# Versão para o Mercado Público

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Zavesca®**

miglustate cápsulas duras

**APRESENTAÇÃO**

Cápsulas duras de 100 mg de miglustate em embalagem contendo 90 cápsulas.

**USO ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura contém 100 mg de miglustate.

Excipientes: amidoglicolato de sódio, povidona e estearato de magnésio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**ZAVESCA®** é indicado para o tratamento oral de pacientes adultos com doença de Gaucher do tipo 1 leve a moderada para as quais a terapia de substituição enzimática é considerada inadequada.

**ZAVESCA®** é indicado para o tratamento das manifestações neurológicas progressivas em pacientes adultos e pediátricos com doença de Niemann-Pick tipo C.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**DADOS DE EFICÁCIA**

A segurança e a eficácia do **ZAVESCA®** na doença de Gaucher tipo 1 foram investigadas em três estudos abertos, não comparativos e um estudo aberto, randomizado, controlado com terapia de reposição enzimática (reposição enzimática com imiglucerase). Parâmetros de eficácia incluíram a avaliação dos volumes do fígado e do baço, a concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas.

**Estudos abertos, não controlados, em monoterapia**

No Estudo OGT 918-001, **ZAVESCA®** foi administrado na dose de 100 mg, três vezes ao dia, para pacientes incapazes ou não dispostos a receber a terapia de reposição enzimática, ou que não tinham tomado a terapia de reposição enzimática nos últimos 3 meses. Vinte e oito pacientes com doença de Gaucher tipo I leve a moderada foram incluídos neste estudo de 12 meses, 22 pacientes completaram o estudo. Em 12 meses, houve um percentual médio de redução significativo a partir do basal no volume do fígado de

12,1% e no volume do baço de 19,0%, um aumento do basal na concentração média de hemoglobina de 0,26 g/dL e um aumento na contagem média das plaquetas de 8,29 x $10^9$/L. Dezoito pacientes continuaram a receber **ZAVESCA®** em um protocolo opcional de extensão de tratamento. O benefício clínico foi avaliado em 24 e 36 meses, em 13 pacientes. Após 3 anos de tratamento contínuo com **ZAVESCA®**, as reduções médias nos volumes de fígado e baço foram significativas em 17.5% e 29,6%, respectivamente. Houve aumentos médios significativos de 22,2 x $10^9$/L na contagem de plaquetas e de 0,95 g/dL na concentração de hemoglobina.

No Estudo OGT 918-003, **ZAVESCA®** foi administrado na dose de 50 mg, três vezes ao dia, durante 6 meses a 18 pacientes adultos com doença de Gaucher tipo 1 leve a moderada que não podiam ou não queriam receber terapia de reposição enzimática, ou que não tinham tomado a terapia de reposição enzimática nos últimos 3 meses. Dezessete pacientes completaram o estudo. Após 6 meses de tratamento, os resultados mostraram percentual médio de redução significativo a partir do basal no volume do fígado de 6% e no volume do baço de 5%. Houve uma diminuição absoluta média não significativa a partir do basal na concentração de hemoglobina de 0,13 g/dL e um aumento não significativo a partir do basal na contagem de plaquetas de 5 x $10^9$/L na dose utilizada neste estudo (50 mg, três vezes ao dia). Dezesseis pacientes continuaram a receber **ZAVESCA®** em um protocolo opcional de extensão de 6 meses de tratamento. Após 12 meses de tratamento contínuo com **ZAVESCA®**, houve uma redução média do volume do baço de 10%, enquanto que a redução média do volume do fígado ficou em 6%.

Os resultados do Estudo OGT 918-001 e do Estudo OGT 918-003 indicam uma maior eficácia associada a miglustate 100 mg, três vezes ao dia, em comparação com 50 mg, três vezes ao dia.

No Estudo OGT 918-005, **ZAVESCA®** foi administrado na dose de 100 mg, três vezes ao dia, para 10 pacientes com doença de Gaucher tipo 1 leve a moderada que não podiam ou não queriam receber a terapia de reposição enzimática, ou que não tinham tomado a terapia de reposição enzimática nos 3 meses anteriores. Sete pacientes completaram a fase central do estudo de 12 meses e o período opcional de extensão do estudo de até 24 meses. As reduções médias percentuais a partir do basal no volume de fígado foram avaliadas nos Meses 6, 12, 18 e 24. Estas reduções foram significativas ao mês 6 (8,4%) e Mês 18 (15,1%). Reduções no volume do fígado no Mês 12 e Mês 24 indicaram um efeito consistente do tratamento. As reduções absolutas médias e percentuais a partir do basal no volume do baço foram avaliadas nos Meses 6, 12, 18 e 24. Reduções médias significativas foram observadas no Mês 6 (19,0%) e Mês 18 (24,3%). As concentrações médias de hemoglobina, que eram normais no basal, mantiveram-se estáveis durante o curso do estudo. Houve um aumento médio significativo na contagem de plaquetas no Mês 12 (13,9 x $10^9$/L). O envolvimento ósseo avaliado por MRI/BMD manteve-se estável durante os 24 meses do estudo.

**Estudo aberto, controlado com ativo**

O Estudo OGT 918-004 foi um estudo aberto, randomizado, controlado por ativo em 36 pacientes com a doença de Gaucher tipo 1 que receberam um mínimo de dois anos de tratamento com TRE com terapia de reposição enzimática com imiglucerase antes do início do estudo clínico e que estavam em uma dose estável desde pelo menos seis meses. O estudo teve duas fases: uma fase comparativa de seis meses, e uma fase de longa duração, permitindo o tratamento com **ZAVESCA®** como monoterapia por até 24 meses após a retirada da TRE. Na fase inicial de 6 meses, 36 pacientes foram randomizados 1:1:1 para um dos três grupos de tratamento, como se segue:

- Continuação da monoterapia com imiglucerase (na dose usual utilizada pelo paciente);

- Combinação de imiglucerase (na dose usual utilizada pelo paciente) com ZAVESCA® (100 mg, três vezes ao dia);

- Mudar para monoterapia com ZAVESCA® (100 mg, três vezes ao dia).

Trinta e três pacientes completaram a fase inicial de 6 meses do estudo, dos quais 29 foram incluídos na fase de extensão inicial de 6 meses. Vinte e oito desses 29 pacientes, posteriormente, entraram em uma segunda fase de extensão por mais 12 meses recebendo miglustate isoladamente.

Na fase inicial de 6 meses do estudo, as alterações médias nos volumes do fígado e baço e nos parâmetros hematológicos foram pequenas e clinicamente não significativas em todos os três grupos de tratamento.

Uma análise retrospectiva dos dados individuais do paciente foi realizada para os 29 pacientes que contribuíram com dados sobre **ZAVESCA®** em monoterapia de manutenção para avaliar os desfechos em relação à estabilidade da doença no momento da retirada da TRE. Os critérios foram baseados em relatórios de consenso publicado para TRE e discussão de especialistas, como se segue:

Critérios para a estabilização da doença na retirada da TRE (todos dos seguintes):

- Tratamento com TRE por pelo menos três anos

Doença estável nos últimos dois anos:

- Volumes do fígado e baço: últimos 3 valores dentro de 10% da média desses 3 valores

- Doença óssea: sem sinais e sintomas de doença óssea grave (crises ósseas, necrose avascular, fratura patológica) nos dois anos anteriores. Ausência de dor óssea atual exigindo medicamento para a dor crônica ou que interfere com a vida cotidiana.

- Hemoglobina: controlada e estável acima de 11 g/Dl

- Plaquetas: controladas e estáveis, pelo menos, 100 x $10^9$/L

- Quitotriosidase: últimos 3 valores dentro de 20% da média desses 3 valores

Critérios para a eficácia do **ZAVESCA®** em monoterapia de manutenção:

Foram definidos critérios de sinal de potencial falha para manter a doença estável durante a monoterapia com ZAVESCA® (pelo menos uma das seguintes). Tais sinais devem solicitar novas investigações e revisão do tratamento:

- Aumento do basal no volume do fígado de pelo menos 10%

- Aumento do basal no volume do baço de pelo menos 10%

- Redução do basal de Hb ≥ 1 g/dL desde que a concentração resultante seja menor do que o intervalo do limite inferior do normal

- Redução do basal na contagem de plaquetas:

  - Abaixo de 120x$10^9$/L, se o valor inicial estiver dentro da faixa normal de ≥ 30x$10^9$/L, se o valor basal foi menor do que o limite inferior do normal

- Qualquer redução que leva a um valor < 50x$10^9$/L ou associada a hematomas ou hemorragias clinicamente significativas

- Quaisquer outros sinais clínicos significativos e sintomas sugestivos de agravamento da doença

Quinze dos 29 pacientes preencheram os critérios acima para a estabilização da doença na retirada da TRE. A exposição média ao **ZAVESCA®** em monoterapia foi de 19 meses. A manutenção do estado de doença no basal foi atingida com miglustate em monoterapia na maioria dos pacientes (11/15). Os outros quatro pacientes desenvolveram um ou mais sinais de potencial de falha para manter a doença estável. Independentemente do grau de estabilização da doença durante o período de retirada da TRE, nenhum dos pacientes desenvolveu uma deterioração rápida após a troca para a terapia com miglustate.

Os dados para apoiar a segurança e a eficácia do **ZAVESCA®** na doença de Niemann- Pick tipo C vem de um estudo clínico aberto e prospectivo e um estudo retrospectivo. O estudo clínico incluiu 29 pacientes adultos e juvenis em um período controlado de 12 meses, seguido por terapia de extensão para uma duração total média de 3,9 anos e até 5,6 anos. Além disso, 12 pacientes pediátricos foram incluídos em um sub-estudo não controlado por uma duração geral média de 3,1 anos e até 4,4 anos. Entre os 41 pacientes incluídos no estudo, 14 pacientes foram tratados com **ZAVESCA®** por mais de 3 anos. A pesquisa incluiu uma série de casos de 66 pacientes tratados com **ZAVESCA®** fora do estudo clínico para uma duração média de 1,5 anos. Em ambos os conjuntos de dados foram incluídos pacientes pediátricos, adolescentes e adultos com idade entre 1 ano a 43 anos. A dose habitual de **ZAVESCA®** em pacientes adultos é de 200 mg, três vezes ao dia, e foi ajustada de acordo com a área de superfície corporal em pacientes pediátricos.

O desfecho primário avaliou a mudança do basal na velocidade de movimento sacádico horizontal do olho (HSEM), expressa em HSEM - α. Em pacientes tratados com **ZAVESCA®** uma melhoria significativa (redução da HSEM - α) em comparação com o valor

basal foi observada contra uma deterioração no grupo não tratado. Pacientes pediátricos tratados com **ZAVESCA®** também mostraram melhora a partir do basal.

Tabela 1: Mudança a partir do basal no HSEM - α por até 12 meses, Estudo OGT 918-007

| **Parâmetro** | | **Mudança media ajustada a partir do basal (IC 95%) Pacientes adultos/jovens** | | **Diferença estimada do tratamento (IC 95%)** | **Mudança média a partir do basal (IC 95%) Pacientes pediátricos** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Sem tratamento (n = 8) | **ZAVESCA®** (n = 18) | | **ZAVESCA®** (n = 10) |
| HSEM-α (ANCOVA com termos para basal, idade, tratamento) | Último valor de a | –0,050 (–0,608, 0,509) | –,376 (–0,746, –0,005) | –0,326 (–1,000, 0,348) p = 0,327 | –0,465 (–0,752, –0,178) |
| HSEM-α (ANCOVA cm termos para basal, centro, tratamento) | Último valor de a | 0,055 (–0,443, 0,553) | –0,463 (–0,796, –0,129) | –0,518 (–1,125, 0,089) p = 0,091 | |

[a] Último valor é o último valor pós-basal até ao Mês 12. O aumento do basal indica piora. IC = intervalo de confiança; HSEM = movimento sacádico horizontal do olho.

A função deglutição foi avaliada numa escala de classificação, avaliando a capacidade do paciente em engolir água e comida de diferentes consistências. A melhor manutenção da função de deglutição foi observada com o tratamento com **ZAVESCA®** versus nenhum tratamento (risco relativo de qualquer deterioração até Mês 12: 0,4 [IC 95% 0,13, 1,22, p = 0,17]). No geral, cerca de 8% dos pacientes adultos / juvenil e infantil mantiveram pelo menos deglutição estável em 24 meses de tratamento com **ZAVESCA®**.

A deficiência motora foi avaliada com o Índice de *Hauser Standard Ambulation* (SAI). A melhor manutenção da função deambulação (menor deterioração a partir do basal na média SAI) foi observada com o tratamento com **ZAVESCA®** versus nenhum tratamento durante o estudo controlado de 12 meses em pacientes adultos/juvenis (**ZAVESCA®**: 0,087 [IC 95% - 0,287, 0,461 ], nenhum tratamento: 0,802 [IC 95% 0,220, 1,385], efeito do tratamento [ANCOVA com os termos basal, centro, grupo de tratamento]: -0,715 [IC 95% - 1,438, 0,007, p = 0,052]). Após 2 anos de tratamento com **ZAVESCA®**, dois terços dos pacientes adultos/juvenis e infantis mantiveram pelo menos a capacidade de deambulação estável.

A avaliação da capacidade cognitiva, medida através da mudança do basal pelo escore de *Folstein Mini-Mental Status Examination* (MMSE) em pacientes adultos/juvenis, também mostrou uma diferença em favor do **ZAVESCA®** durante a fase de 12 meses de estudo controlado OGT 918-007 (**ZAVESCA®**: 1,219 [IC 95% - 0,060, 2,498], nenhum tratamento: - 0,352 [IC 95% -2.213, 1,510], efeito do tratamento [ANCOVA com os termos basal, centro, grupo de tratamento]: -1,571 [IC 95% -0,692, 3,834, p = 0,165]).

Em geral, os dados mostraram que o tratamento com **ZAVESCA®** pode reduzir a progressão de sintomas neurológicos clinicamente relevantes em pacientes com doença de Niemann-Pick C.

Dados adicionais para apoiar a eficácia do **ZAVESCA®** vêm de uma pesquisa retrospectiva [D- 08.406] que compreende uma série de casos de 66 pacientes com doença de Niemann Pick- tipo C tratados com **ZAVESCA®** para uma duração média de 1,5 anos, após uma observação média de pré-tratamento de 3,1 anos. Este conjunto de dados também incluiu pacientes pediátricos, juvenis e adultos, com faixa etária de 1 a 43 anos. A progressão da doença foi avaliada dentro dos domínios funcionais de deglutição, deambulação, manipulação (dismetria/distonia), função/articulação da linguagem e da deficiência em geral de acordo com uma escala de

incapacidade publicada para a doença de Niemann Pick- tipo C. Entre domínios funcionais e para a deficiência em geral, **ZAVESCA®** foi associado com reduções clinicamente relevantes na taxa de progressão anual, em comparação com o pré-tratamento.

O benefício do tratamento com **ZAVESCA®** em manifestações neurológicas em pacientes portadores de Niemann-Pick C deve ser avaliado regularmente, como por exemplo, a cada 6 meses: a continuação do tratamento deve ser reavaliada após, pelo menos, 1 ano de tratamento com **ZAVESCA®**.

**DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA**

Os principais efeitos comuns a todas as espécies foram diarreia e perda de peso, e, em doses mais altas, danos na mucosa gastrointestinal (erosões e ulceração). Outros efeitos observados em animais em doses que resultam em níveis de exposição moderadamente mais altos do que o nível de exposição clínico foram: alterações dos órgãos linfoides em todas as espécies testadas, alterações das transaminases, vacuolização da tireoide e do pâncreas, cataratas, nefropatia e alterações miocárdicas em ratos. Estes resultados foram considerados secundários à debilitação.

**Carcinogenicidade e mutagenicidade**

A administração de miglustate a ratos Sprague Dawley do sexo masculino e do sexo feminino por sonda oral durante 2 anos em níveis de dosagem de 30, 60 e 180 mg/kg/dia resultou em um aumento da incidência hiperplasia das células (células de Leydig) e adenomas intersticiais testiculares em ratos machos com todas as doses. A exposição sistêmica com a dose mais baixa foi comparável à observada em seres humanos (com base em $AUC_{0-\infty}$) na dose recomendada para seres humanos. A ausência de efeitos observáveis (NOEL) não foi estabelecida e o efeito não foi dependente da dose. Não houve aumento relacionado com o fármaco na incidência de tumores em ratos machos ou fêmeas em qualquer outro órgão. O mecanismo destes achados em ratos ainda não é conhecido. Os tumores de células intersticiais testiculares com compostos não genotóxicos são geralmente considerados de pouca relevância para os seres humanos.

A administração de miglustate para camundongos CD1 machos e fêmeas por sonda oral em doses de 210, 420 e 840/500 mg/kg/dia (redução da dose após meio ano) durante 2 anos, resultou em um aumento da incidência de lesões inflamatórias e hiperplásicas no intestino grosso em ambos os sexos. Com base em mg/kg/dia, e corrigida para diferenças na excreção fecal, as doses corresponderam a 16, 32 e 65/38 vezes a dose recomendada para o homem. Houve descobertas ocasionais de lesões neoplásicas, principalmente na dose mais elevada de 840/500 mg/kg/dia. Os carcinomas de intestino grosso ocorreram ocasionalmente em todas as doses, com um aumento estatisticamente significativo no grupo de dose elevada. A relevância destas descobertas para os seres humanos não pode ser excluída. Não houve aumento relacionado com o fármaco na incidência de tumores em qualquer outro órgão.

Miglustate não mostrou nenhum potencial para efeitos mutagênicos ou clastogênicos na bateria padrão de testes de genotoxicidade.

**Toxicologia reprodutiva e fertilidade**

Os estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos mostraram degeneração e atrofia do túbulo seminífero. Outros estudos revelaram alterações nos parâmetros de esperma (concentração, motilidade e morfologia do esperma) consistente com uma redução da fertilidade observada. Estes efeitos ocorreram em níveis de dose ajustados para a área de superfície corporal semelhantes aos dos pacientes, mas mostraram reversibilidade. Miglustate diminuiu a sobrevida embrionária/fetal em ratos e coelhos. Foi relatado prolongamento do

trabalho de parto, perdas pós-implantação aumentaram, e um aumento da incidência de anomalias vasculares ocorreu em coelhos. Estes efeitos podem ser, em parte, relacionados à toxicidade materna.

Alterações na lactação foram observados em ratos fêmeas em um estudo de 1 ano. O mecanismo para este efeito é desconhecido.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Propriedades farmacodinâmicas**

Doença de Gaucher tipo 1:

A doença de Gaucher é uma doença metabólica hereditária causada por uma falha na degradação da glicosilceramida resultando em depósito lisossômico deste material e patologia generalizada. O miglustate é um inibidor da glucosilceramida sintase, a enzima responsável pelo primeiro passo na síntese da maioria dos glicolípidos. Estudos i*n vitro* e *in vivo* demonstraram que o miglustate pode reduzir a síntese de glucosilceramida. Esta ação inibitória constitui o fundamento lógico para a terapia de redução de substrato na doença de Gaucher.

O estudo piloto de **ZAVESCA®** foi conduzido em pacientes incapazes ou não dispostos a receber a terapia de reposição enzimática (TRE). Razões para não receber a TRE incluíram a carga de infusões intravenosas e dificuldades no acesso venoso. Vinte e oito pacientes com doença de Gaucher tipo 1 leve a moderada foram incluídos neste estudo não comparativo de 12 meses e 22 pacientes completaram o estudo. No Mês 12, houve uma redução média do volume do baço de 19,0%. Um aumento significativo na concentração de hemoglobina de 0,26g/dL (5,7%) e um aumento significativo da contagem de plaquetas de 8,29 x $10^9$/L (16,0%) foram observados. Dezoito pacientes, em seguida, continuaram a receber **ZAVESCA®** sob um protocolo opcional de extensão de tratamento. O benefício clínico foi avaliado em 24 e 36 meses, em 13 pacientes. Após 3 anos de tratamento contínuo com **ZAVESCA®**, as reduções médias volume do fígado e do baço foram de 17,5% (-19,9 para -15,1, $p < 0,001$) e 29,6% (-34,1 para -25,2, $p < 0,001$), respectivamente. Houve um aumento significativo de 22,2 x $10^9$/L (34,3%) na contagem de plaquetas e um aumento significativo de 0,95g/dL (12,9%) da concentração de hemoglobina.

Um segundo estudo aberto, randomizado e controlado com 36 pacientes que receberam um mínimo de 2 anos de tratamento com TRE em três grupos de tratamento: continuação com **CEREZYME***, **CEREZYME*** em combinação com **ZAVESCA®** ou mudança para **ZAVESCA***.
Este estudo foi realizado durante um período de seis meses de comparação randomizada seguido por extensão de 18 meses em que todos os pacientes receberam **ZAVESCA®**. Em pacientes que mudaram para **ZAVESCA®**, os volumes do fígado e do baço e os níveis de hemoglobina mantiveram-se inalterados. Em alguns pacientes, houve redução do número de plaquetas e aumento da atividade da quitotriosidase, indicando que **ZAVESCA®** em monoterapia não pode manter o mesmo controle da atividade da doença em todos os pacientes. Vinte e nove pacientes continuaram no período de extensão. Não houve alteração nos resultados depois de 18 e 24 meses, em comparação com 6 meses de **ZAVESCA®** em monoterapia (20 pacientes e 6, respectivamente). Nenhum paciente apresentou rápida deterioração da doença de Gaucher tipo 1 após a mudança para **ZAVESCA®** em monoterapia.

O esquema terapêutico de **ZAVESCA®** empregada em ambos os estudos clínicos descritos anteriormente foi de 100 mg, três vezes por dia. Um estudo adicional de monoterapia foi realizado em 18 pacientes com dose diária total de 150 mg. Os resultados indicaram uma eficácia reduzida, em comparação com a dose diária total de 300 mg.

Um estudo aberto, não comparativo, de 2 anos [Estudo OGT 918-011] incluiu 42 pacientes com doença de Gaucher tipo 1, que haviam recebido um mínimo de 3 anos de TRE e que preenchiam os critérios de doença estável por pelo menos 2 anos. Os pacientes foram transferidos para monoterapia com miglustate 100 mg, três ao dia. O volume do fígado (variável primária de eficácia) foi inalterado desde o basal até o fim do tratamento. Seis pacientes tiveram o tratamento com miglustate interrompido prematuramente devido ao potencial agravamento da doença, como definido no estudo. Vinte e um pacientes completaram 24 meses de tratamento com miglustate. Destes, 18 pacientes estavam no basal dentro dos objetivos terapêuticos estabelecidos para o volume do fígado e baço, níveis de hemoglobina e plaquetas, e 16 pacientes permaneceram dentro de todos esses objetivos terapêuticos no mês 24.

Manifestações ósseas da doença de Gaucher tipo 1, foram avaliadas em 3 estudos clínicos abertos em pacientes tratados com miglustate, 100 mg, três vezes ao dia, por até 2 anos (n = 72). Em uma análise conjunta, a média da densidade mineral óssea no escore Z na coluna lombar e colo do fêmur aumentou mais de 0,1 unidade a partir do basal em 27 (57%) e 28 (65%) dos pacientes que

apresentaram medidas longitudinais de densidade óssea. Não houve eventos de crise óssea, necrose avascular ou fratura durante o período de tratamento.

**Doença de Niemann-Pick Tipo C:**

A doença de Niemann-Pick tipo C é uma doença neurodegenerativa rara, invariável, progressiva e, eventualmente, fatal caracterizada tráfego prejudicado de lipídios intracelulares. As manifestações neurológicas são consideradas secundárias ao acúmulo anormal de células glicoespingoneuronal e glial.

O miglustate mostrou eficácia em modelos animais relevantes da doença de Niemann- Pick C. O miglustate atravessa a barreira hematoencefálica.

A doença de Niemann-Pick C geralmente começa na infância ou na fase juvenil e é caracterizada pelo desenvolvimento progressivo de ataxia, retardo no crescimento e na prevenção dos movimentos oculares sacádicos que levam à paralisia supranuclear fixa com perturbação visual, disfagia, disartria, convulsões e distonia.

**Propriedades farmacocinéticas**

Os parâmetros farmacocinéticos de miglustate foram avaliados em indivíduos saudáveis, em um pequeno número de pacientes com doença de Gaucher tipo 1, doença de Fabry, pacientes infectados pelo HIV, em adultos, adolescentes e crianças com doença de Niemann- Pick tipo C ou doença de Gaucher tipo 3. A farmacocinética do miglustate é similar em um paciente adulto com doença de Gaucher tipo 1 e em pacientes com doença de Niemann -Pick tipo C quando comparados com indivíduos saudáveis.

**Absorção**

A cinética de miglustate parece ser a dose linear e independente do tempo. Em indivíduos saudáveis, o miglustate é rapidamente absorvido. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas cerca de 2 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta não foi determinada. A administração concomitante de alimentos diminui a taxa de absorção ($C_{máx}$ diminuiu 36% e $t_{máx}$ teve um atraso de 2 horas), mas não há nenhum efeito estatisticamente significativo sobre a extensão da absorção de miglustate (ASC diminuiu 14%).

**Distribuição**

O volume aparente de distribuição é de 83 L. Miglustate não se liga às proteínas plasmáticas.

**Eliminação**

O miglustate é eliminado principalmente por excreção renal, com recuperação do fármaco inalterado na urina em 70-80% da dose. A biotransformação resulta em uma série de metabólitos que são excretados através da urina e das fezes. A principal via de eliminação é através da urina, com uma recuperação média de 82,8% da dose administrada. A excreção fecal dá uma recuperação média de 11,9% da dose administrada. O *clearance* oral aparente (CL/F) é de 230 ± 39 mL/min. A meia-vida média é de 6-7 horas.

**Metabolismo**

Após a administração de uma dose única de 100 mg de $^{14}C$ miglustate a voluntários saudáveis , 83% da radioatividade foi recuperada na urina e 12% nas fezes. Foram identificados vários metabólitos na urina e nas fezes. O metabólito mais abundante na urina foi miglustate glucuronido representando 5% da dose. A meia-vida da radioatividade no plasma foi de 150h, sugerindo a presença de um

ou mais metabólitos de meia-vida muito longa. A recuperação para este metabólito não foi identificada, mas pode acumular-se e atingir concentrações superiores a aquelas do miglustate no estado de equilíbrio.

**Populações especiais**

Com a gama de dados disponíveis, nenhuma relação ou tendência significativa foi observada entre os parâmetros farmacocinéticos de miglustate e variáveis demográficas (idade, IMC, sexo ou raça).

**Crianças (15 anos ou menos)**

Os dados farmacocinéticos foram obtidos em pacientes pediátricos com doença de Gaucher tipo 3 com idades de 3 a 15 anos, e pacientes com doença de Niemann Pick- tipo C com idades entre 5-16 anos. A posologia em crianças a 200 mg três vezes ao dia ajustada à área de superfície corporal resultou em valores de $C_{máx}$ e $ASC_{\tau}$ que foram aproximadamente duas vezes superiores aos atingidos após 100 mg três vezes ao dia em pacientes com doença de Gaucher tipo 1, consistente com a farmacocinética linear a doses de miglustate. No estado de equilíbrio, a concentração de miglustate no líquido cefalorraquidiano de seis pacientes com doença de Gaucher tipo 3 foi 31,4-67,2% da concentração do plasma.

Não existe experiência com o uso de **ZAVESCA®** em pacientes com o doença de Gaucher tipo 1 com idade inferior à 18 anos. O uso de **ZAVESCA®** não é recomendado em crianças e adolescentes com doença de Gaucher tipo 1.

**Idosos (70 anos ou mais)**

Não existe experiência com o uso de **ZAVESCA®** em pacientes com idade superior a 70 anos.

**Insuficiência renal**

Dados farmacocinéticos indicam aumento da exposição sistêmica ao miglustate em pacientes com insuficiência renal. Dados limitados em pacientes com doença de Fabry e com função renal comprometida mostraram que o CL/F diminui com a diminuição da função renal. Embora o número de indivíduos com insuficiência renal leve e moderada era muito pequeno, os dados sugerem uma diminuição no CL/F de aproximadamente 40% e 60%, respectivamente, na insuficiência renal leve e moderada (vide "Uso em Pacientes Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco"). Dados em insuficiência renal grave são limitados a dois pacientes com *clearance* de creatinina

no intervalo de 18-29 mL/min, e não podem ser extrapolados abaixo deste intervalo. Estes dados sugerem uma diminuição do CL/F de pelo menos 70% em pacientes com insuficiência renal grave.

**Insuficiência hepática**

Não foram realizados estudos para avaliar a farmacocinética de miglustate em indivíduos com falência hepática, visto que miglustate não é metabolizado no fígado humano.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**ZAVESCA®** é contraindicado em pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade ao miglustate ou a qualquer um dos excipientes.

**ZAVESCA®** é contraindicado para grávidas ou mulheres em idade fértil que pretendam engravidar. Se **ZAVESCA®** for administrado em mulheres em idade fértil, elas devem estar cientes sobre o risco potencial para o feto.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A eficácia e segurança de **ZAVESCA®** não foram especificamente avaliadas em pacientes com doença de Gaucher grave.

**Tremor**

Aproximadamente 37% dos pacientes em ensaios clínicos com doença de Gaucher tipo 1, e 58% dos pacientes em um ensaio clínico com doença de Niemann- Pick tipo C relataram tremor ou exacerbação de tremor existente com o tratamento. Na doença de Gaucher tipo 1 esses tremores foram descritos como um tremor fisiológico exagerado das mãos. O tremor, em geral, começou no primeiro mês, e em muitos casos foram resolvidos depois de 1 a 3 meses de tratamento contínuo. A redução da dose pode melhorar o tremor, geralmente dentro de alguns dias, mas a interrupção do tratamento pode às vezes ser necessária.

**Eventos gastrointestinais**

Eventos gastrointestinais, principalmente diarreia, têm sido observados em mais de 80% dos pacientes, tanto no início do tratamento ou intermitentemente durante o tratamento. O mecanismo é provavelmente a inibição das dissacaridases, como a sacarase-isomaltase, no trato gastrointestinal, culminando na absorção reduzida de dissacaridases dietéticas. Na prática clínica, observou-se que os eventos gastrointestinais induzidos por miglustate respondem a modificação individualizada da dieta (por exemplo, redução de ingestão de sacarose, lactose e outros carboidratos), à administração de **ZAVESCA®** entre as refeições, e/ou a medicamente anti-diarreico tal como a loperamida. Em alguns pacientes, pode ser necessária uma redução temporária da dose. Pacientes com diarreia crônica ou outros eventos gastrintestinais persistentes que não respondem a estas intervenções, devem ser investigados de acordo com a prática clínica. **ZAVESCA®** não foi avaliado em pacientes com história de doença gastrointestinal significativa, incluindo doença inflamatória intestinal.

Foram notificados casos de doença de Crohn após a comercialização em pacientes com doença de Niemann-Pick tipo C tratados com **ZAVESCA®**. Distúrbios gastrointestinais são eventos adversos comuns de **ZAVESCA®**. Portanto, em pacientes com diarreia crônica e/ou dor abdominal que não respondem às intervenções ou em caso de agravamento clínico, a possibilidade de doença de Crohn deve ser considerada.

**Potenciais reações adversas na espermatogênese, variáveis espermáticas e fertilidade**

Métodos contraceptivos confiáveis devem ser mantidos enquanto pacientes do sexo masculinos utilizam **ZAVESCA®** e por 3 meses após o término do tratamento. Estudos em ratos demonstraram que miglustate afeta negativamente os parâmetros da espermatogênese e do espermatozoide e reduz a fertilidade.

**Insuficiência renal e hepática**

Devido à experiência limitada, **ZAVESCA®** deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência renal ou hepática. A utilização de **ZAVESCA®** em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min/1,73 $m^2$) não é recomendada.

**Redução na contagem de plaquetas**

Reduções leves na contagem de plaquetas, sem associação com sangramento foram observadas em alguns pacientes com a doença de Niemann Pick-tipo C tratados com **ZAVESCA®**. Em pacientes incluídos no estudo clínico, 40%-50% dos pacientes apresentavam contagem de plaquetas abaixo do limite inferior do normal no início do estudo. O monitoramento da contagem de plaquetas é recomendado para estes pacientes.

Reduções leves na contagem de plaquetas, sem associação com sangramento foram observadas em pacientes com doença de Gaucher tipo 1 que passaram pela troca de tratamento da terapia de reposição enzimática (TRE) para **ZAVESCA®**. Em linha com a as práticas clínicas padrão na doença de Gaucher tipo 1, o monitoramento da contagem de plaquetas é recomendado para estes pacientes.

**Doença de Gaucher tipo 1**

**Neuropatia periférica**

Casos de neuropatia periférica têm sido relatados em pacientes tratados com **ZAVESCA®** com ou sem doenças concomitantes, como deficiência de vitamina B12 e gamopatia monoclonal. A neuropatia periférica parece ser mais comum em pacientes com doença de Gaucher tipo 1 (GD1) em comparação com a população em geral. Em um estudo de coorte com 103 pacientes com GD1 não tratados com **ZAVESCA®**, a prevalência de neuropatia periférica foi de 10,7% para polineuropatia e 1,9% para mononeuropatia. A prevalência de polineuropatia periférica na população em geral tem sido relatada entre 0,12% e 3,6%. A relação causa-efeito entre **ZAVESCA®** e o desenvolvimento de neuropatia periférica não pôde ser estabelecida. Todos os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação neurológica basal e repetida. Os pacientes que desenvolverem sintomas como dormência e formigamento devem ser cuidadosamente re-avaliados quanto ao risco-benefício.

O acompanhamento regular do nível de vitamina B12 é recomendado por causa da alta prevalência de deficiência de vitamina B12 em pacientes com doença de Gaucher tipo 1.

**Doença de Niemann- Pick tipo C**

O benefício do tratamento com **ZAVESCA®** para manifestações neurológicas em pacientes com doença de Niemann-Pick tipo C deve ser avaliado em intervalo regular, por exemplo, a cada 6 meses; a continuação da terapêutica deve ser reavaliada após, pelo menos, 1 ano de tratamento com **ZAVESCA®**.

**Distúrbio do crescimento em pacientes pediátricos**

A redução do crescimento tem sido relatada, em alguns pacientes pediátricos com doença de Niemann-Pick do tipo C na fase inicial do tratamento com miglustate onde a redução inicial no ganho de peso pode ser acompanhada ou seguida de ganho reduzido de altura.

O crescimento deve ser monitorado em pacientes pediátricos e adolescentes durante o tratamento com **ZAVESCA®**, a relação benefício/risco deve ser reavaliada numa base individual para a continuação da terapia.

**Gravidez (categoria X), lactação e fertilidade:**

**Mulheres grávidas:** Não existem dados suficientes sobre a utilização de miglustate em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade materna e embriofetal, incluindo diminuição na sobrevida embiofetal. O risco potencial para humanos é desconhecido. Miglustate atravessa a placenta e não deve ser utilizado durante a gravidez.

**Contracepção**

Medidas contraceptivas devem ser usados por mulheres em idade fértil (vide "4. CONTRAINDICAÇÕES").

Métodos contraceptivos confiáveis devem ser mantidos enquanto pacientes do sexo masculino estiverem utilizando **ZAVESCA®** e por 3 meses após o término do tratamento.

**Mulheres amamentando:** não se sabe se miglustate é excretado no leite materno. **ZAVESCA®** não deve ser usado durante a amamentação.

**Fertilidade**

Estudos em ratos mostraram que **ZAVESCA®** afeta negativamente a espermatogênese, variáveis espermáticas e reduz fertilidade (vide "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Potenciais reações adversas na espermatogênese, variáveis espermáticas e fertilidade" e "DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA - Toxicologia reprodutiva e fertilidade")

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos de **ZAVESCA®** sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. No entanto, tontura foi relatada como um evento adverso comum, e os pacientes que sofrem de tonturas não devem dirigir ou operar máquinas durante o tratamento com **ZAVESCA®**.

**USO EM PACIENTES IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO.**

**Idosos:** Não há experiência com o uso de **ZAVESCA®** em pacientes com mais de 70 anos de idade.

**Uso em crianças (até 18 anos):** A segurança e a eficácia do **ZAVESCA®** não foram avaliadas em pacientes com menos de 18 anos de idade para a indicação de pacientes com doença de Gaucher tipo I e em menos de 4 anos para a pacientes com doença de Niemann-Pick C.

**Pacientes do sexo feminino:** Vide "4. CONTRAINDICAÇÕES", "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES".

**Pacientes com insuficiência renal:** Há uma relação estreita entre a função renal e a depuração do miglustate e a exposição de miglustate está significativamente aumentada em pacientes com insuficiência renal grave. Em pacientes com *clearance* da creatinina ajustada de 50-70 mL/min/1,73 $m^2$, a administração deve começar com uma dose de 1 cápsula de 100 mg duas vezes ao dia em

pacientes com doença de Gaucher tipo 1 e na dose de no máximo 200 mg duas vezes ao dia (a dose inicial deve ser ajustada de acordo com a área de superfície corporal em pacientes menor de 12 anos) em pacientes com doença de Niemann-Pick tipo C.

Em pacientes com *clearance* de creatinina ajustada de 30-50 mL/min/1,73 $m^2$, a administração deve começar com uma dose de 1 cápsula de 100 mg ao dia em pacientes com doença de Gaucher tipo 1 e na dose de no máximo 100 mg duas vezes ao dia (a dose inicial deve ser ajustada de acordo com a área de superfície corporal em pacientes menor de 12 anos) em pacientes com doença de Niemann-Pick tipo C.

O uso em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min/1,73 $m^2$) não é recomendado (vide "Propriedades Farmacocinéticas" e "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

**Pacientes com insuficiência hepática:** Não há experiência clínica suficiente em pacientes com insuficiência hepática para prover recomendações de dose. O miglustate não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados limitados sugerem que a coadministração de **ZAVESCA®** e imiglucerase pode resultar em diminuição da exposição a miglustate (redução aproximada de 22% na $C_{máx}$ e de 14% na AUC foram observadas em um pequeno estudo de grupo paralelo). Este estudo também indicou que **ZAVESCA®** tem limitado ou nenhum efeito sobre a farmacocinética de imiglucerase.

### Interações com alimentos

**ZAVESCA®** pode ser tomado com ou sem alimentos.

### Alterações laboratoriais

Não foi encontrada interação de miglustate em testes laboratoriais.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**ZAVESCA®** deve ser armazenado em temperatura ambiente (15º C a 30ºC), protegido do calor e da umidade.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser orientado por médicos com conhecimento da doença de Gaucher ou de Niemann-Pick C, conforme o caso. **ZAVESCA®** cápsula tem de ser engolida com água.

**ZAVESCA®** pode ser administrado com ou sem alimentos.

Se você esqueceu qualquer dose, tome a próxima cápsula no horário habitual.

### Doença de Gaucher do tipo I

A dose inicial recomendada para o tratamento de pacientes adultos com doença de Gaucher tipo 1 é 100 mg, três vezes ao dia, a intervalos regulares.

A redução temporária da dose para 100 mg, uma ou duas vezes ao dia pode ser necessária em alguns pacientes que sofrem de diarreia.

**Niemann-Pick C**

A dose recomendada para o tratamento de adultos e adolescentes portadores de Niemann-Pick C é de duas cápsulas (200 mg) três vezes ao dia, em intervalos regulares.

A dose em pacientes menores de 12 anos deve ser ajustada de acordo com a área de superfície corporal (ASC - Área de superfície corporal, com base em $m^2$), como mostrado abaixo:

| Área de superfície corporal ($m^2$) | Dose recomendada |
|---|---|
| > 1.25 | 200 mg três vezes por dia |
| > 0,88 – 1,25 | 200 mg duas vezes ao dia |
| > 0,73 – 0,88 | 100 mg três vezes ao dia |
| > 0,47 – 0,73 | 100 mg duas vezes ao dia |
| ≤ 0,47 | 100 mg uma vez ao dia |

A redução temporária da dose pode ser necessária em alguns pacientes que se apresentam diarreia.

O benefício do tratamento com **ZAVESCA®** para o paciente deve ser avaliado regularmente.

A experiência de usar **ZAVESCA®** em pacientes com Niemann-Pick C, menores de 4 anos, é limitada.

Para os pacientes com insuficiência renal, vide "Uso Em Pacientes Idosos, Crianças E Outros Grupos De Risco".

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Em 11 ensaios clínicos com diferentes indicações, 247 indivíduos foram tratados com **ZAVESCA®** em doses de 50 a 200 mg, por via oral, três vezes ao dia, por um período médio de 2,1 anos. Desses indivíduos, 132 tinham doença de Gaucher tipo 1 e 40 tinham Niemann- Pick tipo C. As reações adversas foram geralmente de gravidade leve a moderada e ocorreram com frequência similar entre as indicações e dosagens testadas. As reações adversas mais comuns foram gastrintestinais, com diarreia e outras queixas abdominais e perda de peso.

Os eventos adversos relatados pelo investigador em relação ao tratamento e, ocorrendo em mais de 1% dos indivíduos,, estão listados na tabela abaixo por sistema (corpo) e frequência (muito comuns: x ≥ 1/10; comum: 1/100 ≤ x <1/10). As reações adversas estão organizadas por frequência (da mais frequente para a menos frequente).

| | |
|---|---|
| **Distúrbios Sanguíneos e do Sistema Linfático:** | |
| Comum | trombocitopenia |
| **Distúrbios do Metabolismo e Nutrição:** | |
| Muito Comum | perda de peso, diminuição do apetite |
| **Distúrbios Psiquiátricos** | |
| Comum | depressão, insônia, diminuição da libido |
| **Distúrbios do Sistema Nervoso:** | |
| Muito Comum | tremor |
| Comum | neuropatia periférica, dor de cabeça, parestesia, tontura, |

| | |
|---|---|
| | coordenação anormal, hipoestesia, amnésia |
| **Distúrbios Gastrointestinais:** | |
| Muito Comum | diarreia, flatulência, dor abdominal |
| Comum | náusea, vômito, distensão/desconforto abdominal, Constipação e dispepsia |
| **Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conjuntivos:** | |
| Comum | espasmos musculares, fraqueza muscular |
| **Distúrbios Gerais e reações no local de administração** | |
| Comum | fadiga, astenia, calafrios, mal-estar |
| **Investigações** | |
| Comum | condução nervosa (anormal) |

Perda de peso foi observada em aproximadamente 55% dos indivíduos. A maior prevalência foi observada entre 6 e 12 meses.

Alguns eventos registrados como reações adversas a medicamentos foram avaliados em estudos clínicos com **ZAVESCA®**, como sintomas/sinais neurológicos e trombocitopenia, que também poderiam ser secundários à doença subjacente.

Alguns casos isolados de disfunção cognitiva foram relatados em estudos clínicos com **ZAVESCA®** na doença de Gaucher tipo 1. A relação causa-efeito com **ZAVESCA®** não foi estabelecida.

**Experiência pós-comercialização**

As reações adversas notificadas no uso pós-comercialização não foram diferentes daquelas relatadas em ensaios clínicos.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

Nenhum sintoma agudo de sobredosagem foi identificado. **ZAVESCA®** foi administrado em doses de até 3000 mg/dia (aproximadamente 10 vezes a dose recomendada para pacientes com doença de Gaucher) por até seis meses, em pacientes HIV positivos durante os ensaios clínicos.

Os eventos adversos observados incluíram granulocitopenia, tonturas e parestesia.

Leucopenia e a neutropenia foram também observadas em um grupo comparável de pacientes que receberam 800 mg/dia, ou dose mais elevada. Se tiver tomado mais cápsulas do que o recomendado, consulte o seu médico.

Em caso de intoxicação ligue 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

**DIZERES LEGAIS**

M.S – 1.1236.3431

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP Nº 57.310

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Almac Pharma Services Limited – Armagh – Irlanda do Norte.

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 – São José dos Campos – SP - CNPJ. 51.780.468/0002-68

SAC
08007011851
www.janssen.com.br

®Marca Registrada

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/12/2023.**

CCDS 2104

VPS TV 4.0

# Versão para o Mercado Privado

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Zavesca®**

miglustate cápsulas duras

**APRESENTAÇÃO**

Cápsulas duras de 100 mg de miglustate em embalagem contendo 90 cápsulas.

**USO ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura contém 100 mg de miglustate.

Excipientes: amidoglicolato de sódio, povidona e estearato de magnésio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**ZAVESCA®** é indicado para o tratamento oral de pacientes adultos com doença de Gaucher do tipo 1 leve a moderada para as quais a terapia de substituição enzimática é considerada inadequada.

**ZAVESCA®** é indicado para o tratamento das manifestações neurológicas progressivas em pacientes adultos e pediátricos com doença de Niemann-Pick tipo C.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**DADOS DE EFICÁCIA**

A segurança e a eficácia do **ZAVESCA®** na doença de Gaucher tipo 1 foram investigadas em três estudos abertos, não comparativos e um estudo aberto, randomizado, controlado com terapia de reposição enzimática (reposição enzimática com imiglucerase). Parâmetros de eficácia incluíram a avaliação dos volumes do fígado e do baço, a concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas.
Estudos abertos, não controlados, em monoterapia

No Estudo OGT 918-001, **ZAVESCA®** foi administrado na dose de 100 mg, três vezes ao dia, para pacientes incapazes ou não dispostos a receber a terapia de reposição enzimática, ou que não tinham tomado a terapia de reposição enzimática nos últimos 3 meses. Vinte e oito pacientes com doença de Gaucher tipo I leve a moderada foram incluídos neste estudo de 12 meses, 22 pacientes completaram o estudo. Em 12 meses, houve um percentual médio de redução significativo a partir do basal no volume do fígado de 12,1% e no volume do baço de 19,0%, um aumento do basal na concentração média de hemoglobina de 0,26 g/dL e um aumento na contagem média das plaquetas de 8,29 x $10^9$/L. Dezoito pacientes continuaram a receber **ZAVESCA®** em um protocolo opcional de extensão de tratamento. O benefício clínico foi avaliado em 24 e 36 meses, em 13 pacientes. Após 3 anos de tratamento contínuo com **ZAVESCA®**, as reduções médias nos volumes de fígado e baço foram significativas em 17.5% e 29,6%, respectivamente. Houve aumentos médios significativos de 22,2 x $10^9$/L na contagem de plaquetas e de 0,95 g/dL na concentração de hemoglobina.

No Estudo OGT 918-003, **ZAVESCA®** foi administrado na dose de 50 mg, três vezes ao dia, durante 6 meses a 18 pacientes adultos com doença de Gaucher tipo 1 leve a moderada que não podiam ou não queriam receber terapia de reposição enzimática, ou que não tinham tomado a terapia de reposição enzimática nos últimos 3 meses. Dezessete pacientes completaram o estudo. Após 6 meses de tratamento, os resultados mostraram percentual médio de redução significativo a partir do basal no volume do fígado de 6% e no volume do baço de 5%. Houve uma diminuição absoluta média não significativa a partir do basal na concentração de hemoglobina de 0,13 g/dL e um aumento não significativo a partir do basal na contagem de plaquetas de 5 x $10^9$/L na dose utilizada neste estudo (50 mg, três vezes ao dia). Dezesseis pacientes continuaram a receber **ZAVESCA®** em um protocolo opcional de extensão de 6 meses de tratamento. Após 12 meses de tratamento contínuo com **ZAVESCA®**, houve uma redução média do volume do baço de 10%, enquanto que a redução média do volume do fígado ficou em 6%.

Os resultados do Estudo OGT 918-001 e do Estudo OGT 918-003 indicam uma maior eficácia associada a miglustate 100 mg, três vezes ao dia, em comparação com 50 mg, três vezes ao dia.

No Estudo OGT 918-005, **ZAVESCA®** foi administrado na dose de 100 mg, três vezes ao dia, para 10 pacientes com doença de Gaucher tipo 1 leve a moderada que não podiam ou não queriam receber a terapia de reposição enzimática, ou que não tinham tomado a terapia de reposição enzimática nos 3 meses anteriores. Sete pacientes completaram a fase central do estudo de 12 meses e o período opcional de extensão do estudo de até 24 meses. As reduções médias percentuais a partir do basal no volume de fígado foram avaliadas nos Meses 6, 12, 18 e 24. Estas reduções foram significativas ao mês 6 (8,4%) e Mês 18 (15,1%). Reduções no volume do fígado no Mês 12 e Mês 24 indicaram um efeito consistente do tratamento. As reduções absolutas médias e percentuais a partir do basal no volume do baço foram avaliadas nos Meses 6, 12, 18 e 24. Reduções médias significativas foram observadas no Mês 6 (19,0%) e Mês 18 (24,3%). As concentrações médias de hemoglobina, que eram normais no basal, mantiveram-se estáveis durante o curso do estudo. Houve um aumento médio significativo na contagem de plaquetas no Mês 12 (13,9 x $10^9$/L). O envolvimento ósseo avaliado por MRI/BMD manteve-se estável durante os 24 meses do estudo.

**Estudo aberto, controlado com ativo**

O Estudo OGT 918-004 foi um estudo aberto, randomizado, controlado por ativo em 36 pacientes com a doença de Gaucher tipo 1 que receberam um mínimo de dois anos de tratamento com TRE com terapia de reposição enzimática com imiglucerase antes do início do estudo clínico e que estavam em uma dose estável desde pelo menos seis meses. O estudo teve duas fases: uma fase comparativa de seis meses, e uma fase de longa duração, permitindo o tratamento com **ZAVESCA®** como monoterapia por até 24 meses após a retirada da TRE. Na fase inicial de 6 meses, 36 pacientes foram randomizados 1:1:1 para um dos três grupos de tratamento, como se segue:

- Continuação da monoterapia com imiglucerase (na dose usual utilizada pelo paciente);

- Combinação de imiglucerase (na dose usual utilizada pelo paciente) com **ZAVESCA®** (100 mg, três vezes ao dia);

- Mudar para monoterapia com **ZAVESCA®** (100 mg, três vezes ao dia).

Trinta e três pacientes completaram a fase inicial de 6 meses do estudo, dos quais 29 foram incluídos na fase de extensão inicial de 6 meses. Vinte e oito desses 29 pacientes, posteriormente, entraram em uma segunda fase de extensão por mais 12 meses recebendo miglustate isoladamente.

Na fase inicial de 6 meses do estudo, as alterações médias nos volumes do fígado e baço e nos parâmetros hematológicos foram pequenas e clinicamente não significativas em todos os três grupos de tratamento.

Uma análise retrospectiva dos dados individuais do paciente foi realizada para os 29 pacientes que contribuíram com dados sobre **ZAVESCA®** em monoterapia de manutenção para avaliar os desfechos em relação à estabilidade da doença no momento da retirada da TRE. Os critérios foram baseados em relatórios de consenso publicado para TRE e discussão de especialistas, como se segue:

Critérios para a estabilização da doença na retirada da TRE (todos dos seguintes):

- Tratamento com TRE por pelo menos três anos

Doença estável nos últimos dois anos:

- Volumes do fígado e baço: Últimos 3 valores dentro de 10% da média desses 3 valores

- Doença óssea: Sem sinais e sintomas de doença óssea grave (crises ósseas, necrose avascular, fratura patológica) nos dois anos anteriores. Ausência de dor óssea atual exigindo medicamento para a dor crônica ou que interfere com a vida cotidiana.

- Hemoglobina: controlada e estável acima de 11 g/Dl

- Plaquetas: controladas e estáveis, pelo menos, 100 x $10^9$/L

- Quitotriosidase: Últimos 3 valores dentro de 20% da média desses 3 valores

Critérios para a eficácia do **ZAVESCA®** em monoterapia de manutenção:

Foram definidos critérios de sinal de potencial falha para manter a doença estável durante a monoterapia com ZAVESCA® (pelo menos uma das seguintes). Tais sinais devem solicitar novas investigações e revisão do tratamento:

- Aumento do basal no volume do fígado de pelo menos 10%

- Aumento do basal no volume do baço de pelo menos 10%

- Redução do basal de Hb $\geq$ 1 g/dL desde que a concentração resultante seja menor do que o intervalo do limite inferior do normal

- Redução do basal na contagem de plaquetas:

  - Abaixo de 120x$10^9$/L, se o valor inicial estiver dentro da faixa normal de $\geq$ 30x$10^9$/L, se o valor basal foi menor do que o limite inferior do normal

- Qualquer redução que leva a um valor < 50x$10^9$/L ou associada a hematomas ou hemorragias clinicamente significativas

- Quaisquer outros sinais clínicos significativos e sintomas sugestivos de agravamento da doença

Quinze dos 29 pacientes preencheram os critérios acima para a estabilização da doença na retirada da TRE. A exposição média ao **ZAVESCA®** em monoterapia foi de 19 meses. A manutenção do estado de doença no basal foi atingida com miglustate em monoterapia na maioria dos pacientes (11/15). Os outros quatro pacientes desenvolveram um ou mais sinais de potencial de falha para manter a doença estável. Independentemente do grau de estabilização da doença durante o período de retirada da TRE, nenhum dos pacientes desenvolveu uma deterioração rápida após a troca para a terapia com miglustate.

Os dados para apoiar a segurança e a eficácia do **ZAVESCA®** na doença de Niemann- Pick tipo C vem de um estudo clínico aberto e prospectivo e um estudo retrospectivo. O estudo clínico incluiu 29 pacientes adultos e juvenis em um período controlado de 12 meses, seguido por terapia de extensão para uma duração total média de 3,9 anos e até 5,6 anos. Além disso, 12 pacientes pediátricos foram incluídos em um sub-estudo não controlado por uma duração geral média de 3,1 anos e até 4,4 anos. Entre os 41 pacientes incluídos no estudo, 14 pacientes foram tratados com **ZAVESCA®** por mais de 3 anos. A pesquisa incluiu uma série de casos de 66 pacientes tratados com **ZAVESCA®** fora do estudo clínico para uma duração média de 1,5 anos. Em ambos os conjuntos de dados foram incluídos pacientes pediátricos, adolescentes e adultos com idade entre 1 ano a 43 anos. A dose habitual de **ZAVESCA®** em pacientes adultos é de 200 mg, três vezes ao dia, e foi ajustada de acordo com a área de superfície corporal em pacientes pediátricos.

O desfecho primário avaliou a mudança do basal na velocidade de movimento sacádico horizontal do olho (HSEM), expressa em HSEM - α. Em pacientes tratados com **ZAVESCA®** uma melhoria significativa (redução da HSEM - α) em comparação com o valor basal foi observada contra uma deterioração no grupo não tratado. Pacientes pediátricos tratados com **ZAVESCA®** também mostraram melhora a partir do basal.

Tabela 1: Mudança a partir do basal no HSEM - α por até 12 meses, Estudo OGT 918-007

| **Parâmetro** | | **Mudança media ajustada a partir do basal (IC 95%) Pacientes adultos/jovens** | | **Diferença estimada do tratamento (IC 95%)** | **Mudança média a partir do basal (IC 95%) Pacientes pediátricos** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Sem tratamento (n = 8) | **ZAVESCA®** (n = 18) | | **ZAVESCA®** (n = 10) |
| HSEM-α (ANCOVA com termos para basal, idade, tratamento) | Último valor de a | –0,050 (–0,608, 0,509) | –,376 (–0,746, –0,005) | –0,326 (–1,000, 0,348) p = 0,327 | –0,465 (–0,752, –0,178) |
| HSEM-α (ANCOVA cm termos para basal, centro, tratamento) | Último valor de a | 0,055 (–0,443, 0,553) | –0,463 (–0,796, –0,129) | –0,518 (–1,125, 0,089) p = 0,091 | |

[a] Último valor é o último valor pós-basal até ao Mês 12. O aumento do basal indica piora. IC = intervalo de confiança; HSEM = movimento sacádico horizontal do olho.

A função deglutição foi avaliada numa escala de classificação, avaliando a capacidade do paciente em engolir água e comida de diferentes consistências. A melhor manutenção da função de deglutição foi observada com o tratamento com **ZAVESCA®** versus nenhum tratamento (risco relativo de qualquer deterioração até Mês 12: 0,4 [IC 95% 0,13, 1,22, p = 0,17]). No geral, cerca de 80% dos pacientes adultos / juvenil e infantil mantiveram pelo menos deglutição estável em 24 meses de tratamento com **ZAVESCA®**.

A deficiência motora foi avaliada com o Índice de *Hauser Standard Ambulation* (SAI). A melhor manutenção da função deambulação (menor deterioração a partir do basal na média SAI) foi observada com o tratamento com **ZAVESCA®** versus nenhum tratamento durante o estudo controlado de 12 meses em pacientes adultos/juvenis (**ZAVESCA®**: 0,087 [IC 95% - 0,287, 0,461 ], nenhum tratamento: 0,802 [IC 95% 0,220, 1,385], efeito do tratamento [ANCOVA com os termos basal, centro, grupo de tratamento]: -0,715 [IC 95% - 1,438, 0,007, p = 0,052]). Após 2 anos de tratamento com **ZAVESCA®**, dois terços dos pacientes adultos/juvenis e infantis mantiveram pelo menos a capacidade de deambulação estável.

A avaliação da capacidade cognitiva, medida através da mudança do basal pelo escore de *Folstein Mini-Mental Status Examination* (MMSE) em pacientes adultos/juvenis, também mostrou uma diferença em favor do **ZAVESCA®** durante a fase de 12 meses de estudo controlado OGT 918-007 (**ZAVESCA®**: 1,219 [IC 95% - 0,060, 2,498], nenhum tratamento: - 0,352 [IC 95% -2.213, 1,510], efeito do tratamento [ANCOVA com os termos basal, centro, grupo de tratamento]: -1,571 [IC 95% -0,692, 3,834, p = 0,165]).

Em geral, os dados mostraram que o tratamento com **ZAVESCA®** pode reduzir a progressão de sintomas neurológicos clinicamente relevantes em pacientes com doença de Niemann-Pick C.

Dados adicionais para apoiar a eficácia do **ZAVESCA®** vêm de uma pesquisa retrospectiva [D- 08.406] que compreende uma série de casos de 66 pacientes com doença de Niemann Pick- tipo C tratados com **ZAVESCA®** para uma duração média de 1,5 anos, após uma observação média de pré-tratamento de 3,1 anos. Este conjunto de dados também incluiu pacientes pediátricos, juvenis e adultos, com faixa etária de 1 a 43 anos. A progressão da doença foi avaliada dentro dos domínios funcionais de deglutição, deambulação, manipulação (dismetria/distonia), função/articulação da linguagem e da deficiência em geral de acordo com uma escala de incapacidade publicada para a doença de Niemann Pick- tipo C. Entre domínios funcionais e para a deficiência em geral, **ZAVESCA®** foi associado com reduções clinicamente relevantes na taxa de progressão anual, em comparação com o pré-tratamento.

O benefício do tratamento com **ZAVESCA®** em manifestações neurológicas em pacientes portadores de Niemann-Pick C deve ser avaliado regularmente, como por exemplo, a cada 6 meses: a continuação do tratamento deve ser reavaliada após, pelo menos, 1 ano de tratamento com **ZAVESCA®**.

**DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA**

Os principais efeitos comuns a todas as espécies foram diarreia e perda de peso, e, em doses mais altas, danos na mucosa gastrointestinal (erosões e ulceração). Outros efeitos observados em animais em doses que resultam em níveis de exposição moderadamente mais altos do que o nível de exposição clínico foram: alterações dos órgãos linfoides em todas as espécies testadas, alterações das transaminases, vacuolização da tireoide e do pâncreas, cataratas, nefropatia e alterações miocárdicas em ratos. Estes resultados foram considerados secundários à debilitação.

**Carcinogenicdade e mutagenicidade**

A administração de miglustate a ratos Sprague Dawley do sexo masculino e do sexo feminino por sonda oral durante 2 anos em níveis de dosagem de 30, 60 e 180 mg/kg/dia resultou em um aumento da incidência hiperplasia das células (células de Leydig) e adenomas intersticiais testiculares em ratos machos com todas as doses. A exposição sistêmica com a dose mais baixa foi comparável à observada em seres humanos (com base em $AUC_{0-\infty}$) na dose recomendada para seres humanos. A ausência de efeitos observáveis (NOEL) não foi estabelecida e o efeito não foi dependente da dose. Não houve aumento relacionado com o fármaco na incidência de tumores em ratos machos ou fêmeas em qualquer outro órgão. O mecanismo destes achados em ratos ainda não é conhecido. Os tumores de células intersticiais testiculares com compostos não genotóxicos são geralmente considerados de pouca relevância para os seres humanos.

A administração de miglustate para camundongos CD1 machos e fêmeas por sonda oral em doses de 210, 420 e 840/500 mg/kg/dia (redução da dose após meio ano) durante 2 anos, resultou em um aumento da incidência de lesões inflamatórias e hiperplásicas no intestino grosso em ambos os sexos. Com base em mg/kg/dia, e corrigida para diferenças na excreção fecal, as doses corresponderam a 16, 32 e 65/38 vezes a dose recomendada para o homem. Houve descobertas ocasionais de lesões neoplásicas, principalmente na dose mais elevada de 840/500 mg/kg/dia. Os carcinomas de intestino grosso ocorreram ocasionalmente em todas as doses, com um aumento estatisticamente significativo no grupo de dose elevada. A relevância destas descobertas para os seres humanos não pode ser excluída. Não houve aumento relacionado com o fármaco na incidência de tumores em qualquer outro órgão.

Miglustate não mostrou nenhum potencial para efeitos mutagênicos ou clastogênicos na bateria padrão de testes de genotoxicidade.

**Toxicologia reprodutiva e fertilidade**

Os estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos mostraram degeneração e atrofia do túbulo seminífero. Outros estudos revelaram alterações nos parâmetros de esperma (concentração, motilidade e morfologia do esperma) consistente com uma redução da fertilidade observada. Estes efeitos ocorreram em níveis de dose ajustados para a área de superfície corporal semelhantes aos dos pacientes, mas mostraram reversibilidade. Miglustate diminuiu a sobrevida embrionária/fetal em ratos e coelhos. Foi relatado prolongamento do trabalho de parto, perdas pós-implantação aumentaram, e um aumento da incidência de anomalias vasculares ocorreu em coelhos. Estes efeitos podem ser, em parte, relacionados à toxicidade materna.

Alterações na lactação foram observados em ratos fêmeas em um estudo de 1 ano. O mecanismo para este efeito é desconhecido.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Propriedades farmacodinâmicas**

Doença de Gaucher tipo 1:

A doença de Gaucher é uma doença metabólica hereditária causada por uma falha na degradação da glicosilceramida resultando em depósito lisossômico deste material e patologia generalizada. O miglustate é um inibidor da glucosilceramida sintase, a enzima responsável pelo primeiro passo na síntese da maioria dos glicolípidos. Estudos i*n vitro* e *in vivo* demonstraram que o miglustate pode reduzir a síntese de glucosilceramida. Esta ação inibitória constitui o fundamento lógico para a terapia de redução de substrato na doença de Gaucher.

O estudo piloto de **ZAVESCA**® foi conduzido em pacientes incapazes ou não dispostos a receber a terapia de reposição enzimática (TRE). Razões para não receber a TRE incluíram a carga de infusões intravenosas e dificuldades no acesso venoso. Vinte e oito pacientes com doença de Gaucher tipo 1 leve a moderada foram incluídos neste estudo não comparativo de 12 meses e 22 pacientes completaram o estudo. No Mês 12, houve uma redução média do volume do baço de 19,0%. Um aumento significativo na concentração

de hemoglobina de 0,26g/dL (5,7%) e um aumento significativo da contagem de plaquetas de 8,29 x $10^9$/L (16,0%) foram observados. Dezoito pacientes, em seguida, continuaram a receber **ZAVESCA®** sob um protocolo opcional de extensão de tratamento. O benefício clínico foi avaliado em 24 e 36 meses, em 13 pacientes. Após 3 anos de tratamento contínuo com **ZAVESCA®**, as reduções médias volume do fígado e do baço foram de 17,5% (-19,9 para -15,1, $p < 0,001$) e 29,6% (-34,1 para -25,2, $p < 0,001$), respectivamente. Houve um aumento significativo de 22,2 x $10^9$/L (34,3%) na contagem de plaquetas e um aumento significativo de 0,95g/dL (12,9%) da concentração de hemoglobina.

Um segundo estudo aberto, randomizado e controlado com 36 pacientes que receberam um mínimo de 2 anos de tratamento com TRE em três grupos de tratamento: continuação com **CEREZYME***, **CEREZYME*** em combinação com **ZAVESCA®** ou mudança para **ZAVESCA***.
Este estudo foi realizado durante um período de seis meses de comparação randomizada seguido por extensão de 18 meses em que todos os pacientes receberam **ZAVESCA®**. Em pacientes que mudaram para **ZAVESCA®**, os volumes do fígado e do baço e os níveis de hemoglobina mantiveram-se inalterados. Em alguns pacientes, houve redução do número de plaquetas e aumento da atividade da quitotriosidase, indicando que **ZAVESCA®** em monoterapia não pode manter o mesmo controle da atividade da doença em todos os pacientes. Vinte e nove pacientes continuaram no período de extensão. Não houve alteração nos resultados depois de 18 e 24 meses, em comparação com 6 meses de **ZAVESCA®** em monoterapia (20 pacientes e 6, respectivamente). Nenhum paciente apresentou rápida deterioração da doença de Gaucher tipo 1 após a mudança para **ZAVESCA®** em monoterapia.

O esquema terapêutico de **ZAVESCA®** empregada em ambos os estudos clínicos descritos anteriormente foi de 100 mg, três vezes por dia. Um estudo adicional de monoterapia foi realizado em 18 pacientes com dose diária total de 150 mg. Os resultados indicaram uma eficácia reduzida, em comparação com a dose diária total de 300 mg.

Um estudo aberto, não comparativo, de 2 anos [Estudo OGT 918-011] incluiu 42 pacientes com doença de Gaucher tipo 1, que haviam recebido um mínimo de 3 anos de TRE e que preenchiam os critérios de doença estável por pelo menos 2 anos. Os pacientes foram transferidos para monoterapia com miglustate 100 mg, três ao dia. O volume do fígado (variável primária de eficácia) foi inalterado desde o basal até o fim do tratamento. Seis pacientes tiveram o tratamento com miglustate interrompido prematuramente devido ao potencial agravamento da doença, como definido no estudo. Vinte e um pacientes completaram 24 meses de tratamento com miglustate. Destes, 18 pacientes estavam no basal dentro dos objetivos terapêuticos estabelecidos para o volume do fígado e baço, níveis de hemoglobina e plaquetas, e 16 pacientes permaneceram dentro de todos esses objetivos terapêuticos no mês 24.

Manifestações ósseas da doença de Gaucher tipo 1, foram avaliadas em 3 estudos clínicos abertos em pacientes tratados com miglustate, 100 mg, três vezes ao dia, por até 2 anos (n = 72). Em uma análise conjunta, a média da densidade mineral óssea no escore Z na coluna lombar e colo do fêmur aumentou mais de 0,1 unidade a partir do basal em 27 (57%) e 28 (65%) dos pacientes que apresentaram medidas longitudinais de densidade óssea. Não houve eventos de crise óssea, necrose avascular ou fratura durante o período de tratamento.

**Doença de Niemann-Pick Tipo C:**

A doença de Niemann-Pick tipo C é uma doença neurodegenerativa rara, invariável, progressiva e, eventualmente, fatal caracterizada tráfego prejudicado de lipídios intracelulares. As manifestações neurológicas são consideradas secundárias ao acúmulo anormal de células glicoespingoneuronal e glial.

O miglustate mostrou eficácia em modelos animais relevantes da doença de Niemann- Pick C. O miglustate atravessa a barreira hematoencefálica.

A doença de Niemann-Pick C geralmente começa na infância ou na fase juvenil e é caracterizada pelo desenvolvimento progressivo de ataxia, retardo no crescimento e na prevenção dos movimentos oculares sacádicos que levam à paralisia supranuclear fixa com perturbação visual, disfagia, disartria, convulsões e distonia.

**Propriedades farmacocinéticas**

Os parâmetros farmacocinéticos de miglustate foram avaliados em indivíduos saudáveis, em um pequeno número de pacientes com doença de Gaucher tipo 1, doença de Fabry, pacientes infectados pelo HIV, em adultos, adolescentes e crianças com doença de

Niemann- Pick tipo C ou doença de Gaucher tipo 3. A farmacocinética do miglustate é similar em um paciente adulto com doença de Gaucher tipo 1 e em pacientes com doença de Niemann -Pick tipo C quando comparados com indivíduos saudáveis.

**Absorção**

A cinética de miglustate parece ser a dose linear e independente do tempo. Em indivíduos saudáveis, o miglustate é rapidamente absorvido. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas cerca de 2 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta não foi determinada. A administração concomitante de alimentos diminui a taxa de absorção ($C_{máx}$ diminuiu 36% e $t_{máx}$ teve um atraso de 2 horas), mas não há nenhum efeito estatisticamente significativo sobre a extensão da absorção de miglustate (ASC diminuiu 14%).

**Distribuição**

O volume aparente de distribuição é de 83 L. Miglustate não se liga às proteínas plasmáticas.

**Eliminação**

O miglustate é eliminado principalmente por excreção renal, com recuperação do fármaco inalterado na urina em 70-80% da dose. A biotransformação resulta em uma série de metabólitos que são excretados através da urina e das fezes. A principal via de eliminação é através da urina, com uma recuperação média de 82,8% da dose administrada. A excreção fecal dá uma recuperação média de 11,9% da dose administrada. O *clearance* oral aparente (CL/F) é de 230 ± 39 mL/min. A meia-vida média é de 6-7 horas.

**Metabolismo**

Após a administração de uma dose única de 100 mg de $^{14}C$ miglustate a voluntários saudáveis , 83% da radioatividade foi recuperada na urina e 12% nas fezes. Foram identificados vários metabólitos na urina e nas fezes. O metabólito mais abundante na urina foi miglustate glucuronido representando 5% da dose. A meia-vida da radioatividade no plasma foi de 150h, sugerindo a presença de um ou mais metabólitos de meia-vida muito longa. A recuperação para este metabólito não foi identificada, mas pode acumular-se e atingir concentrações superiores a aquelas do miglustate no estado de equilíbrio.

**Populações especiais**

Com a gama de dados disponíveis, nenhuma relação ou tendência significativa foi observada entre os parâmetros farmacocinéticos de miglustate e variáveis demográficas (idade, IMC, sexo ou raça).

**Crianças (15 anos ou menos)**

Os dados farmacocinéticos foram obtidos em pacientes pediátricos com doença de Gaucher tipo 3 com idades de 3 a 15 anos, e pacientes com doença de Niemann Pick- tipo C com idades entre 5-16 anos. A posologia em crianças a 200 mg três vezes ao dia ajustada à área de superfície corporal resultou em valores de $C_{máx}$ e $ASC_{\tau}$ que foram aproximadamente duas vezes superiores aos atingidos após 100 mg três vezes ao dia em pacientes com doença de Gaucher tipo 1, consistente com a farmacocinética linear a doses

de miglustate. No estado de equilíbrio, a concentração de miglustate no líquido cefalorraquidiano de seis pacientes com doença de Gaucher tipo 3 foi 31,4-67,2% da concentração do plasma.

Não existe experiência com o uso de **ZAVESCA®** em pacientes com o doença de Gaucher tipo 1 com idade inferior à 18 anos. O uso de **ZAVESCA®** não é recomendado em crianças e adolescentes com doença de Gaucher tipo 1.

**Idosos (70 anos ou mais)**

Não existe experiência com o uso de **ZAVESCA®** em pacientes com idade superior a 70 anos.

**Insuficiência renal**

Dados farmacocinéticos indicam aumento da exposição sistêmica ao miglustate em pacientes com insuficiência renal. Dados limitados em pacientes com doença de Fabry e com função renal comprometida mostraram que o CL/F diminui com a diminuição da função renal. Embora o número de indivíduos com insuficiência renal leve e moderada era muito pequeno, os dados sugerem uma diminuição no CL/F de aproximadamente 40% e 60%, respectivamente, na insuficiência renal leve e moderada (vide "Uso em Pacientes Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco"). Dados em insuficiência renal grave são limitados a dois pacientes com *clearance* de creatinina no intervalo de 18-29 mL/min, e não podem ser extrapolados abaixo deste intervalo. Estes dados sugerem uma diminuição do CL/F de pelo menos 70% em pacientes com insuficiência renal grave.

**Insuficiência hepática**

Não foram realizados estudos para avaliar a farmacocinética de miglustate em indivíduos com falência hepática, visto que miglustate não é metabolizado no fígado humano.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**ZAVESCA®** é contraindicado em pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade ao miglustate ou a qualquer um dos excipientes.

**ZAVESCA®** é contraindicado para grávidas ou mulheres em idade fértil que pretendam engravidar. Se **ZAVESCA®** for administrado em mulheres em idade fértil, elas devem estar cientes sobre o risco potencial para o feto.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A eficácia e segurança de **ZAVESCA®** não foram especificamente avaliadas em pacientes com doença de Gaucher grave.

**Tremor**

Aproximadamente 37% dos pacientes em ensaios clínicos com doença de Gaucher tipo 1, e 58% dos pacientes em um ensaio clínico com doença de Niemann- Pick tipo C relataram tremor ou exacerbação de tremor existente com o tratamento. Na doença de Gaucher tipo 1 esses tremores foram descritos como um tremor fisiológico exagerado das mãos. O tremor, em geral, começou no primeiro mês,

e em muitos casos foram resolvidos depois de 1 a 3 meses de tratamento continuo. A redução da dose pode melhorar o tremor, geralmente dentro de alguns dias, mas a interrupção do tratamento pode às vezes ser necessária.

**Eventos gastrointestinais**

Eventos gastrointestinais, principalmente diarreia, têm sido observados em mais de 80% dos pacientes, tanto no início do tratamento ou intermitentemente durante o tratamento. O mecanismo é provavelmente a inibição das dissacaridases, como a sacarase-isomaltase, no trato gastrointestinal, culminando na absorção reduzida de dissacaridases dietéticas. Na prática clínica, observou-se que os eventos gastrointestinais induzidos por miglustate respondem a modificação individualizada da dieta (por exemplo, redução de ingestão de sacarose, lactose e outros carboidratos), à administração de **ZAVESCA®** entre as refeições, e/ou a medicamente anti-diarreico tal como a loperamida. Em alguns pacientes, pode ser necessária uma redução temporária da dose. Pacientes com diarreia crônica ou outros eventos gastrintestinais persistentes que não respondem a estas intervenções, devem ser investigados de acordo com a prática clínica. **ZAVESCA®** não foi avaliado em pacientes com história de doença gastrointestinal significativa, incluindo doença inflamatória intestinal.

Foram notificados casos de doença de Crohn após a comercialização em pacientes com doença de Niemann-Pick tipo C tratados com **ZAVESCA®**. Distúrbios gastrointestinais são eventos adversos comuns de **ZAVESCA®**. Portanto, em pacientes com diarreia crônica e/ou dor abdominal que não respondem às intervenções ou em caso de agravamento clínico, a possibilidade de doença de Crohn deve ser considerada.

**Potenciais reações adversas na espermatogênese, variáveis espermáticas e fertilidade**

Métodos contraceptivos confiáveis devem ser mantidos enquanto pacientes do sexo masculinos utilizam **ZAVESCA®** e por 3 meses após o término do tratamento. Estudos em ratos demonstraram que miglustate afeta negativamente os parâmetros da espermatogênese e do espermatozoide e reduz a fertilidade.

**Insuficiência renal e hepática**

Devido à experiência limitada, **ZAVESCA®** deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência renal ou hepática. A utilização de **ZAVESCA®** em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min/1,73 $m^2$) não é recomendada.

**Redução na contagem de plaquetas**

Reduções leves na contagem de plaquetas, sem associação com sangramento foram observadas em alguns pacientes com a doença de Niemann Pick-tipo C tratados com **ZAVESCA®**. Em pacientes incluídos no estudo clínico, 40%-50% dos pacientes apresentavam contagem de plaquetas abaixo do limite inferior do normal no início do estudo. O monitoramento da contagem de plaquetas é recomendado para estes pacientes.

Reduções leves na contagem de plaquetas, sem associação com sangramento foram observadas em pacientes com doença de Gaucher tipo 1 que passaram pela troca de tratamento da terapia de reposição enzimática (TRE) para **ZAVESCA®**. Em linha com a as práticas clínicas padrão na doença de Gaucher tipo 1, o monitoramento da contagem de plaquetas é recomendado para estes pacientes.

**Doença de Gaucher tipo 1**

**Neuropatia periférica**

Casos de neuropatia periférica têm sido relatados em pacientes tratados com **ZAVESCA®** com ou sem doenças concomitantes, como deficiência de vitamina B12 e gamopatia monoclonal. A neuropatia periférica parece ser mais comum em pacientes com doença de Gaucher tipo 1 (GD1) em comparação com a população em geral. Em um estudo de coorte com 103 pacientes com GD1 não tratados

com **ZAVESCA®**, a prevalência de neuropatia periférica foi de 10,7% para polineuropatia e 1,9% para mononeuropatia. A prevalência de polineuropatia periférica na população em geral tem sido relatada entre 0,12% e 3,6%. A relação causa-efeito entre **ZAVESCA®** e o desenvolvimento de neuropatia periférica não pôde ser estabelecida. Todos os pacientes devem ser submetidos a uma avaliaçãoneurológica basal e repetida. Os pacientes que desenvolverem sintomas como dormência e formigamento devem ser cuidadosamente reavaliados quanto ao risco-benefício.

O acompanhamento regular do nível de vitamina B12 é recomendado por causa da alta prevalência de deficiência de vitamina B12 em pacientes com doença de Gaucher tipo 1.

**Doença de Niemann- Pick tipo C**

O benefício do tratamento com **ZAVESCA®** para manifestações neurológicas em pacientes com doença de Niemann-Pick tipo C deve ser avaliado em intervalo regular, por exemplo, a cada 6 meses; a continuação da terapêutica deve ser reavaliada após, pelo menos, 1 ano de tratamento com **ZAVESCA®**.

**Distúrbio do crescimento em pacientes pediátricos**

A redução do crescimento tem sido relatada, em alguns pacientes pediátricos com doença de Niemann-Pick do tipo C na fase inicial do tratamento com miglustate onde a redução inicial no ganho de peso pode ser acompanhada ou seguida de ganho reduzido de altura. O crescimento deve ser monitorado em pacientes pediátricos e adolescentes durante o tratamento com **ZAVESCA®**, a relação benefício/risco deve ser reavaliada numa base individual para a continuação da terapia.

**Gravidez (categoria X), lactação e fertilidade:**

**Mulheres grávidas:** Não existem dados suficientes sobre a utilização de miglustate em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade materna e embriofetal, incluindo diminuição na sobrevida embiofetal. O risco potencial para humanos é desconhecido. Miglustate atravessa a placenta e não deve ser utilizado durante a gravidez.

**Contracepção**

Medidas contraceptivas devem ser usados por mulheres em idade fértil (vide “4. CONTRAINDICAÇÕES)”).

Métodos contraceptivos confiáveis devem ser mantidos enquanto pacientes do sexo masculino estiverem utilizando **ZAVESCA®** e por 3 meses após o término do tratamento.

**Mulheres amamentando:** não se sabe se miglustate é excretado no leite materno. **ZAVESCA®** não deve ser usado durante a amamentação.

**Fertilidade**

Estudos em ratos mostraram que **ZAVESCA®** afeta negativamente a espermatogênese, variáveis espermáticas e reduz fertilidade (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Potenciais reações adversas na espermatogênese, variáveis espermáticas e fertilidade” e “DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA - Toxicologia reprodutiva e fertilidade”)

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos de **ZAVESCA®** sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. No entanto, tontura foi relatada como um evento adverso comum, e os pacientes que sofrem de tonturas não devem dirigir ou operar máquinas durante o tratamento com **ZAVESCA®**.

**USO EM PACIENTES IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO.**

**Idosos:** Não há experiência com o uso de **ZAVESCA®** em pacientes com mais de 70 anos de idade.

**Uso em crianças (até 18 anos):** A segurança e a eficácia do **ZAVESCA®** não foram avaliadas em pacientes com menos de 18 anos de idade para a indicação de pacientes com doença de Gaucher tipo I e em menos de 4 anos para a pacientes com doença de Niemann-Pick C.

**Pacientes do sexo feminino:** Vide "4. CONTRAINDICAÇÕES", "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"".

**Pacientes com insuficiência renal:** Há uma relação estreita entre a função renal e a depuração do miglustate e a exposição de miglustate está significativamente aumentada em pacientes com insuficiência renal grave. Em pacientes com *clearance* da creatinina ajustada de 50-70 mL/min/1,73 $m^2$, a administração deve começar com uma dose de 1 cápsula de 100 mg duas vezes ao dia em pacientes com doença de Gaucher tipo 1 e na dose de no máximo 200 mg duas vezes ao dia (a dose inicial deve ser ajustada de acordo com a área de superfície corporal em pacientes menor de 12 anos) em pacientes com doença de Niemann-Pick tipo C.

Em pacientes com *clearance* de creatinina ajustada de 30-50 mL/min/1,73 $m^2$, a administração deve começar com uma dose de 1 cápsula de 100 mg ao dia em pacientes com doença de Gaucher tipo 1 e na dose de no máximo 100 mg duas vezes ao dia (a dose inicial deve ser ajustada de acordo com a área de superfície corporal em pacientes menor de 12 anos) em pacientes com doença de Niemann-Pick tipo C.

O uso em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min/1,73 $m^2$) não é recomendado (vide "Propriedades Farmacocinéticas" e "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"").

**Pacientes com insuficiência hepática:** Não há experiência clínica suficiente em pacientes com insuficiência hepática para prover recomendações de dose. O miglustate não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática.

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Dados limitados sugerem que a coadministração de **ZAVESCA®** e imiglucerase pode resultar em diminuição da exposição a miglustate (redução aproximada de 22% na $C_{máx}$ e de 14% na AUC foram observadas em um pequeno estudo de grupo paralelo). Este estudo também indicou que **ZAVESCA®** tem limitado ou nenhum efeito sobre a farmacocinética de imiglucerase.

**Interações com alimentos**

**ZAVESCA®** pode ser tomado com ou sem alimentos.

**Alterações laboratoriais**

Não foi encontrada interação de miglustate em testes laboratoriais.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**ZAVESCA®** deve ser armazenado em temperatura ambiente (15º C a 30ºC), protegido do calor e da umidade.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser orientado por médicos com conhecimento da doença de Gaucher ou de Niemann-Pick C, conforme o caso. **ZAVESCA®** cápsula tem de ser engolida com água.

**ZAVESCA®** pode ser administrado com ou sem alimentos.

Se você esqueceu qualquer dose, tome a próxima cápsula no horário habitual.

**Doença de Gaucher do tipo I**

A dose inicial recomendada para o tratamento de pacientes adultos com doença de Gaucher tipo 1 é 100 mg, três vezes ao dia, a intervalos regulares.

A redução temporária da dose para 100 mg, uma ou duas vezes ao dia pode ser necessária em alguns pacientes que sofrem de diarreia.

**Niemann-Pick C**

A dose recomendada para o tratamento de adultos e adolescentes portadores de Niemann-Pick C é de duas cápsulas (200 mg) três vezes ao dia, em intervalos regulares.

A dose em pacientes menores de 12 anos deve ser ajustada de acordo com a área de superfície corporal (ASC - Área de superfície corporal, com base em $m^2$), como mostrado abaixo:

| Área de superfície corporal ($m^2$) | Dose recomendada |
|---|---|
| > 1.25 | 200 mg três vezes por dia |
| > 0,88 – 1,25 | 200 mg duas vezes ao dia |
| > 0,73 – 0,88 | 100 mg três vezes ao dia |
| > 0,47 – 0,73 | 100 mg duas vezes ao dia |
| ≤ 0,47 | 100 mg uma vez ao dia |

A redução temporária da dose pode ser necessária em alguns pacientes que se apresentam diarreia.

O benefício do tratamento com **ZAVESCA®** para o paciente deve ser avaliado regularmente.

A experiência de usar **ZAVESCA®** em pacientes com Niemann-Pick C, menores de 4 anos, é limitada.

Para os pacientes com insuficiência renal, vide “Uso Em Pacientes Idosos, Crianças E Outros Grupos De Risco”.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Em 11 ensaios clínicos com diferentes indicações, 247 indivíduos foram tratados com **ZAVESCA®** em doses de 50 a 200 mg, por via oral, três vezes ao dia, por um período médio de 2,1 anos. Desses indivíduos, 132 tinham doença de Gaucher tipo 1 e 40 tinham Niemann- Pick tipo C. As reações adversas foram geralmente de gravidade leve a moderada e ocorreram com frequência similar entre as indicações e dosagens testadas. As reações adversas mais comuns foram gastrintestinais, com diarreia e outras queixas abdominais e perda de peso.

Os eventos adversos relatados pelo investigador em relação ao tratamento e, ocorrendo em mais de 1% dos indivíduos, estão listados na tabela abaixo por sistema (corpo) e frequência (muito comuns: x ≥ 1/10; comum: 1/100 ≤ x <1/10). As reações adversas estão organizadas por frequência (da mais frequente para a menos frequente).

| | |
|---|---|
| **Distúrbios Sanguíneos e do Sistema Linfático:** | |
| Comum | trombocitopenia |
| **Distúrbios do Metabolismo e Nutrição:** | |
| Muito Comum | perda de peso, diminuição do apetite |
| **Distúrbios Psiquiátricos** | |
| Comum | depressão, insônia, diminuição da libido |
| **Distúrbios do Sistema Nervoso:** | |
| Muito Comum | tremor |
| Comum | neuropatia periférica, dor de cabeça, parestesia, tontura, coordenação anormal, hipoestesia, amnésia |
| **Distúrbios Gastrointestinais:** | |
| Muito Comum | diarreia, flatulência, dor abdominal |
| Comum | náusea, vômito, distensão/desconforto abdominal, Constipação e dispepsia |
| **Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conjuntivos:** | |
| Comum | espasmos musculares, fraqueza muscular |
| **Distúrbios Gerais e reações no local de administração** | |
| Comum | fadiga, astenia, calafrios, mal-estar |
| **Investigações** | |
| Comum | condução nervosa (anormal) |

Perda de peso foi observada em aproximadamente 55% dos indivíduos. A maior prevalência foi observada entre 6 e 12 meses.

Alguns eventos registrados como reações adversas a medicamentos foram avaliados em estudos clínicos com **ZAVESCA®**, como sintomas/sinais neurológicos e trombocitopenia, que também poderiam ser secundários à doença subjacente.

Alguns casos isolados de disfunção cognitiva foram relatados em estudos clínicos com **ZAVESCA®** na doença de Gaucher tipo 1. A relação causa-efeito com **ZAVESCA®** não foi estabelecida.

**Experiência pós-comercialização**

As reações adversas notificadas no uso pós-comercialização não foram diferentes daquelas relatadas em ensaios clínicos.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

Nenhum sintoma agudo de sobredosagem foi identificado. **ZAVESCA®** foi administrado em doses de até 3000 mg/dia (aproximadamente 10 vezes a dose recomendada para pacientes com doença de Gaucher) por até seis meses, em pacientes HIV positivos durante os ensaios clínicos.

Os eventos adversos observados incluíram granulocitopenia, tonturas e parestesia.

Leucopenia e a neutropenia foram também observadas em um grupo comparável de pacientes que receberam 800 mg/dia, ou dose mais elevada. Se tiver tomado mais cápsulas do que o recomendado, consulte o seu médico.

**Em caso de intoxicação ligue 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

M.S – 1.1236.3431

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP Nº 57.310

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Almac Pharma Services Limited – Armagh – Irlanda do Norte.

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 – São José dos Campos – SP - CNPJ. 51.780.468/0002-68

SAC
08007011851
www.janssen.com.br

®Marca Registrada

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/12/2023.**

CCDS 2104

VPS TV 4.0