

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 ve ergenler için önerilen tedavi dozu günde üç kere 200 mg'dır.

12 yaşından küçük hastalar için dozaj, aşağıda gösterildiği şekilde vücut 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 %38'inde, 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.

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

B₁₂ vitamini eksikliği ve monoklonal gammopati gibi eşzamanlı olguların varlığında ya da yokluğunda 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 tekrar nörolojik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Uyuşma ve karıncalanma gibi semptomlar gelişen hastalarda dikkatli bir risk/fayda değerlendirmesi yapılmalıdır.

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 muhtemelen disakkaridazların gastrointestinal kanalda inhibisyonudur. Vakaların çoğunluğu hafif şiddettedir ve tedavi sırasında kendiliğinden iyileşmeleri beklenir. Klinik uygulamalarda ishalin diyet değişikliklerine (laktoz ve diğer karbonhidrat alımının azaltılması), ZAVESCA®'nın öğünlerden farklı bir zamanda alınmasına ve/veya loperamid gibi ishal önleyici tıbbi ürünlere yanıt verdiği gözlemlenmiştir. Bazı hastalarda geçici doz azaltımı gerekli olabilir. Bu müdahalelere yanıt vermeyen, kronik ishalden ya da diğer persistan gastrointestinal yakınmalardan muzdarip olan hastaların klinik pratiğe 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.

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.

Bazı pediyatrik Niemann-Pick tip C hastalarında miglustat tedavisinin erken aşamalarında büyüme geriliği bildirilmiştir. Bu vakalarda başlangıçtaki kilo alma eksikliğine boy uzaması eksikliği de eşlik etmiş ya da bu ikinci durum ilkini takip etmiştir. Pediyatrik ve adolesan hastalarda ZAVESCA® tedavisi sırasında büyüme takip edilmeli ve tedavinin devamı için risk/fayda dengesi bireysel bazda yeniden değerlendirilmelidir.

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

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

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_{max}'da yaklaşık %22 düşüş ve EAA'da (AUC) %14 düşüş gözlemlenmiştir). Bu çalışma aynı zamanda ZAVESCA®'nın imigluseraz farmakokinetiği üzerinde hiç etkisi olmadığını ya da sınırlı etkisi 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.

Gebelik dönemi

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İnsanlar için potansiyel risk durumu bilinmemektedir. Miglustat plasentaya geçtiği için gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebe kalma potansiyeline sahip kadınlar korunma yöntemlerini kullanmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/fertilite

Erkek hastaların ZAVESCA® alırken ve almayı bıraktıktan sonra üç ay süreyle güvenilir kontraseptif yöntemler kullanması gerekir (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, çok yaygın bir advers etki olarak baş dönmesi bildirilmiştir. Baş dönmesi yaşayan hastaların araç ya da makine kullanmamaları gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Farklı endikasyonlar için yapılan klinik araştırmalarda 206 hasta ZAVESCA® ile tedavi edilmiş ve ortalama 2,2 yıl süreyle günde üç kere 50–200 mg dozda ZAVESCA® verilmiştir. Bu hastaların 90'ı tip 1 Gaucher hastası, 40'ı ise Niemann-Pick tip C hastasıdır. Advers reaksiyonlar genellikle hafif ve orta şiddettedir ve endikasyonlar ve test edilen dozlarda benzer sıklıklara sahiptir. En yaygın advers reaksiyonlar, ishal, diğer abdominal şikayetler gastrointestinal reaksiyonlar ve kilo kaybıdır.

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: $\geq 1/100 < 1/10$). 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

Yaygın: Anoreksi, iştahta azalma

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uykusuzluk, cinsel istekte azalma

Sinir Sistemi Bozuklukları

Çok yaygın: Tremor

Yaygın: Periferik nöropati, baş ağrısı, parestezi, baş dönmesi, ataksi, hipoestezi

Gastrointestinal Bozukluklar

Çok yaygın: İshal, şişkinlik, karın ağrısı

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

Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları

Yaygın: Kas spazmları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, halsizlik

Araştırmalar

Yaygın: Sinir iletimi çalışmalarında anormallik

Hastaların yaklaşık %60'ında kilo kaybı gözlenmiştir. Görülen en büyük etki, 12. ayda, ortalama olarak vücut ağırlığının %6-7'sinin kaybedilmesi ve sonrasında başlangıç değerine doğru bir kilo artışı eğiliminin görülmesi şeklindedir.

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

Tip 1 Gaucher hastalığı için yapılan ZAVESCA® klinik araştırmaları sırasında izole bilişsel bozukluk vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların ZAVESCA® ile bir nedensel ilişkiye sahip olduğu saptanmamıştır.

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 granülozitopeni, baş dönmesi ve parestezi yer almaktadır. 800 mg/gün ya da daha yüksek doz alan benzer bir hasta grubunda, lökopeni ve nötropeni de gözlemlenmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle, tıbbi ürün hakkında eksiksiz bilgi edinilmesi mümkün olmadığı ya da tam bilgiye ulaşmak zaman aldığından, elde edilen her yeni bilgi, ruhsat sahibi tarafından en kısa sürede sağlık otoritesinin değerlendirmesine sunulacaktır ve ürün bilgisi uygun şekilde güncellenecektir.

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 substrat 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 erişmede yaşanan güçlükler yer almaktadır. Hafif ila orta şiddette tip 1 Gaucher hastalığına sahip 28 hasta, bu 12 aylık karşılaştırmamız 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. Hemogloblin 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, hemogloblin 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 hemogloblin 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.

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 başlangıca 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 sonrasındaki 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.

Miglustatin kinetik özellikleri doz ile doğru orantılıdır ve zamana bağlı değildir. 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_{max} %36 oranında azalmış, t_{max} ise 2 saat ertelenmiştir), ancak bunun miglustatin emilim miktarı üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi yoktur (EAA %14 oranında azalmıştır).

Miglustatin görünen dağılım hacmi 83 litredir. 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.

Sağlıklı deneklere tek dozluk 100 mg ^{14}C -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.

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_{max} 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 içine 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, miglustatın 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 enflamatuvar 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

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 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

14.03.2011