

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GALAFOLD 123 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her kapsülde 123 mg migalastata eşdeğer 150 mg migalastat hidroklorür bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Beyaz-soluk kahverengi toz içeren, beyaz opak gövdeye ve mavi opak kapağa sahip ve gövde üzerinde siyah renkli "A1001" baskısı olan 2 numara sert kapsül (6,4x18 mm).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GALAFOLD doğrulanmış Fabry hastalığı (a-galaktozidaz A eksikliği) tanısına ve uygun bir mutasyona sahip olan yetişkinlerin ve 12 yaş ve üzeri adolesanların uzun süreli tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

GALAFOLD tedavisi, Fabry hastalığının tanı ve tedavisinde deneyime sahip uzman hekimler tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. GALAFOLD, enzim replasmanı tedavisi (ERT) ile eşzamanlı olarak kullanılmaya yönelik değildir (bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji

Önerilen doz rejimi iki günde bir, günün aynı saatinde alınan 123 mg migalastattır (1 kapsül).

Unutulan doz

GALAFOLD 2 gün üst üste alınmamalıdır. O gün alınacak olan doz tamamen unutulmuş olduğu takdirde hasta unutmuş olduğu GALAFOLD dozunu ancak dozun alındığı normal saati takip eden 12 saat içinde olduğu takdirde almalıdır. 12 saatten uzun süre geçmişse hasta iki günde bir doz uygulaması programına göre planlanmış olan bir sonraki dozun uygulanma gününde ve saatinde GALAFOLD almaya devam etmelidir.

Uygulama şekli:

Oral kullanıma yöneliktir.

Gıdalarla birlikte alındığında GALAFOLD etkisi yaklaşık %40 oranında kahve ile birlikte alındığında %60 oranında düşmektedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2). Bu nedenle minimum 4 saatlik bir açlık periyodu bırakılması için GALAFOLD alınmadan önceki 2 saat ile alındıktan sonraki 2 saat arasında yiyecek ve kafein tüketilmemelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Su (sade, aromalı, tatlandırılmış), posasız meyve suları ve kafeinsiz gazlı içecekler 4 saatlik açlık süresi boyunca tüketilebilir.

Hastanın optimum faydayı elde etmesinin sağlanması için GALAFOLD iki günde bir, günün aynı saatinde alınmalıdır.

Kapsüller bütün halinde yutulmalıdır. Kapsüller kesilmemeli, ezilmemeli ve çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Fabry hastalığı bulunan ve GFR değeri 30 mL/dak/1,73 m²'den düşük olan kişilerde GALAFOLD kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda GALAFOLD doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Yaşları ≥ 12 ila < 18 arasında ve kiloları ≥ 45 kg olan adolösanlarda

123 mg migalastat (1 kapsül) gün aşırı ve günün aynı saatinde kullanılır (bkz. Bölüm 5.2).

12 yaşından küçük çocuklar

GALAFOLD'un 12 yaş altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşa göre doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Migalastat tedavisine başlatılan veya geçiş yaptırılan hastalarda böbrek fonksiyonunun, ekokardiyografik parametrelerin ve biyokimyasal markerlerin periyodik olarak (6 ayda bir) izlenmesi önerilir. Anlamli klinik kötüleşme durumunda ileri klinik değerlendirme yapılması veya GALAFOLD tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

GALAFOLD ile tedavi edilen hastalarda proteinüride azalma gözlenmemiştir. GFR değerinin 30 mL/dak/1,73 m²'den düşük olması şeklinde tanımlanan şiddetli böbrek yetersizliğinin görüldüğü hastalarda GALAFOLD kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Sınırlı veriler tek bir doz migalastat ve standart enzim replasman tedavisi infüzyonunun eşzamanlı uygulanmasının agalsidaz maruziyetinin 5 kata varan düzeyde artmasına yol açtığına işaret etmektedir. Bu çalışma aynı zamanda migalastatın farmakokinetiği üzerinde agalsidazın hiçbir etkiye sahip olmadığını göstermiştir. GALAFOLD, enzim replasmanı tedavisi ile eşzamanlı olarak kullanılmaya yönelik değildir.

Galafold, uygun olmayan mutasyonları olan hastalarda kullanım için endike değildir (bkz. Bölüm 5.1).

Pediyatrik Popülasyon

123 mg migalastat içeren kapsülün, kilosu 45 kg'dan az olan çocuklarda (≥ 12 yaş) kullanımı uygun değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro verilere dayanarak, migalastat bir CYP1A2, 2B6 veya 3A4 indükleyici değildir. Ek olarak migalastat, bir CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A4/5 inhibitörü veya substratı değildir. Migalastat bir MDR1 veya BCRP substratı ya da BCRP, MDR1 veya BSEP insan akış (efflux) transporteri inhibitörü değildir. Ek olarak migalastat, bir MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 veya OCT2 substratı ya da OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 veya MATE2-K insan alım (uptake) transporteri inhibitörü değildir.

Diğer tıbbi ürünlerin GALAFOLD üzerine etkisi

Migalastatın kafein ile birlikte tüketilmesi sistemik maruziyeti (EAA ve C_{maks}) azaltır, bunun sonucunda ise GALAFOLD'un etkililiğini azatacak yönde etki gösterebilir (bkz. Bölüm 5.2). GALAFOLD alınmadan en az 2 saat öncesinde ve aldıktan en az 2 saat sonrasında kafein tüketmeyiniz (bkz. Bölüm 4.2).

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğum kontrol yöntemi uygulamayan ve çocuk doğurma potansiyeline sahip olan kadınlarda GALAFOLD kullanımı önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda GALAFOLD kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Tavşanlarda gelişimsel toksisite, yalnızca maternal olarak toksik dozlarda gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). GALAFOLD'un hamilelik sırasında kullanımı önerilmez.

Laktasyon dönemi

GALAFOLD'un insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte migalastatin laktasyondaki sıçanların sütüne geçtiği gösterilmiştir. Bu yüzden, emzirilen bebeğin migalastata maruz kalması riski göz ardı edilemez. Tedavinin anneye olan yararına kıyasla emzirmenin bebeğe olan yararı dikkate alınarak, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da GALAFOLD'un durdurulmayacağına dair bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

GALAFOLD'un insanlarda fertilite üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Erkek sıçanlarda tüm dozlarda migalastat tedavisiyle ilişkili geçici ve tamamen geri çevrilebilir nitelikteki kısırılık değerlendirilmiştir. Dozun uygulanmadığı 4 haftanın sonunda kısırlığın tamamen ortadan kalktığı görülmüştür. Klinik öncesinde diğer iminoşekerlerle uygulanan tedaviyi takiben benzer bulgular gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Migalastat dışı sıçanlarda fertiliteyi etkilememiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GALAFOLD'un motorlu taşıt ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın advers reaksiyon baş ağrısı olmuştur ve GALAFOLD alan hastaların yaklaşık %10'unda görülmüştür.

İstenmeyen etkilerin tablo özet listesi

Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır: 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 ($< 1/10.000$) ve bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık derecesi grubunda advers reaksiyonlar her bir Sistem Organ Sınıfı içindeki azalan sıklığa göre sunulmaktadır.

Tablo 1: GALAFOLD ile gözlenen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon (tercih edilen terim)
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Depresyon
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın	Parestezi, baş dönmesi, hipoastezi
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın	Vertigo
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Palpitasyon
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Dispne, epistaksis

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon (tercih edilen terim)
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Diyare, karın ağrısı, konstipasyon, ağız kuruluğu, acil defekasyon ihtiyacı, dispepsi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü, kaşıntı
	Bilinmiyor	Anjiyoödem*
Kas iskelet sistemi bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Yaygın	Kas spazmları, miyalji, tortikolis, ekstremitelerde ağrı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın	Proteinüri
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Bitkinlik, ağrı
Araştırmalar	Yaygın	Kan kreatin fosfokinaz artışı, kilo artışı

* Pazarlama sonrası verilerden bildirilmiştir

Adolesan popülasyonu

Ergenlik çağındaki 21 kişide (12 ila <18 yaş ve ≥ 45 kg ağırlığında) güvenlik değerlendirilmesi, gönüllülerin yetişkinlerle aynı dozaj rejimini aldığı açık etiketli AT1001-020 çalışmasından elde edilen 1 yıllık güvenlik verilerine dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.2). Ergen ve yetişkin gönüllüler arasında advers reaksiyonlarda yaşa özgü bir farklılık gözlenmemiştir. Bu verilere dayanarak ergenlerde advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddetinin yetişkinlerle aynı olması beklenmektedir.

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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda genel tıbbi bakım önerilmektedir. 1250 mg ve 2000 mg'ye varan GALAFOLD dozlarında en yaygın şekilde bildirilen advers reaksiyonlar sırasıyla baş ağrısı ve baş dönmesi olmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri, çeşitli sindirim sistemine metabolizma ürünleri,

ATC kodu: A16AX14

Fabry hastalığı erkekleri ve kadınları etkileyen ilerleyici bir X-bağlı (X-linked) lizozomal depolama bozukluğudur. *GLA* geninde Fabry hastalığına neden olan mutasyonlar, glikosfingolipid substratı (örneğin GL-3, lizo-Gb₃) metabolizması için gerekli olan lizozomal enzim α -galaktozidaz A'da (α -Gal A) eksikliğe yol açar. Buna bağlı azalan α -Gal A aktivitesi, substratın duyarlı organlarda ve dokularda ilerleyici şekilde birikmesine neden olur ve bu da Fabry hastalığı ile ilişkili morbidite ve mortaliteye yol açar.

Etki mekanizması

Belirli GLA mutasyonları, anormal şekilde katlanmış ve stabil olmayan mutant α -Gal A formlarının üretilmesine neden olabilir. Migalastat, genotipleri uygun mutasyonlar olarak anılan belirli mutant α -Gal A formlarının aktif bölgelerine selektif ve geri çevrilebilir şekilde yüksek afiniteyle bağlanmak üzere tasarlanmış bir farmakolojik bir şaperondur. Migalastatın bağlanması bu mutant α -Gal A formlarını endoplazmik retikulumda stabilize eder ve lizozomlara uygun şekilde taşınmalarını kolaylaştırır. Lizozomlara girişin ardından migalastatın ayrılması ile α -Gal A yeniden aktive olur ve GL-3 ve ilgili substratların katabolizması gerçekleşir.

Nükleotid değişiklikleri, amino asit mutasyonuna neden olan potansiyel DNA dizisi değişikliklerini temsil eder. Amino asit mutasyonu (protein dizisi değişikliği), uygunluğu belirlerken en önemli unsurdur.

Sağlık çalışanları, GALAFOLD ile tedavi için uygun olan ve olmayan GLA mutasyonlarına www.galafoldamenabilitytable.com adresinden erişebilir.

Farmakodinamik etkiler

Faz 2 farmakodinamik çalışmalarda GALAFOLD ile uygulanan tedavi hastaların çoğunda genel olarak alyuvarlardaki ve yanı sıra deri ve böbrekteki endojen α -Gal A aktivitesinde artışlara neden olmuştur. Uygun mutasyonlara sahip hastalarda GL-3 düzeyleri idrarda ve böbrek interstisyel kapillerlerinde azalma eğilimi sergilemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

GALAFOLD'un klinik etkililiği ve güvenliliği iki Faz 3 pivot klinik çalışmasında ve iki açık etiketli uzatma (OLE) klinik çalışmasında değerlendirilmiştir. Tüm hastalar önerilen 123 mg GALAFOLD dozunu iki günde bir almıştır.

Birinci Faz 3 klinik çalışması (ATTRACT), çalışmaya girişten önce ERT almakta olan ve uygun mutasyonlara sahip olan 52 erkek ve kadın Fabry hastasında GALAFOLD'un ERT'ye (agalsidaz beta, agalsidaz alfa) kıyasla etkililiğinin ve güvenliliğinin değerlendirildiği randomize açık etiketli aktif karşılaştırmalı bir klinik çalışmadır (ERT deneyimli çalışma).

Klinik çalışma iki periyod halinde yapılandırılmıştır. İlk periyotta (18 ay) ERT deneyimli hastalar ERT'den GALAFOLD'a geçmek veya ERT'ye devam etmek üzere randomize edilmiştir. İkinci periyod, tüm gönüllülerin GALAFOLD almış olduğu 12 aylık opsiyonel bir açık etiketli uzatma çalışmasıdır.

İkinci Faz 3 klinik çalışma (FACETS), 18 aylık açık etiketli periyot ile daha önce hiç ERT almamış veya daha önce ERT almış fakat en az 6 ay süresince bırakmış olan ve uygun mutasyonlara sahip olan 50 erkek ve kadın Fabry hastasında GALAFOLD'un etkililiğinin ve güvenliliğinin değerlendirildiği, 6 aylık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü (6 ay boyunca) bir klinik çalışmadır (ERT deneyimsiz klinik çalışma).

Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmalardan hastalar içeren birinci OLE çalışması (AT1001-041) tamamlanmıştır. Çalışma AT1001-041'i tamamlayan hastalarda migalastatin günde iki defa uygulanan 123 mg şeklindeki pazarlanmakta olan dozuna maruziyetin ortalama boyutu 3,57 ($\pm 1,23$) yıl olmuştur (n=85). Ortalama maruziyet 5,6 yıldır.

İkinci OLE klinik çalışması (AT1001-042), AT1001-041 OLE çalışmasından veya doğrudan ATTRACT Faz 3 çalışmasından transfer edilen hastaları içermiştir. Bu çalışmadaki hastaların pazarlanan GALAFOLD 123 mg QOD dozuna ortalama maruz kalma süresi 32,3 ($\pm 12,3$) aydır (n=82). Maksimum maruziyet süresi 51,9 ay olmuştur.

Böbrek Fonksiyonu

ERT deneyimli klinik çalışmada böbrek fonksiyonu 18 aya varan GALAFOLD tedavisi süresince stabil kalmıştır. $eGFR_{CKD-EPI}$ 'deki ortalama yıllık değişiklik hızı GALAFOLD grubunda $-0,4 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ (%95 GA: $-2,272; 1,478$; n=34), ERT grubunda ise $-1,03 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ (%95 GA: $-3,636; 1,575$; n=18) olmuştur. 30 ay süresince GALAFOLD ile tedavi uygulanan hastalarda $eGFR_{CKD-EPI}$ değerinde başlangıça kıyasla meydana gelen ortalama yıllık değişiklik hızı $-1,72 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ (%95 GA: $-2,653; -0,782$; n=31) olmuştur.

ERT deneyimsiz klinik çalışmada ve açık etiketli uzatmada böbrek fonksiyonu 5 yıla varan GALAFOLD tedavisi süresince stabil kalmıştır. Ortalama 3,4 yıllık bir tedavinin ardından $eGFR_{CKD-EPI}$ değerindeki ortalama yıllık değişiklik hızı $0,74 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ (%95 GA: $-1,89; 0,4$; n=41) olmuştur. İlk 6 aylık plasebo kontrollü periyod boyunca klinik açıdan anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir.

ERT deneyimsiz hastalar ve duyarlı mutasyonlara sahip ERT deneyimi olan hastalar için $eGFR_{CKD-EPI}$ 'nin bir havuzda yıllık değişim oranına ilişkin veriler toplanmıştır; sonuçlar yıllık değişim oranında 8,6 yıla kadar renal stabilizasyonun dayanıklılığını göstermiştir. Ortalama 5,2 yıllık bir sürenin ardından, ERT duyarlı hastalarda başlangıçtan itibaren ortalama yıllık değişim oranı $1,71 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ olmuştur (%95 GA: $-2,83; -0,6$; n=47). Ortalama 4,3 yıllık bir sürenin ardından, ERT deneyimi olan hastalarda başlangıçtan itibaren yıllık ortalama değişim oranı $1,78 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ (%95 GA: $-3,76; 0,2$; n=49) olmuştur.

Sol Ventriküler Kütle Endeksi (LVMI)

ERT deneyimli klinik çalışmada GALAFOLD ile uygulanan 18 aylık tedavinin ardından LVMI'de istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma ortaya çıkmıştır ($p < 0,05$). Başlangıç değerleri GALAFOLD kolunda $95,3 \text{ g/m}^2$, ERT kolunda ise $92,9 \text{ g/m}^2$ olarak tespit edilmiştir ve

LVMi'de 18. ayda başlangıca kıyasla meydana gelen değişiklik GALAFOLD için -6,6 (%95 GA: -11; -2,1; n=31) ERT içinse -2 (%95 GA: -11; 7; n=13) olmuştur. Sol ventrikül hipertrofisi bulunan hastalarda (başlangıçtaki LVMi değeri kadınlar için $> 95 \text{ g/m}^2$, başlangıçtaki LVMi değeri erkekler için $> 115 \text{ g/m}^2$) LVMi'de (g/m^2) başlangıçtan 18. aya kadar meydana gelen değişiklik GALAFOLD ile -8,4 (%95 GA: -15,7; 2,6; n=13), ERT'yle ise 4,5 (%95 GA: -10,7; 18,4; n=5) olarak tespit edilmiştir. GALAFOLD'la uygulanan 30 aylık tedavinin ardından LVMi'de başlangıca kıyasla meydana gelen ortalama değişiklik -3,8 (%95 GA: -8,9; 1,3; n=28) olmuştur, başlangıçta sol ventrikül hipertrofisi bulunan hastalarda ise LVMi'de başlangıca kıyasla meydana gelen ortalama değişiklik -10 (%95 GA: -16,6; -3,3; n=10) olarak tespit edilmiştir.

ERT deneyimsiz klinik çalışmada GALAFOLD, LVMi'de istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma ortaya çıkarmıştır ($p < 0,05$); LVMi'de 18 ila 24. ayda başlangıca kıyasla meydana gelen ortalama değişiklik -7,7 (%95 GA: -15,4; -0,01; n=27) olmuştur. OLE'de takibin ardından LVMi'de başlangıca kıyasla meydana gelen ortalama değişiklik 36. ayda -8,3 (%95 GA: -17,1; 0,4; n=25) 48. ayda ise -9,1 (%95 GA: -20,3; 2; n=18) olmuştur. Başlangıçta sol ventrikül hipertrofisi bulunan hastalarda (başlangıçtaki LVMi değeri kadınlar için $> 95 \text{ g/m}^2$, başlangıçtaki LVMi değeri erkekler için $> 115 \text{ g/m}^2$) LVMi'de 18 ila 24. ayda başlangıca kıyasla meydana gelen ortalama değişiklik -18,6 (%95 GA: -38,2; 1; n=8) olarak tespit edilmiştir. OLE'de takibin ardından başlangıçta sol ventrikül hipertrofisi bulunan hastalarda LVMi'de başlangıca kıyasla meydana gelen ortalama değişiklik 36. ayda -30 (%95 GA: -57,9; -2,2; n=4) 48. ayda ise -33,1 (%95 GA: -60,9; -5,4; n=4) olmuştur. İlk 6 aylık plasebo kontrollü periyod boyunca LVMi'de klinik açıdan anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir.

ERT deneyimli ve ERT deneyimsiz klinik çalışmalarda, OLE klinik çalışması AT1001-042'deki takip sonrasında, GALAFOLD ile ortalama 2,4 ve 2,9 yıl (sırasıyla 4 ve 4,3 yıla kadar) tedavi edilen hastalar için LVMi'de AT1001-042 başlangıcına göre ortalama değişim sırasıyla $1,2 \text{ g/m}^2$ (%95 GA: 5,3; 7,7; n=15) ve $-5,6 \text{ g/m}^2$ (%95 GA: -28,5; 17,2; n=4) olmuştur.

Hastalık Arka Planı

ERT deneyimli klinik çalışmada plazma lizo-Gb3 düzeyleri hafifçe yükselmiştir fakat 30 aylık çalışma süresince GALAFOLD ile tedavi uygulanan uygun mutasyonlara sahip hastalarda düşük kalmıştır. Plazma lizo-Gb3 düzeyleri 18 aya kadar ERT alan hastalarda da düşük kalmıştır.

ERT deneyimsiz klinik çalışmada GALAFOLD, uygun mutasyonlara sahip hastalarda, plazma lizo-Gb3 konsantrasyonlarında ve böbrek interstisyel kapiller GL-3 inklüzyonlarında istatistiksel açıdan anlamlı azalmalar ortaya koymuştur. Aşama 1'de GALAFOLD'a randomize edilen hastalar 6. ayda ortalama interstisyel kapiller GL-3 birikiminde ($-0,25 \pm 0,1$; -%39) plaseboya ($+0,07 \pm 0,13$; + %14) kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha büyük azalma ($\pm \text{SEM}$) sergilemiştir ($p=0,008$). Aşama 1'de plaseboya randomize edilen ve 6. ayda (Aşama 2) GALAFOLD'a geçirilen hastalar 12. ayda interstisyel kapiller GL-3 inklüzyonlarında istatistiksel açıdan anlamlı azalmalar ortaya koymuştur ($-0,33 \pm 0,15$; -%58) ($p=0,014$). GALAFOLD ile uygulanan 12 aylık tedavi sırasında birden fazla böbrek hücresi tipinde (podositler, mezengial hücreler ve glomerüler endotelial hücreler) GL-3 düzeylerinde kalitatif azalmalar gözlenmiştir.

Birleşik Klinik Sonuçlar

ERT deneyimli klinik çalışmada renal, kardiyak ve serebrovasküler olaylar veya ölümden oluşan birleşik klinik sonuç üzerinde yapılan bir analiz, 18 ayda GALAFOLD tedavi grubunda gözlenen olayların sıklığının %29, ERT grubunda gözlemlenenlerin ise %44 olduğunu göstermiştir. 30 aylık bir periyotta GALAFOLD ile tedavi uygulanan hastalarda gözlenen olayların sıklığının (%32) 18 aylık periyotta gözlenenlerle benzer olduğu görülmüştür.

Hasta Tarafından Bildirilen Sonuç - Gastrointestinal Semptom Değerlendirme Ölçeği

ERT deneyimsiz klinik çalışmada Gastrointestinal Semptom Değerlendirme Ölçeği analizleri başlangıçta semptomlar görülen hastalarda GALAFOLD tedavisinin başlangıçtan 6. aya kadar ishal alanında ve reflü alanında plaseboya kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0,05$) iyileşmelerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Açık etiketli uzatma sırasında, ishal ve hazımsızlık alanlarında başlangıca kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0,05$) iyileşmeler ve kabızlık alanında iyileşme yönünde bir eğilim gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

1 yıllık, Faz 3b, açık etiketli, kontrolsüz, çok merkezli bir çalışma olan AT1001-020 Çalışmasında, Fabry hastalığı olan ve α -galaktosidaz A (GLA) kodlayan genin duyarlı mutasyonlarına sahip 21 ergen gönüllüde (12 ila < 18 yaş ve ≥ 45 kg ağırlığında) migalastat tedavisinin güvenliği, PK, farmakodinamik (PD) ve etkinliği değerlendirilmiştir. Gönüllüler enzim replasman tedavisine (ERT) ya hiç başlamamış ya da taramadan en az 14 gün önce ERT'yi bırakmışlardır. Fabry hastalığı tanısından bu yana geçen ortalama yıl sayısı 9,6 ($\pm 4,25$) yıldır.

1 yılda, yetişkinlerle aynı doz rejimini kullanan ergenlerde etkinlik sonuçları renal, kardiyak ve farmakodinamik sonuçların yanı sıra hastanın bildirdiği sonuçlara verilen yanıtlar açısından tutarlılık göstermiştir. Başlangıçtan itibaren eGFR'deki genel ortalama (SD) değişimi 1,6 (15,4) mL/dak/1,73 m² (n=19) olmuştur. LVMi için başlangıçtan itibaren genel ortalama (SD) değişimi -3,9 (13,5) g/m² (n=18) olmuştur. LVMi 10 gönüllüde azalmış ve 8 gönüllüde artmıştır, ancak tüm gönüllüler 12. ayda normal sınırlar içinde kalmıştır. Başlangıç plazma lizo Gb₃ değeri 12 ng/mL idi ve plazma lizo-Gb₃ değerinde başlangıç değerine göre genel ortalama (SD) değişim 0,06 (32,9) idi (n=19). ERT deneyimsiz gönüllülerde (medyan -2,23 ng/mL, n=9) plazma lizo-Gb₃'te başlangıçtan itibaren bir azalma gözlenmiş ve ERT deneyimli gönüllülerde (medyan 0,54 ng/mL, n=10) seviyeler genellikle sabit kalmıştır. Hasta tarafından bildirilen sonuçlarda kayda değer bir değişiklik olmamıştır.

Avrupa İlaç Kurumu, Fabry hastalığının tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir ya da daha fazla alt grubunda GALAFOLD ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım bilgileri için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

150 mg'lık tek bir oral migalastat hidroklorür dozunun veya 2 saatlik 150 mg intravenöz infüzyonun mutlak biyoyararlanımı (EAA) yaklaşık %75'tir. 150 mg'lık migalastat hidroklorür

çözeltilisinin tek bir oral dozunu takiben pik plazma konsantrasyonuna ulaşılan kadar geçen süre yaklaşık 3 saat olmuştur. Yetişkinlerde, 50 mg'den 1250 mg'ye kadar olan migalastat hidroklorür oral dozlarında plazma migalastat maruziyeti ($EAA_{0-\infty}$) ve C_{maks} , dozla orantılı artışlar sergilemiştir.

Yüksek yağ içeren bir öğünle birlikte veya yüksek yağ içeren ya da hafif bir öğünden bir saat önce veya hafif bir öğünden bir saat sonra migalastat uygulanması açlık durumuna kıyasla ortalama toplam migalastat maruziyetinde ($EAA_{0-\infty}$) %37 ila %42'lik anlamlı azalmalara ve ortalama pik migalastat maruziyetinde (C_{maks}) %15 ila %40'lık azalmalara neden olmuştur (bkz. Bölüm 4.2).

Tek doz migalastatın su ile alımına kıyasla, yaklaşık 190 mg kafein içeren kahve ile alımında, migalastatın sistemik maruziyetinde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir ($EAA_{0-\infty}$ 'da ortalama %55 ve C_{maks} 'ta ortalama %60 azalma). Migalastatın emilim hızı (t_{maks}), suya kıyasla kafein alımından etkilenmemiştir. Migalastat doğal (sükroz) ve yapay (aspartam veya asesülfam K) tatlandırıcılarla birlikte alındığında herhangi bir etki ise gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde migalastatın artan tekli oral dozlarını (25 ile 675 mg migalastat hidroklorür) takiben dağılım hacmi (V_z/F), dokulara iyi düzeyde ve toplam vücut suyundan (42 litre) daha fazla dağıldığını gösterir şekilde, 77 ile 133 L arasında değişmiştir. 1 ile 100 mikromol konsantrasyon aralığında [^{14}C]-migalastat hidroklorür uygulanmasını takiben plazma proteinlerine tespit edilebilir düzeyde bağlanma gözlenmemiştir.

Biyotransformasyon:

In vivo verilere dayanarak, migalastat bir UGT substratıdır ve bu, minör bir eliminasyon mekanizmasıdır. Migalastat, *in vitro* bir P-glikoprotein (P-gP) substratı değildir ve migalastatın sitokrom P450'lerle ilaç-ilaç etkileşimine girmesi olasılık dışı kabul edilmektedir. Sağlıklı erkek gönüllüler üzerinde 150 mg [^{14}C]-migalastat hidroklorür ile yürütülen bir farmakokinetik çalışma, plazmada tespit edilen radyoaktif işaretli dozun %99'unun değişmemiş migalastat (%77) ve 3 dehidrojene O-glukuronid konjuge metabolitler, M1 - M3'ten (%13) oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. Toplam radyoaktivitenin %9'unun serbest olduğu belirlenmiştir.

Eliminasyon:

Sağlıklı erkek gönüllüler üzerinde 150 mg [^{14}C]-migalastat hidroklorür ile yürütülen bir farmakokinetik çalışma, radyoaktif işaretli dozun yaklaşık %77'sinin idrarda tespit edildiğini ve dozun %55'inin değişmemiş migalastat, %5'inin ise birleşik metabolitler, M1, M2 ve M3'ten oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. Toplam radyoaktivitenin yaklaşık %3'inin serbest bileşenlerden oluştuğu belirlenmiştir. Radyoaktif işaretli dozun yaklaşık %20'si feçesle atılmıştır ve ölçümlenen tek bileşen değişmemiş migalastat olmuştur.

Artan tekli oral dozların (25 ile 675 mg migalastat hidroklorür) ardından klirense (CL/F) ilişkin herhangi bir eğilim bulunmamıştır. 150 mg'lik dozda, CL/F yaklaşık 11 ila 14 L/saat olmuştur. Aynı dozların uygulanmasının ardından ortalama eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 3 ila 5 saat arasında değişmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Fabry hastalığına sahip olan ve GFR değeri 30 mL/dak/1,73 m²'den düşük olan kişilerde GALAFOLD araştırılmamıştır. Fabry görülmeyen ve çeşitli derecelerde böbrek yetersizliğine sahip olan gönüllüler üzerinde GALAFOLD ile gerçekleştirilen bir tek doz çalışmasında, maruziyetin şiddetli böbrek yetersizliği (GFR < 30 mL/dak/1,73 m²) görülen gönüllülerde 4,3 kat arttığı gözlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonunda bozulma bulunan gönüllülerde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Metabolizma ve eliminasyon mekanizmaları ışığında, karaciğer fonksiyonunda düşüş olmasının migalastatin farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

Yaşlılar (> 65 yaş):

GALAFOLD üzerinde yürütülen klinik çalışmalara yaşları 65 ve üzeri olan az sayıda hasta dahil edilmiştir. Daha önce ERT almamış çalışma popülasyonundaki plazma migalastat klirensini konu alan bir popülasyon farmakokinetiği analizinde yaşın etkisi değerlendirilmiştir. ≥ 65 yaşındaki Fabry hastaları ile < 65 yaşındakiler arasındaki klirens farkı %20 olarak belirlenmiştir ve klinik açıdan anlamlı kabul edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Migalastatin farmakokinetiği, açık etiketli bir Faz 3b çalışmasında (AT1001-020) yetişkinlerle aynı dozaj rejimini (gün aşırı 123 mg migalastat kapsül) alan Fabry hastalığı olan 20 ergen gönüllüde (12 ila < 18 yaş ve ≥ 45 kg ağırlığında) karakterize edilmiştir.

Maruziyetin biyoeşdeğerliliğinin değerlendirilmesi, ≥ 45 kg ağırlığında olan ve gün aşırı 123 mg migalastat alan ergen gönüllülerde (12 ila < 18 yaş) aynı doz rejimini alan yetişkinlere kıyasla simüle edilmiştir. Adolesan gönüllülerde (12 ila < 18 yaş) modelden türetilen EAA_{tau} yetişkin maruziyetlerine benzerdir.

Cinsiyet:

Migalastatin erkeklerdeki ve kadınlardaki farmakokinetik özellikleri gerek sağlıklı gönüllülerde gerekse Fabry hastalarında anlamlı düzeyde farklılık sergilememiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekli ve tekrarlayan dozlu çalışmaları içeren klinik dışı çalışmalar, erkek sıçanlarda migalastat tedavisiyle ilişkili şekilde gözlenen geçici ve tamamen geri çevrilebilir nitelikteki infertilite dışında, insanlar açısından spesifik bir tehlikeye işaret etmemektedir. Migalastat tedavisiyle ilişkili infertilite, klinik açıdan anlam taşıyan maruziyetlerde bildirilmiştir. Dozun uygulanmadığı 4 haftanın sonunda kısırlığın tamamen ortadan kalktığı görülmüştür. Klinik öncesinde diğer iminoşekerlerle uygulanan tedaviyi takiben benzer bulgular gözlenmiştir. Tavşanlar üzerinde gerçekleştirilen embriyo-fetal toksisite çalışmasında embriyo-fetal ölüm, ortalama fetüs ağırlığında bir azalma, kemikleşme geriliği ve minör skeletal

anormalliklerde hafif artışın da aralarında olduğu bulgular yalnızca maternal toksisite ile ilişkili dozlarda gözlenmiştir.

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen 104 haftalık bir karsinogenisite çalışmasında, klinik açıdan etkili dozdaki maruziyetten (EAA) 19 kat daha yüksek bir doz seviyesinde erkeklerde pankreatik adacık hücre adenomlarının insidansında bir artış görülmüştür. Bu, serbest şekilde beslenen (*ad libitum*-fed) erkek sıçanlarda yaygın şekilde gözlenen spontan bir tümördür. Dişilerde benzer bulgular gözlenmediğinden, Tg.rasH2 fareler üzerinde yürütülen karsinogenisite çalışmalarında veya genotoksisite testlerinde herhangi bir bulgu ortaya çıkmadığından ve kemirgenler ya da maymunlarda herhangi bir pre-neoplastik bulgu tespit edilmediğinden, erkek sıçanlardaki bu gözlem tedaviyle ilişkili kabul edilmemektedir ve bu gözlemin insanlar açısından anlamı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Prejelatinize nişasta (mısır)
Magnezyum stearat

Kapsül içeriği

Jelatin (sığır kaynaklı)
Titanyum dioksit (E171)
Indigo carmine (E132)

Baskı mürekkebi

Şellak (böcek kaynaklı)
Siyah demir oksit
Potasyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajı içerisinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 kapsül içeren PVC / PCTFE / PVC/ Al blister ambalaj.

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

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanılmayan tıbbi ürün veya atık materyaller yerel gerekliliklere uygun şekilde bertaraf edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. VE TİC. A.Ş.
Mustafa Kemal Mah., 2119. Sok., No:3, D:2-3,
06520, Çankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2022/443

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 11.08.2022
Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

GG/AA/YYYY