat en monoterapia tres 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 al 12 en el grupo asignado originalmente de forma aleatoria 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 del hígado, el volumen del bazo o la concentración de hemoglobina (consulte las Tablas 7–10).

Los resultados del volumen del hígado del Estudio 3 y su ampliación se resumen en la Tabla 7:

**Tabla 7: Cambios en el volumen del hígado del Estudio 3 y la fase de ampliación**

	Solo imiglucerasa	Solo miglustat
<b>Estudio 3</b>	<b>n = 11</b>	<b>n = 10</b>
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 del 95 %)		-4.5 % (-13.2, 4.2)
<b>Fase de ampliación*</b>	<b>n = 10</b>	<b>n = 8</b>
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 miglustat 100 mg tres veces al día en monoterapia desde el mes 6 hasta el mes 12.

Los resultados del volumen del bazo del Estudio 3 y su ampliación se resumen en la Tabla 8:

**Tabla 8: Cambios en el volumen del bazo del Estudio 3 y la fase de ampliación**

	Solo imiglucerasa	Solo miglustat
<b>Estudio 3</b>	<b>n = 8</b>	<b>n = 7</b>
Mes 0	0.61	0.69
Cambio del mes 6 (l)	-0.02	-0.03
% cambio del mes 6	-2.1 %	-4.8 %
% diferencia ajustada de imiglucerasa (IC del 95 %)		-5.8 % (-22.1, 10.5)
<b>Fase de ampliación*</b>	<b>n = 7</b>	<b>n = 6</b>
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 miglustat 100 mg tres veces al día en monoterapia desde el mes 6 hasta el mes 12.

Los resultados de concentración 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 la fase de ampliación**

	Solo imiglucerasa	Solo miglustat
<b>Estudio 3</b>	<b>n = 12</b>	<b>n = 10</b>
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 ajustada de imiglucerasa (IC del 95 %)		-1.9 % (-6.4, 2.6)
<b>Fase de ampliación*</b>	<b>n = 10</b>	<b>n = 9</b>
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 miglustat 100 mg tres 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 plaquetas del Estudio 3 y la fase de ampliación**

	Solo imiglucerasa	Solo miglustat
<b>Estudio 3</b>	<b>n = 12</b>	<b>n = 10</b>
Mes 0	165.75	170.55
Cambio del mes 6 (10 <sup>9</sup> /l)	15.29	-21.60
% cambio del mes 6	10.1 %	-9.6 %
% diferencia ajustada de imiglucerasa (IC del 95 %)		-17.1 % (-32.9, -1.3)
<b>Fase de ampliación*</b>	<b>n = 10</b>	<b>n = 9</b>
Mes 0	170.05	184.83
Cambio del mes 12 (10 <sup>9</sup> /l)	-3.75	-27.39
% cambio del mes 12	-3.2 %	-10.4 %

\* Todos los pacientes recibieron miglustat 100 mg tres veces al día en monoterapia desde el mes 6 hasta el mes 12.

Pacientes con recuentos de plaquetas superiores a 150 × 10<sup>9</sup>/l al inicio del estudio, quienes fueron aleatorizados al tratamiento con miglustat tuvieron disminuciones significativas en el recuento de plaquetas en el mes 12.

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Miglustat se suministra en cápsulas de gelatina dura que contienen 100 mg de miglustat. Las cápsulas de 100 mg de miglustat son de color blanco opaco con "OGT 918" impreso en negro en la tapa y "100" impreso en negro en el cuerpo.

Las cápsulas de miglustat 100 mg se envasan en blísteres. En cada caja se suministran seis blísteres de 15 cápsulas.

NDC 10148-201-90: caja que contiene 90 cápsulas.

NDC 10148-201-15: blíster que contiene 15 cápsulas.

### Almacenamiento

Almacenar a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F). Se permiten variaciones de entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

Mantener fuera del alcance de los niños.

## 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

### Información para pacientes

- Informe a los pacientes que la reacción adversa grave más común notificada con miglustat es la neuropatía periférica. Aconseje a los pacientes que informen de inmediato cualquier adormecimiento, hormigueo, dolor o ardor en las manos y los pies [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].
- Informe a los pacientes que otras reacciones adversas incluyen temblores y reducciones en el recuento de plaquetas. Aconseje a los pacientes que informen de inmediato el desarrollo de temblores o el empeoramiento de un temblor existente [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2, 5.4)].
- Informe a los pacientes que otras reacciones adversas graves incluyen diarrea y pérdida de peso. Aconseje a los pacientes que se adhieran a las instrucciones dietéticas [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)].
- Informe a los pacientes que, si se olvidan una dosis, deben tomar la siguiente cápsula de miglustat a la siguiente hora programada.
- Informe a los pacientes sobre los posibles riesgos y beneficios de miglustat y modos alternativos de tratamiento.

### Embarazo

Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto, según los datos de estudios con animales. Indique a las mujeres que informen a sus proveedores de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

### Lactancia

Informe a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con miglustat [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.2)].

### Fabricado para:

CoTherix, Inc.  
Titusville, NJ 08560, EE. UU.

JN20221206

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**MIGLUSTAT (MIG-loo-stat)**  
**(miglustat)**  
**Cápsulas**

Lea esta Información para el paciente antes de comenzar a tomar miglustat y cada vez que vuelva a surtir la receta. Es posible que este material contenga información nueva.

**¿Qué es MIGLUSTAT?**

Miglustat es un medicamento recetado que se usa solo para tratar a adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 de leve a moderada. Miglustat se usa solo en personas que no pueden ser tratadas con terapia de reemplazo enzimático.

Se desconoce si miglustat es seguro y efectivo en niños menores de 18 años de edad.

**Antes de tomar MIGLUSTAT, informe a su proveedor de atención médica de todas sus enfermedades, incluido si:**

- tiene problemas renales.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Miglustat puede dañar al bebé nonato. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con miglustat.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. Se desconoce si miglustat pasa a la leche materna y daña al bebé. No amamante durante el tratamiento con miglustat. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con miglustat.

**Informe al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma**, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Miglustat puede afectar el funcionamiento de otros medicamentos.

**¿Cómo debo tomar MIGLUSTAT?**

- Tome miglustat exactamente como se lo indica su proveedor de atención médica.
- Tome miglustat a la misma hora todos los días.
- Si olvida una dosis de miglustat, omite esa dosis. Tome la siguiente cápsula de miglustat a la hora habitual.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de MIGLUSTAT?**

**Miglustat puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:**

- **adormecimiento, hormigueo, dolor o ardor en las manos o los pies (neuropatía periférica).** Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene adormecimiento, hormigueo, dolor o ardor en las manos o los pies.
- su proveedor de atención médica puede evaluar sus nervios (examen neurológico) antes de comenzar con miglustat y durante el tratamiento con miglustat.
- **temblores de manos nuevos o que empeoran (movimientos inestables).** Los temblores son comunes con miglustat y pueden comenzar dentro del primer mes de iniciar el tratamiento. A veces, los temblores pueden desaparecer entre 1 y 3 meses si se continúa con el tratamiento. Su proveedor de atención médica puede reducir la dosis o suspender miglustat si presenta temblores en las manos nuevos o que empeoran. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene nuevos temblores en las manos durante el tratamiento con miglustat o si empeoran los temblores en las manos que ya tiene.
- la **diarrea** es común con miglustat y en ocasiones puede ser grave. Su proveedor de atención médica puede recetarle otro medicamento (antidiarreico) para tratar la diarrea si es un problema para usted y puede recomendarle cambios en su dieta, como evitar los alimentos con alto contenido de carbohidratos. Hable con su proveedor de atención médica sobre su dieta si tiene diarrea.
- la **pérdida de peso** es común con miglustat y en ocasiones puede ser grave. Puede perder peso al iniciar el tratamiento con miglustat.
- el **recuento bajo de plaquetas** es común con miglustat y puede ser grave. Su proveedor de atención médica puede realizarle análisis de sangre para controlar el recuento de plaquetas en sangre durante el tratamiento con miglustat.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de MIGLUSTAT? (continuación)****Los efectos secundarios más comunes de miglustat incluyen:**

- pérdida de peso
- dolor de estómago
- gases
- náuseas y vómitos
- dolor de cabeza, incluida migraña
- dolor de espalda
- estreñimiento
- sequedad de boca
- pesadez en brazos y piernas
- pérdida de memoria
- inestabilidad al caminar
- calambres en las piernas
- mareos
- debilidad
- problemas de visión
- calambres musculares
- pérdida del apetito
- indigestión
- adormecimiento, hormigueo, dolor o ardor en la piel
- hinchazón del estómago
- dolor de estómago no relacionado con la alimentación
- cambios menstruales

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de miglustat.

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

**¿Cómo debo guardar MIGLUSTAT?**

- Guarde miglustat a temperatura ambiente de entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).

**Mantenga miglustat y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.****Información general acerca del uso seguro y efectivo de MIGLUSTAT.**

En ocasiones, los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los que figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. No utilice miglustat para tratar una afección para la que no fue recetado. No le dé miglustat a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

Puede solicitar a su proveedor de atención médica o al farmacéutico información sobre miglustat que se redactó para profesionales médicos.

**¿Cuáles son los componentes de MIGLUSTAT?**

**Componente activo:** miglustat.

**Componentes inactivos:** estearato de magnesio, povidona (K30) y almidón glicolato de sodio.

**La cubierta de la cápsula contiene:** gelatina y dióxido de titanio; la tinta de impresión comestible contiene óxido de hierro negro y goma laca.

**Fabricado para:**

CoTherix, Inc.

Titusville, NJ 08560, EE. UU.

JN20221206

La Información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: 12/2022

cp-265318v3