

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZAVESCA® 100 mg kapsül.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 100 mg miglustat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 5.540 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Kapağında siyah "OGT 918" yazılı ve gövdede siyah "100" yazılı beyaz kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZAVESCA®, yetişkinlerde hafif ve orta şiddette tip 1 Gaucher hastalığının oral tedavisinde endikedir. ZAVESCA®, sadece enzim replasman tedavisinin uygun olmadığı hastaların tedavisinde kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

ZAVESCA®, yetişkin ve pediyatrik Niemann-Pick tip C hastalarında gözlenen progresif nörolojik bulguların tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, duruma göre Gaucher hastalığı ya da Niemann-Pick tip C hastalığı konusunda deneyimli uzman hekim tarafından yönlendirilmelidir.

Tip 1 Gaucher hastalığında dozaj

Tip 1 Gaucher hastası yetişkinler için önerilen başlangıç dozu günde üç kere 100 mg'dır.

Bazı hastalarda ishal nedeniyle geçici olarak günde bir ya da iki kez 100 mg şeklinde doz azaltımı gerekli olabilir.

18 yaşından küçük tip 1 Gaucher hastalarında ZAVESCA® kullanımıyla ilgili bir deneyim yoktur. Bu nedenle tip 1 Gaucher hastalığına sahip çocuklarda ve ergenlerde ZAVESCA® kullanımı önerilmez.

Niemann-Pick tip C hastalığında dozaj

Niemann-Pick tip C hastası yetişkinler için önerilen tedavi dozu günde üç kere 200 mg'dır.

Pediyatrik popülasyon

Niemann Pick tip C hastası ergenler için önerilen tedavi dozu günde üç kere 200 mg'dır.

12 yaşından küçük hastalar için dozaj, aşağıda gösterildiği şekilde yüzey alanı temel alınarak ayarlanmalıdır.

Vücut yüzey alanı (m ²)	Önerilen doz
> 1.25	Günde üç kere 200 mg
> 0.88 – 1.25	Günde iki kere 200 mg
> 0.73 – 0.88	Günde üç kere 100 mg
> 0.47 – 0.73	Günde iki kere 100 mg
≤ 0.47	Günde bir kere 100 mg

Bazı hastalarda ishal nedeniyle geçici doz azaltımı gerekli olabilir.

Hastanın ZAVESCA® ile tedaviden sağladığı fayda düzenli olarak değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

ZAVESCA®, besinlerle birlikte ya da tek başına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Farmakokinetik veriler, böbrek yetmezliği bulunan hastalarda miglustata sistemik maruziyet artışına işaret etmektedir. Vücut alanına göre düzeltilmiş kreatinin klerensi 50–70 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda, tip 1 Gaucher hastalığında ilaç uygulaması günde iki kere 100 mg olarak, Niemann-Pick tip C hastalığında ise günde iki kere 200 mg olarak (12 yaş altındaki hastalar için vücut alanına göre ayarlama yapılmalıdır) başlatılmalıdır. Vücut alanına göre düzeltilmiş kreatinin klerensi 30–50 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda, tip 1 Gaucher hastalığında ilaç uygulaması günde bir kere 100 mg olarak, Niemann-Pick tip C hastalığında ise günde iki kere 100 mg olarak (12 yaş altındaki hastalar için vücut alanına göre ayarlama yapılmalıdır) başlatılmalıdır. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak/1,73 m²) kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ZAVESCA® kullanımı değerlendirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

4 yaşından küçük Niemann-Pick tip C hastalarında ZAVESCA® kullanımıyla ilgili deneyim sınırlı düzeydedir.

Geriyatrik popülasyon:

70 yaş üstü tip 1 Gaucher hastalarında ZAVESCA® kullanımıyla ilgili bir deneyim yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hiç tedavi görmemiş tip 1 Gaucher hastalarında Enzim Replasman Tedavisi (ERT) ile doğrudan bir karşılaştırma yapılmamış olsa da, ZAVESCA®'nın etkililik ya da güvenilirlik yönünden ERT'ye kıyasla bir avantajının olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur. Tip 1 Gaucher hastalığı için tedaviye ihtiyacı olan hastalarda standart tedavi ERT'dir (Bkz. Bölüm 5.1). Ciddi Gaucher hastalığı bulunan hastalarda ZAVESCA®'nın etkililiği ve güvenliliği özel olarak değerlendirilmemiştir.

Tip 1 Gaucher hastalığı için yapılan klinik araştırmalarda hastaların yaklaşık %37'sinde, Niemann-Pick tip C hastalığı için yapılan klinik araştırmalarda ise hastaların yaklaşık %58'inde tedavi sırasında tremor bildirilmiştir. Tip 1 Gaucher hastalığında bu tremorlar ellerde görülen artmış fizyolojik tremor olarak tanımlanmıştır. Tremor genellikle ilk ay içinde başlamış ve vakaların çoğunda tedavi sırasında 1 ila 3 ay içinde kaybolmuştur. Doz azaltımı genellikle birkaç gün içinde tremoru iyileştirebilir, ancak bazen tedaviye son verilmesi gerekli olabilir.

Hastaların %80'inden fazlasında, tedavinin başlangıcında ya da tedavi süresince aralıklı olarak, çoğunlukla ishal şeklinde görülen gastrointestinal olaylar gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu durumun mekanizması büyük ihtimalle sukraz-izomaltaz gibi intestinal disakkaridazların gastrointestinal kanalda inhibisyonu sonucu besinsel disakkaridlerin emilimindeki azalmadır. Klinik uygulamalarda miglustata bağlı gastrointestinal olayların bireysel diyet düzenlemelerine (örneğin sukroz, laktoz ve diğer karbonhidrat alımının azaltılması), ZAVESCA®'nın öğünlerin arasında alınmasına ve/veya loperamid gibi ishal önleyici tıbbi ürünlere yanıt verdiği gözlenmiştir. Bazı hastalarda geçici doz azaltımı gerekli olabilir. Bu müdahalelere yanıt vermeyen, kronik ishali ya da diğer inatçı gastrointestinal yakınmaları süren hastaların klinik gidişe göre değerlendirilmesi gerekir. ZAVESCA®, inflamatuvar bağırsak hastalığı da dahil olmak üzere ciddi gastrointestinal hastalık hikayesi bulunan hastalarda değerlendirilmemiştir.

Erkek hastalar ZAVESCA® alırken güvenilir kontraseptif yöntemlerin kullanımına devam etmelidir. Sıçanlarda yapılan çalışmalar miglustatın spermatojenezi ve sperm parametrelerini olumsuz yönde etkilediğini ve fertilitiyi azalttığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3). Daha ayrıntılı bilgiler elde edilinceye kadar, çocuk sahibi olmaya

karar veren erkek hastaların ZAVESCA® kullanmaya ara vermesi ve 3 ay daha güvenilir kontraseptifleri kullanmaya devam etmesi gerekir.

Deneyimin sınırlı olması nedeniyle, ZAVESCA® böbrek ya da karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Böbrek işlevleri ve miglustat klerensi arasında yakın bir ilişki vardır ve miglustat maruziyeti ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalarda önemli ölçüde artmaktadır (Bkz. Bölüm 5.2). Mevcut durumda, bu hastalar için doz önerisi yapılmasını sağlayacak sınırlı klinik deneyim söz konusudur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak/1,73 m²) ZAVESCA® kullanımı önerilmez.

Tip 1 Gaucher hastalığı

Tip 1 Gaucher hastalarında görülen B₁₂ vitamini eksikliğinin yüksek prevalansı nedeniyle B₁₂ vitamini seviyesinin düzenli olarak izlenmesi önerilir.

B₁₂ vitamini eksikliği ve monoklonal gammopati gibi eşlik eden durumlar olsun ya da olmasın, ZAVESCA® ile tedavi edilen hastalarda periferik nöropati vakaları bildirilmiştir. Periferik nöropatinin tip 1 Gaucher hastalarında genel popülasyona kıyasla daha yaygın olduğu görülmektedir. Tüm hastalar tedavi başlangıcında ve sonrasında nörolojik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

Tip 1 Gaucher hastalarında trombosit sayısının takibi önerilir. ERT'den ZAVESCA® 'ya geçen tip 1 Gaucher hastalarında, trombosit sayısında kanamaya bağlı olmayan hafif düşüşler gözlenmiştir.

Niemann-Pick tip C hastalığı

Niemann-Pick tip C hastalarındaki nörolojik bulgular için ZAVESCA® ile tedaviden elde edilen faydalar düzenli olarak, örneğin 6 ayda bir değerlendirilmelidir; tedavinin devamı konusundaki karar ise en az 1 yıllık ZAVESCA® tedavisinden sonra tekrar ele alınmalıdır.

ZAVESCA® ile tedavi edilen bazı Niemann-Pick tip C hastalarında, trombosit sayısında kanamayla ilişkili olmayan ufak düşüşler gözlenmiştir. Klinik araştırmaya dahil edilen hastaların %40-50'si tedavi başlangıcında normal seviyenin alt limitinin altında trombosit sayısına sahipti. Bu hastalarda trombosit sayısının izlenmesi önerilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Başlangıçtaki düşük kilo alımına boy uzamasında geriliğin de eşlik ettiği ya da düşük kilo alımını boy uzamasında geriliğin takip ettiği bazı pediyatrik Niemann-Pick tip C hastalarında, miglustat tedavisinin erken döneminde büyüme geriliği bildirilmiştir. Pediyatrik ve ergen hastalarda ZAVESCA® tedavisi sırasında büyüme takip edilmeli ve tedavinin devamı için fayda/risk dengesi bireysel bazda yeniden değerlendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eldeki sınırlı veriler, tip 1 Gaucher hastalarında eşzamanlı olarak ZAVESCA® ve imigluserazın (Cerezyme) birlikte kullanılmasının miglustat maruziyetini azalttığını göstermiştir (küçük çaplı bir paralel grup çalışmasında C_{maks} 'da yaklaşık %22 düşüş ve EAA'da (AUC) %14 düşüş gözlemlenmiştir). Bu çalışma aynı zamanda ZAVESCA®'nın imigluseraz farmakokinetiği üzerinde etkisi olmadığını ya da etkisinin sınırlı olduğunu göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kalma potansiyeline sahip kadınlar doğum kontrol yöntemlerini kullanmalıdır. Yeni veriler elde edilinceye kadar, erkek hastaların ZAVESCA® alırken ve almayı bıraktıktan sonra üç ay süreyle güvenilir doğum kontrol yöntemleri kullanması gerekir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda miglustat kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda, distosi (güç doğum) de dahil olmak üzere üreme üzerine toksisite görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlar için potansiyel risk durumu bilinmemektedir. Miglustat plasentaya geçtiği için gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Miglustatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. ZAVESCA® emzirme süresince kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarla yapılan çalışmalar, miglustatın sperm parametrelerini (motilite ve morfoloji) olumsuz etkilediğini ve fertiliteyi düşürdüğünü göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZAVESCA®'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, yaygın bir advers etki olarak baş dönmesi bildirilmiştir. Baş dönmesi yaşayan hastaların araç ya da makine kullanmamaları gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

ZAVESCA® ile yapılan klinik çalışmalarda en yaygın olarak bildirilmiş tedavi ilişkili advers reaksiyonlar, ishal, flatulans, karın ağrısı, kilo kaybı ve tremordur (bkz. Bölüm 4.4). Klinik çalışmalarda ZAVESCA® tedavisiyle birlikte bildirilen en yaygın ciddi advers reaksiyon, periferal nöropatidir (bkz. bölüm 4.4).

Farklı endikasyonlar için yapılan 11 klinik çalışmada 247 hasta ZAVESCA® ile tedavi edilmiş ve ortalama 2,1 yıl süreyle günde üç kere 50–200 mg dozda ZAVESCA® verilmiştir. Bu hastaların 132'si tip 1 Gaucher hastası, 40'ı ise Niemann-Pick tip C hastasıdır. Advers reaksiyonlar genellikle hafif ve orta şiddette olup endikasyonlar ve test edilen dozlarda benzer sıklıkta görülmüştür.

Tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar olarak tanımlanan, araştırmacı tarafından tedaviyle ilişkili olduğu bildirilen ve hastaların yüzde 1'inden fazlasında görülen advers ilaç reaksiyonları, aşağıdaki tabloda vücut sistemine ve sıklığına göre listelenmiştir (çok yaygın: $\geq 1/10$, yaygın: $\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan: $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$, seyrek: $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$, çok seyrek: $< 1/10.000$, bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubundaki advers reaksiyonlar, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın: Trombositopeni

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Kilo kaybı, iştahta azalma

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Depresyon, uykusuzluk, cinsel istekte azalma

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Tremor

Yaygın: Periferal nöropati, ataksi, amnezi, parestezi, hipoestezi, baş ağrısı, baş dönmesi

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: İshal, şişkinlik, karın ağrısı

Yaygın: Bulantı, kusma, karında şişkinlik/rahatsızlık, kabızlık, sindirim güçlüğü

Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın: Kas spazmları, kaslarda zayıflık

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, halsizlik, ürperme ve halsizlik

Araştırmalar

Yaygın: Sinir iletimi çalışmalarında anormallik

Hastaların %55'inde kilo kaybı bildirilmiştir. Görülen en yüksek prevalans, 6 ve 12. aylar arasındadır.

ZAVESCA®; nörolojik ve nöropsikolojik semptomlar/bulgular, bilişsel bozukluk ve trombositopeni gibi altta yatan koşullardan da kaynaklanabilecek belirli olayların advers ilaç reaksiyonu olarak bildirildiği endikasyonlarda çalışılmıştır.

Spontan bildirilen advers olaylar

Pazarlama sonrası kullanımda bildirilen advers olaylar, klinik araştırmalarda bildirilenlerden farklı değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks; 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Herhangi bir akut doz aşımı semptomu tanımlanmamıştır. Klinik araştırmalar sırasında HIV pozitif hastalara altı aya kadar varan sürelerde, 3000 mg/gün dozlarına kadar ZAVESCA® uygulanmıştır. Görülen advers etkiler arasında granülositopeni, baş dönmesi ve parestezi yer almaktadır. 800 mg/gün ya da daha yüksek doz alan benzer bir hasta grubunda, lökopeni ve nötropeni de gözlemlenmiştir.

Doz aşımı durumunda önerilen genel tıbbi bakımdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim yolu ve metabolizma ürünleri
ATC Kodu: A16AX06

Tip 1 Gaucher hastalığı

Gaucher hastalığı, glikozilseramidlerin yıkılamaması nedeniyle bu materyalin lizozomlarda depolanması ve yaygın patolojiye neden olmasıyla sonuçlanan, kalıtsal metabolik bir bozukluktur. Miglustat, çoğu glikolipidin sentezinin ilk aşamasından sorumlu enzim olan glikozilseramid sentaz inhibitörüdür. Miglustat, *in vitro* olarak glikozilseramid sentazı 20–37 µM IC₅₀ oranında inhibe eder. Ayrıca, bir non-lizozomal glikozilseramidaz üzerindeki inhibe edici etkisi deneysel olarak *in vitro* gösterilmiştir. Glikozilseramid sentaz üzerindeki inhibe edici etkisi, Gaucher hastalığında suhstrat azaltıcı tedavi için sunulan gerekçeyi oluşturur.

ZAVESCA® için yapılan pivot araştırmada, ERT alamayan ya da almak istemeyen hastalar yer almıştır. ERT almama nedenleri arasında intravenöz infüzyon yükü ve damara erişimde yaşanan güçlükler yer almaktadır. Hafif ila orta şiddette tip 1 Gaucher hastalığına sahip 28 hasta, bu 12 aylık karşılaştırmaz çalışmaya katılmış ve 22 hasta çalışmayı tamamlamıştır. 12. ayda karaciğer organ hacminde ortalama %12.1'lik bir

azalma ve dalak hacminde de ortalama %19.0'lık bir azalma görülmüştür. Hemoglobinin konsantrasyonlarında ortalama 0.26 g/dl'lik bir artış, trombosit sayımında ise ortalama $8.29 \times 10^9/L$ 'lik bir artış kaydedilmiştir. Sonrasında 18 hasta isteğe bağlı bir uzatılmış tedavi protokolü çerçevesinde ZAVESCA® almaya devam etmiştir. 24. ve 36. aylarda 13 hastadaki klinik faydalar değerlendirilmiştir. 3 yıllık sürekli ZAVESCA® tedavisinin ardından, karaciğer ve dalak organ hacimlerindeki ortalama azalma sırasıyla %17.5 ve %29.6 olmuştur. Trombosit sayımında ortalama $22.2 \times 10^9/L$ 'lik bir artış, hemoglobinin konsantrasyonunda ise ortalama 0.95 g/dl'lik bir artış kaydedilmiştir.

İkinci bir açık, kontrollü çalışmada, en az 2 yıl ERT tedavisi görmüş 36 hasta üç ayrı tedavi grubuna randomize edilmiştir: İmigluseraz ile devam; İmigluseraz ile kombine olarak ZAVESCA® ve ZAVESCA®'ya geçiş. Bu çalışma, 6 aylık bir randomize karşılaştırma periyodunda gerçekleştirilmiş ve tüm hastalar 18 aylık ek çalışma periyodu boyunca ZAVESCA® monoterapisi almışlardır. ZAVESCA®'ya geçiş yapan hastalarda, ilk 6 ay boyunca karaciğer ve dalak organ hacimlerinde ve hemoglobinin seviyelerinde bir değişiklik olmamıştır. Bazı hastalarda, ZAVESCA® monoterapisinin tüm hastalarda hastalığı aynı düzeyde kontrol edemeyeceğini gösteren trombosit sayımı düşüşleri ve kitotriosidaz aktivitesi artışları görülmüştür. 29 hasta ek periyoda katılarak çalışmaya devam etmiştir. 6. ay ölçümleriyle karşılaştırıldığında, ZAVESCA® monoterapisi için hastalık kontrolü 18 ve 24 ay sonunda değişmemiştir (sırasıyla 20 ve 6 hasta). ZAVESCA® monoterapisine geçişin ardından hiçbir hastada tip 1 Gaucher hastalığında hızlı bir kötüye gidiş görülmemiştir.

Yukarıdaki iki çalışmada, günlük 300 mg ZAVESCA® dozu üçe bölünerek uygulanmıştır. 18 hastayla yapılan ek bir monoterapi çalışmasında toplam 150 mg'lık bir günlük doz kullanılmış ve elde edilen sonuçlar toplam 300 mg'lık günlük doza kıyasla daha düşük etkililik sağlandığını göstermiştir.

Açık etiketli, karşılaştırmaz, 2 yıllık bir çalışmaya en az 3 yıl ERT almış olan ve en az iki yıldır stabil olan 42 tip 1 Gaucher hastası kaydedilmiştir. Hastalar, günde üç kere 100 mg miglustat monoterapisine geçmiştir. Karaciğer hacmi (primer etkinlik parametresi), başlangıçtan tedavinin sonuna kadar değişmemiştir. Altı hasta, çalışmada belirtildiği gibi hastalıklarında görülen potansiyel kötüleşme nedeniyle miglustat tedavisini erken bırakmıştır. On üç hasta tedaviyi advers olaylar nedeniyle erken bırakmıştır. Çalışmanın başlangıcı ve sonu arasında ortalama hemoglobin [-0.95 g/dL (%95 CI: $-1.38, -0.53$)] ve trombosit sayımlarında [$-44.1 \times 10^9/L$ (%95 CI: $-57.6, -30.7$)] küçük düşüşler gözlenmiştir. Yirmi bir hasta, 24 aylık miglustat tedavisini tamamlamıştır. Bunlar arasında başlangıçta karaciğer ve dalak hacmi, hemoglobinin seviyesi ve trombosit sayısı belirlenen tedavi hedefleri dahilinde olan 18 hastadan 16'sı, 24 ay sonunda tüm bu değerler bakımından tedavi hedefleri dahilinde kalmıştır.

Tip 1 Gaucher hastalığının kemikler üzerindeki etkileri, iki yıla kadar günde üç kere 100 mg miglustat ile tedavi edilen hastalar üzerinde yapılan 3 açık etiketli klinik çalışmada değerlendirilmiştir (n = 72). Kontrolsüz verilerin toplu analizinde, bel omuru ve femur boynundan uzunlamasına kemik yoğunluğu ölçümleri yapılan 27 (%57) ve 28 (%65) hastada kemik mineral yoğunluğu Z-skorumu başlangıça kıyasla 0,1 birimden daha fazla artmıştır. Tedavi süresince kemik krizi, avasküler nekroz ya da kırık olayları görülmemiştir.

Niemann-Pick tip C hastalığı

Niemann-Pick tip C hastalığı, hücre içi lipid trafiğinde görülen bozulmayla karakterize, çok nadir görülen, sürekli ilerleyen ve sonuç olarak fatal (ölümcül) hale gelen nörodejeneratif bir bozukluktur. Nörolojik göstergelerin, nöron ve gliyal hücrelerdeki anormal glikosfingolipid akümülyasyonuna ikincil geliştiği düşünülmektedir.

ZAVESCA®'nın Niemann-Pick tip C hastalığındaki güvenliliğini ve etkililiğini destekleyen veriler, prospektif, açık etiketli bir klinik araştırmadan ve retrospektif bir analizden elde edilmiştir. 12 aylık kontrollü süre ve sonrasında ek tedavi süresiyle toplam ortalama 3.9 yıl süren ve 5.6 yıla kadar uzayan klinik araştırmaya 29 yetişkin ve ergen hasta dahil edilmiştir. Buna ek olarak, toplam ortalama 3.1 yıl süren ve 4.4 yıla kadar uzayan kontrolsüz bir alt çalışmaya 12 pediyatrik hasta katılmıştır. Araştırmaya katılan 41 hastadan 14'ü, üç yılı aşkın bir süre ZAVESCA® ile tedavi edilmiştir. Retrospektif analiz ise klinik araştırmaya dahil olmadan, ortalama 1.5 yıl süreyle ZAVESCA® tedavisi gören 66 hastanın vakalarını içermektedir. Her iki veri seti de 1 ila 43 yaş arasındaki pediyatrik, ergen ve yetişkin hastaları içerir. Yetişkin hastalar için genel olarak kullanılan ZAVESCA® dozu, günde üç kere 200 mg'dır; pediyatrik hastalarda ise doz, vücut yüzey alanına göre hesaplanmıştır.

Elde edilen veriler, ZAVESCA®'nın Niemann-Pick tip C hastalığıyla klinik olarak bağlantılı nörolojik semptomların ilerlemesini yavaşlatabildiğini göstermektedir.

Niemann-Pick tip C hastalarındaki nörolojik bulguların ZAVESCA® ile tedavisinden elde edilen faydalar, düzenli olarak, örneğin 6 ayda bir değerlendirilmelidir; tedavinin devamı konusundaki karar ise en az 1 yıllık ZAVESCA® tedavisinden sonra tekrar ele alınmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Miglustatin farmakokinetik parametreleri sağlıklı denekler ile az sayıda tip 1 Gaucher hastası, Fabry hastası, HIV ile enfekte olmuş hasta ve yetişkin, ergen ve çocuk Niemann-Pick tip C hastası ya da tip 3 Gaucher hastası üzerinde değerlendirilmiştir.

Emilim:

Miglustat sağlıklı deneklerde hızla emilmektedir. Maksimum plazma konsantrasyonlarına doz alımından yaklaşık 2 saat sonra ulaşılır. Kesin biyoyararlanımı tayin edilmemiştir. Eşzamanlı gıda alımı emilim hızını düşürür (C_{maks} %36 oranında azalmış, t_{maks} ise 2 saat ertelenmiştir), ancak bunun miglustatin emilim miktarı üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi yoktur (EAA %14 oranında azalmıştır).

Dağılım:

Miglustatin görünen dağılım hacmi 83 litredir.

Biyotransformasyon:

Sağlıklı deneklere tek dozluk 100 mg ¹⁴C-miglustat uygulanmasının ardından, radyoaktivitenin %83'ü idrarla, %12'si ise feçesle atılmıştır. İdrar ve feçes içinde çeşitli metabolitler tespit edilmiştir. İdrar içinde en çok görülen metabolit, dozun %5'ine denk

gelen miglustat glukuroniddir. Plazma içinde radyoaktivitenin terminal yarılanma ömrü 150 saattir ve bu durum çok uzun yarılanma süresine sahip bir ya da daha fazla metabolitin varlığına işaret eder. Bu durumdan sorumlu metabolit tanımlanmamıştır, ancak kararlı durumdayken birikebilir ve miglustat konsantrasyonunu aşan konsantrasyonlara ulaşabilir.

Eliminasyon:

Miglustat, plazma proteinlerine bağlanmaz. Miglustat temel olarak böbrek yoluyla atılır; değişmemiş ilacın üriner yoldan geri dönüşü dozun %70-80'ine denk gelir. Görünen oral klerens (CL/F) 230 ± 39 ml/dak'dır. Ortalama yarılanma ömrü 6-7 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Miglustatin kinetik özellikleri doz ile doğru orantılıdır ve zamana bağlı değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Miglustatin farmakokinetiği, sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında, yetişkin tip 1 Gaucher hastaları ve Niemann-Pick tip C hastaları için benzerdir. 3 – 15 yaş arası pediyatrik tip 3 Gaucher hastaları ve 5 – 16 yaş arası Niemann-Pick tip C hastalarından farmakokinetik veriler elde edilmiştir. Çocuklar için vücut yüzeyine göre ayarlanmış günde üç kere 200 mg dozu tip 1 Gaucher hastaları için günde üç kere 100 mg uygulamasının ardından elde edilenin yaklaşık iki katı olan C_{maks} ve EAA_r değerleriyle sonuçlanmıştır. Bu durum miglustatin doza göre doğrusal farmakokinetiğiyle tutarlıdır. Kararlı durumda, 6 tip-3 Gaucher hastasının serebrospinal sıvılarındaki miglustat konsantrasyonu, plazma içindekine kıyasla %31,4 – 67,2 oranındadır.

Fabry hastalığından ve böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen sınırlı veriler, CL/F'nin azalan böbrek işleviyle birlikte azaldığını göstermiştir. Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği bulunan deneklerin sayısı çok düşük olsa da, elde edilen veriler hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliğinde sırasıyla yaklaşık %40 ve %60 oranında CL/F düşüşü olduğunu göstermektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği ile ilgili veriler, kreatinin klerensi 18 – 29 ml/dakika aralığında olan iki hastayla sınırlıdır ve bu aralığın altındaki klerens değerleri için fikir veremez. Bu veriler, şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda en az %70 oranında CL/F düşüşü olduğunu göstermektedir.

Eldeki veriler göz önüne alındığında, miglustatin farmakokinetik parametreleriyle demografik değişkenler (yaş, VKİ (BMI), cinsiyet ya da ırk) arasında dikkate değer herhangi bir ilişki ya da eğilim görülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar ve yaşlılar (> 70 yaş) için farmakokinetik veri mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tüm türlerde ortak olarak görülen ana etkiler, kilo kaybı ve ishaldir. Yüksek dozlarda ise gastrointestinal mukozada hasar (erozyon ve ülserasyon) görülmüştür. Klinik maruziyete benzer ya da biraz üstünde maruziyet seviyelerinde hayvanlarda görülen diğer etkiler: Test edilen tüm türlerde lenfoid organlarda değişiklikler, sıçanlarda transaminaz

değişiklikleri, tiroit ve pankreasta vakuolasyon, katarakt, nöropati ve miyokard değişiklikleridir. Bu bulguların debilitasyona ikincil geliştiği düşünülmektedir.

Erkek ve dişi Sprague-Dawley sıçanlarına 2 yıl süreyle 30, 60 ve 180 mg/kg/gün doz seviyelerinde oral gavaj yöntemiyle yapılan miglustat uygulaması, erkek sıçanlarda tüm doz seviyelerinde testiküler interstisyel hücre (Leydig hücre) hiperplazisi ve adenom insidanslarında artışla sonuçlanmıştır. En düşük dozdaki sistemik maruziyet, insanlarda önerilen dozda gözlenenin altında ya da onunla eşit seviyededir (EAA_{0-∞} baz alınarak). Hiçbir Etkinin Gözlenmediği Doz (No Observed Effect Level - NOEL) belirlenmemiştir ve etki doza bağlı değildir. Erkek ya da dişi sıçanlarda başka hiçbir organda ilaçla bağlantılı bir tümör insidansı artışı yoktur. Yapılan mekanistik çalışmalar, insanlarla düşük oranda ilişkili olduğu kabul edilen, sıçanlara özgü bir mekanizmayı ortaya koymuştur.

Erkek ve dişi CD1 sıçanlarına 2 yıl süreyle 210, 420 ve 840/500 mg/kg/gün doz seviyelerinde (altı ay sonunda doz azaltımıyla) oral gavaj yöntemiyle yapılan miglustat uygulaması, her iki cinsiyette de kalın bağırsakta enflamatuar ve hiperplastik lezyon insidanslarında artışla sonuçlanmıştır. mg/kg/gün değerleri göz önüne alındığında ve feçes atımındaki farklılıklar değerlendirilerek düzeltmeler yapıldığında; dozlar önerilen en yüksek insan dozunun (günde üç kere 200 mg) 8, 16 ve 33/19 katına karşılık gelmektedir. Yüksek doz grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olmakla birlikte, tüm dozlarda nadiren kalın bağırsak karsinomaları görülmüştür. Bu bulguların insanlar için de geçerli olabileceği olasılığı ihmal edilemez. Başka hiçbir organda ilaçla bağlantılı bir tümör insidansı artışı yoktur.

Miglustat, standart genotoksisite testlerinde mutajenik ya da klastojenik bir etki potansiyeli göstermemiştir.

Sıçanlarda yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmaları, testislerin seminifer epitelyumu üzerinde etki göstermiştir. Diğer çalışmalar, sperm parametrelerinde (motilite ve morfoloji) gözlemlenen fertilitate azalmasıyla tutarlı değişiklikler olduğunu göstermiştir. Bu etkiler hastalardakilere benzer maruziyet seviyelerinde çıkmış, ancak geri dönüşümlü olarak görülmüştür. Miglustat, sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo/fetal sağkalımı etkilemiştir tavşanlarda distosi bildirilmiştir, implantasyon sonrası kayıplar artmıştır ve vasküler anomalilerde insidans artışı görülmüştür. Bu etkiler kısmen maternal toksisiteyle ilişkili olabilir.

1 yıllık bir çalışmada, dişi sıçanlarda laktasyonda değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu etkinin mekanizması bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum nişasta glikolat, povidon, magnezyum stearat, jelatin, su, titanyum dioksit (E171), siyah demir oksit (E172), şellak

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

60 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 C°'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

4 blister şerit içeren bir kutuda sunulan ACLAR/ALU blister şeritler, her blister şerit 21 kapsül içerir, kutuda toplam 84 kapsül bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği"ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Actelion İlaç Tic. Ltd. Şti.

Kuruçeşme Cad., Kırbaç Sok. No: 17/4,

34345 Kuruçeşme, Beşiktaş, İstanbul

Tel: 0212 362 10 00

Faks: 0212 257 02 67

8. RUHSAT NUMARASI

124/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ