

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİTERİN 100 mg çözünebilir tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir çözünebilir tablette;

Etkin madde:

Sapropterin dihidroklorür 100 mg (76,8 mg sapropterine eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çözünebilir tablet.

Beyaz, beyazımsı renkli yuvarlak tablet. Tabletin bir yüzünde "11" baskısı ve diğer yüzünde çentik bulunur.

Çentik çizgisi tabletleri kırarak iki eşit doza bölmek için değil, sadece daha hızlı çözündürmek amacıyla kırılmayı kolaylaştırmak içindir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonlar

DİTERİN fenilketonürisi (FKÜ) olan ve bu tedaviye yanıt verdiği gösterilmiş yetişkinlerde ve her yaştan pediyatrik hastalarda hiperfenilalaninemi (HFA) tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 4.2).

DİTERİN tetrahidrobiopterin (BH4) eksikliği olan ve bu tedaviye yanıt verdiği gösterilmiş yetişkinlerde ve her yaştan pediyatrik hastalarda hiperfenilalaninemi (HFA) tedavisinde endikedir (bkz.bölüm 4.2).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

DİTERİN tedavisi, FKÜ ve BH4 eksikliği tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalı ve izlenmelidir.

Kan fenilalanin düzeyinin yeterli kontrolü ve beslenme dengesinin sağlanması için DİTERİN tedavisi sırasında diyet ile alınan fenilalanin ve toplam protein alımının aktif denetimi gerekir.

FKÜ ya da BH4 eksikliği nedeniyle gelişen HFA kronik bir durum olduğundan, tedaviye yanıt gösterildikten sonra DİTERİN uzun süreli kullanılır. Bununla birlikte uzun süreli sapropterin kullanımına ilişkin veri sınırlıdır.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

DİTERİN 100 mg tablet olarak sunulmuştur. Vücut ağırlığına göre hesaplanan günlük doz 100'ün en yakın katına yuvarlanmalıdır. Örneğin, 401 - 450 mg arasında hesaplanan doz 400 mg olarak kabul edilip 4 tablet kullanılır. 451 - 499 mg arasında hesaplanan doz 500 mg olarak kabul edilir ve 5 tablet kullanılır.

Hastalar DİTERİN'in tokluk koşullarında kullanımı hakkında bilgilendirilmelidir.

FKÜ

Yetişkin ve pediyatrik FKÜ hastalarında DİTERİN başlama dozu günlük 10 mg/kg vücut ağırlığıdır. Doz, hekim tarafından belirlenen yeterli kan fenilalanin düzeyinin sağlanması ve korunması için 5-20 mg/kg/gün aralığında ayarlanır.

BH4 eksikliği

BH4 eksikliği olan yetişkin ve pediyatrik hastalarda DİTERİN başlangıç dozu 2-5 mg/kg vücut ağırlığı olup, günde bir kez kullanılır. Doz günde 20 mg/kg doza dek ayarlanabilir. Terapötik etkiyi optimal düzeye çıkarmak amacıyla toplam günlük dozun 2 ya da 3'e bölünerek alınması gerekli olabilir.

Yanıtın saptanması

Kan fenilalanin düzeyinin sürekli yüksek olması sonucu pediyatrik hastalarda geri dönüşümsüz nörolojik bozuklukların klinik göstergelerinin ve yetişkinlerde psikiyatrik bozukluklar ve bilişsel kusurların ortaya çıkmasının önlenmesi için DİTERİN tedavisine olabildiğince erken başlanması önemlidir.

Tedaviye yanıt DİTERİN tedavisi ardından kan fenilalanin düzeyindeki düşüş ile saptanır. Kan fenilalanin düzeyleri tedaviye başlamadan önce ve önerilen başlangıç dozu ile başlanan DİTERİN tedavisinin birinci haftasının sonunda kontrol edilmelidir. Kan fenilalanin düzeylerinde tatminkar bir düşüş saptanmazsa, DİTERİN dozu haftalık olarak en yüksek 20 mg/kg/gün olacak biçimde

artırılır ve kan fenilalanin düzeyleri bir aylık periyotta haftalık olarak devamlı izlenir. Bu periyotta diyet ile alınan fenilalanin miktarı sabit tutulmalıdır.

Tatminkar yanıt, kan fenilalanin düzeyinde $\geq$ % 30 azalma ya da hastanın hekimi tarafından belirlenen terapötik kan fenilalanin düzeyi hedefine ulaşılması olarak tanımlanır. Tanımlanan bir aylık test periyodunda bu yanıt düzeyine ulaşamamış hastaların tedaviye yanıt vermediği düşünülmeli ve bu hastalara DİTERİN tedavisi uygulanmamalıdır.

DİTERİN tedavisine yanıt verdiği saptanan hastalarda doz tedavi yanıtına göre 5 - 20 mg/kg/gün aralığında ayarlanır.

Her doz ayarlamasından 1 ya da 2 hafta sonra, tedavi eden hekimin yönlendirmesiyle kan fenilalanin ve tirozin düzeylerinin kontrol edilmesi ve daha sonra da sık aralıklarla izlenmesi önerilir. DİTERİN tedavisi gören hastalar fenilalanin kısıtlı diyetle devam etmelidir ve düzenli klinik değerlendirme yapılmalıdır (kan fenilalanin ve tirozin düzeylerinin, besin alımının ve psikomotor gelişiminin izlenmesi gibi).

Doz ayarlaması

DİTERİN tedavisi kan fenilalanin düzeylerini istenen terapötik düzeyin altına düşürebilir. Kan fenilalanin düzeyinin istenen terapötik aralıkta tutulabilmesi için, sapropterin dozunun ayarlanması ya da diyetteki fenilalanin alımının değiştirilmesi gerekebilir.

Her bir doz ayarlamasından 1-2 hafta sonra özellikle çocuklarda kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri test edilmeli ve tedavi eden hekimin yönlendirmesi ile daha sonra da sık izlenmelidir. DİTERİN tedavisi sırasında kan fenilalanin düzeyinde yeterli kontrol sağlanmadığı gözlemlendiğinde, DİTERİN dozunda ayarlama yapılmadan önce hastanın tedaviye ve diyetle uyumu gözden geçirilmelidir.

DİTERİN tedavisi yalnızca hekim kontrolünde sonlandırılmalıdır. Kan fenilalanin düzeyleri artabileceğinden daha sık izlem gerekebilir. Kan fenilalanin düzeyinin istenen terapötik düzeyde korunması için diyet değişikliği gerekebilir.

Uygulama şekli:

Tabletler her gün aynı saatte alınmalıdır.

Hastalara şişedeki nem çekici kapsülü yutmamaları söylenmelidir.

Alınması gereken sayıda tablet su içeren bir bardak veya bir kap içine içine konur ve çözülene kadar karıştırılır. Tabletlerin çözünmesi birkaç dakika sürebilir. Tabletler daha çabuk

çözünmeleri için ezilebilirler. Çözeltide küçük parçacıklar görülebilir ve bu ilacın etkinliğini değiştirmez. Çözelti 15-20 dakika içinde içilmelidir.

Yetişkinler

Alınması gereken sayıda tablet 120-240 ml su içeren bir bardak veya bir kap içine konur ve çözülene kadar karıştırılır.

Pediyatrik popülasyon

20 kg üstü vücut ağırlığındaki çocuklar:

Alınması gereken sayıda tablet 120 ml su içeren bir bardak veya bir kap içine konur ve çözünene kadar karıştırılır.

20 kg'a kadar vücut ağırlığındaki çocuklar:

20 kg'a kadar vücut ağırlığındaki çocuklarda dozlama için gerekli olan malzemeler (örn. 20, 40, 60, 80 ml ölçekli ilaç kabı; 1 ml'lik ölçekli 10 ve 20 ml'lik oral doz şırıngası) DİTERİN ambalajında yer almamaktadır. Bu malzemeler, hastaların tedavisinden sorumlu kişilere sağlanmak üzere doğuştan olan metabolizma hastalıkları için uzmanlaşmış pediyatrik merkezlere tedarik edilmektedir.

Tablo 1-4'te tanımlandığı üzere, uygulanacak çözeltilinin hacmi reçetelenmiş olan günlük doza göre hesaplanır, böylece doza bağımlı olarak (mg/kg/gün), uygun sayıdaki tablet, uygun hacimdeki su ile çözündürülmelidir. 2, 5, 10 ve 20 mg/kg/gün dozu için reçetelenmiş olan sayıda tablet, Tablo 1-4'te tanımlandığı miktarda su ile bir ilaç kabına (20, 40, 60 ve 80 ml'de uygun ölçekleri gösteren) yerleştirilmelidir ve çözünene kadar karıştırılmalıdır.

Eğer reçetelenmiş günlük doza uygun olarak çözeltilinin bir kısmının uygulanması gerekirse, ilaç kabından uygulanacak hacimde çözeltiliyi çekmek ve ilacı uygulamak için bir bardak veya kaba aktarırken bir oral doz şırıngası kullanılmalıdır. Bardaktan veya kaptan içemeyecek küçük bebekler için, reçetelenmiş günlük doza karşılık gelen çözelti oral doz şırıngası ile ağıza uygulanabilir. <10 ml hacimlerin uygulaması için 10 ml oral doz şırıngası ve >10 ml hacimlerin uygulaması için 20 ml oral doz şırıngası kullanılmalıdır.

Tablo 1'de, 20 kg'a kadar olan çocuklardaki günlük 2 mg/kg'daki dozaj bilgisi, Tablo 2'de günlük 5 mg/kg'daki dozaj bilgisi, Tablo 3'te günlük 10 mg/kg'daki dozaj bilgisi ve Tablo 4'te günlük 20 mg/kg'daki dozaj bilgisi verilmektedir.

Tablo 1: 20 kg ağırlığa kadar olan çocuklarda günlük 2 mg/kg Dozaj Tablosu

Ağırlık (kg)	Toplam doz (mg/gün)	Çözündürülecek tablet sayısı	Çözünme hacmi (ml)	Uygulanacak çözelti hacmi (ml) (yuvarlanmış)
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

Tablo 2: 20 kg ağırlığa kadar olan çocuklarda günlük 5 mg/kg Dozaj Tablosu

Ağırlık (kg)	Toplam doz (mg/gün)	Çözündürülecek tablet sayısı	Çözünme hacmi (ml)	Uygulanacak çözelti hacmi (ml) (yuvarlanmış)
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

Tablo 3: 20 kg ağırlığa kadar olan çocuklarda günlük 10 mg/kg Dozaj Tablosu

Ağırlık (kg)	Toplam doz (mg/gün)	Çözündürülecek tablet sayısı	Çözünme hacmi (ml)	Uygulanacak çözelti hacmi (ml) (yuvarlanmış)
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

Tablo 4: 20 kg ağırlığa kadar olan çocuklarda günlük 20 mg/kg Dozaj Tablosu

Ağırlık (kg)	Toplam doz (mg/gün)	Çözündürülecek tablet sayısı	Çözünme hacmi (ml)	Uygulanacak çözelti hacmi (ml) (yuvarlanmış)
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

Uygulama sonrası: Arta kalan çözeltiyi, 20 dakikanın sonrasındakullanılmaması gerektiği için atınız.

Temizleme için, pistonu oral doz şırıngasının haznesinden ayırınız. Oral doz şırıngasının her iki bölümünü ve ilaç kabını ılık su ile yıkayın ve havada kurutun. Oral doz şırıngası kuruyunca, pistonu haznenin içine geri yerleştirin. Oral doz şırıngasını ve ilaç kabını sonraki kullanım için muhafaza edin.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkinlerde ve çocuklarda pozoloji aynıdır.

Yaşlı hastalar:

Sapropterinin güvenliliği ve etkililiği 65 yaş üzerindeki hastalarda değerlendirilmemiştir. Yaşlı hastalarda DİTERİN kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda sapropterinin güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda DİTERİN kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da bölüm 6.1’de listelenmiş herhangi bir yardımcı maddeye karşı hipersensitivite.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diyete bağlı alım

DİTERİN tedavisi gören hastalar fenilalanin kısıtlı diyetle devam etmelidir ve düzenli klinik değerlendirme yapılmalıdır (kan fenilalanin ve tirozin düzeylerinin, besin alımının ve psikomotor gelişiminin izlenmesi gibi).

Düşük kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri

Fenilalanin-tirozin-dihidroksi-L-fenilalanin (DOPA) metabolik yolağında sürekli ve tekrarlayıcı disfonksiyon vücut proteinlerinde ve nörotransmitter sentezinde eksikliğe yol açabilir. Bebeklikte uzun süreli düşük kan fenilalanin ve tirozin düzeyleri nörolojik gelişimde bozulma ile ilişkili bulunmuştur. Kan fenilalanin ve tirozin düzeylerinin yeterli kontrolü ve beslenme dengesinin sağlanması için DİTERİN tedavisi sırasında diyet fenilalanin ve toplam protein alımının aktif denetimi gerekir.

Sağlık problemleri

Kan fenilalanin düzeyleri artabileceğinden diğer hastalıkların tedavisi sırasında hekim gözetiminde olunması önerilir.

Konvülsiyon bozuklukları

Levodopa ile tedavi alan hastalara DİTERİN reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

BH4 eksikliği olan hastalarda levodopa ve sapropterinin birlikte kullanımları sırasında konvülsiyon, konvülsiyonun şiddetlenmesi, ekzitabilite ve iritabilite artışı görülmüştür.

Tedavinin sonlandırılması

Tedavinin sonlandırılması üzerine, tedaviye başlangıç seviyesinin üzerinde kan fenilalanin seviyesinde artış ile tanımlanan yoksunluk oluşabilir.

Sapropterinin uzun süreli kullanımı ile ilgili sınırlı veri mevcuttur.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Dihidrofolat redüktaz inhibitörleri (örn. metotreksat, trimetoprim) ile eşzamanlı kullanım çalışılmamış olmakla birlikte, bu gibi ilaçlar BH4 metabolizmasını bozabilir. DİTERİN kullanılırken bu ilaçlar alındığında dikkatli olunmalıdır.

BH4 nitrik oksit sentetaz için bir kofaktördür. DİTERİN ile eşzamanlı olarak topikal olarak uygulananlar da dahil olmak üzere vazodilatasyona yol açan ilaç kullanılırken dikkatli olunmalıdır; nitrik oksit (NO) metabolizmasını etkileyen ya da klasik NO verici ilaçlar (örn. gliseril trinitrat (GTN), izosorbid dinitrat (ISDN), sodyum nitroprusid (SNP), molsidomin), fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri ve minoksidil.

DİTERİN eşzamanlı olarak levodopa kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

BH4 eksikliği olan hastalarda levodopa ve sapropterinin birlikte kullanımları sırasında konvülziyon, konvülziyonun şiddetlenmesi, eksitabilite ve iritabilite artışı görülmüştür.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

DİTERİN, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Sapropterinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Makul sayıdaki gebede ve FKÜ'den etkilenmiş kadınlardaki canlı doğumda (300 - 1,000 arasında) yapılan Maternal Fenilketonüri Kolabrasyon Çalışmasından elde edilen, hastalığa bağlı maternal ve/veya embriyofetal risk ile ilgili mevcut veri; 600 µmol/1 üzerinde kontrol altında olmayan fenilalanin seviyelerinin nörolojik, kardiyak, fasiyel dismorfizm ve gelişme anomalilerinin çok yüksek insidansı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir.

Maternal kan fenilalanin düzeyleri gebelik öncesi ve sırasında çok dikkatli biçimde kontrol altında tutulmalıdır. Maternal fenilalanin düzeyleri gebelik öncesi ve sırasında dikkatli biçimde kontrol altında tutulmazsa anne ve fütüste hasara yol açabilirfetüs için zararlıdır. Bu hasta grubunda gebelik öncesi ve gebelik sürecince hekim tarafından denetlenen diyet fenilalanin alımının kısıtlanması ilk tedavi seçeneğidir.

DİTERİN kullanımı yalnızca sıkı diyet denetimi ile kan fenilalanin düzeyinin yeterince düşürülemediği olgularda düşünülmelidir. Gebe kadınlarda kullanımında dikkatli olunması gerekir.

Laktasyon dönemi

Sapropterin ve metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirme sırasında DİTERİN kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Preklinik çalışmalarda, sapropterinin erkek ve kadın fertilitesi üzerinde etkisi gözlenmemiştirgörülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sapropterinin araç ve makine kullanımı üzerinde hiç etkisi bulunmamaktadır ya da önemsiz etkisi bulunmaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Sapropterinin pivotal klinik çalışmalarında sapropterin dihidroklorür (5-20 mg/kg/gün) ile tedavi edilmiş 4 yaş ve üzeri 579 hastanın yaklaşık %35’inde advers olay gözlenmiştir. En sık bildirilen advers olaylar baş ağrısı ve rinore olmuştur.

Başka bir klinik çalışmada, sapropterin dihidroklorür (10 veya 20 mg/kg/gün) tedavisi alan 4 yaş altı 27 çocuğun yaklaşık %30’unda advers olay gözlenmiştir. En sık bildirilen advers olaylar “amino asit seviyesinin azalması” (hipofenilalaninemi), kusma ve rinittir.

Advers olayların listesi

Sapropterinin öncü klinik çalışmalarında aşağıdaki istenmeyen etkiler gözlenmiştirsaptanmıştır.

İstenmeyen etkiler görülme 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 ($< 1/10.000$), sıklığı bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Hipersensitivite reaksiyonları (ciddi alerjik reaksiyonlar ı da içeren) ve döküntü

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Hipofenilalaninemi

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar:

Çok yaygın: Rinore

Yaygın: Faringeal ağrı, nazal konjesyon, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Diyare, kusma, karın ağrısı

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda advers olayların sıklık, tür ve ciddiyeti temelde yetişkinlerdekiyle benzerdir.

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 (TUFAM)'ne bildirilmesi 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

Sapropterinin önerilen en yüksek dozunun (20 mg/kg/gün) üzerinde kullanımında baş ağrısı ve sersemlik bildirilmiştir. Doz aşımı tedavisi semptomlara yönelik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim kanalı ve metabolizma ürünleri - Çeşitli sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri

ATC kodu: A16AX07

Etki mekanizması

Hiperfenilalaninemi (HFA) tanısı kan fenilalanin düzeyinin anormal yükselmesi ile konulur. Genellikle fenilalanin hidroksilaz enzimi (Fenilketonüri, FKÜ durumunda) ya da 6R-tetrahidrobiopterin (6R-BH4) biyosentezi ya da rejenerasyonunda rol oynayan enzimlerinde (BH4 eksikliği durumunda) otozomal resesif mutasyonları nedeniyle ortaya çıkar. BH4 eksikliği, BH4 biyosentezi ya da yenilenmesi sırasında rol oynayan beş enzimden birini kodlayan genlerde mutasyon ya da kopma sonucu ortaya çıkan bir grup hastalıktır. Her iki durumda da fenilalanin etkin biçimde tirozin amino asidine dönüşemeyerek kandaki düzeyi artar.

Sapropterin, fenilalanin, tirozin ve triptofan hidroksilazların bir kofaktörü olan doğal 6R-BH4 sentetik bir formülasyonudur.

BH4 tedavisine yanıt veren FKÜ hastalarında DİTERİN tedavisinin gerekçesi, fenilalanin hidroksilaz aktivitesini artırmaktır; böylece kan fenilalanin düzeyinin azaltılması ya da korunması, fenilalanin birikiminin önlenmesi ya da azaltılması ve diyet ile fenilalanin alımına karşı toleransın artışına yetecek kadar fenilalanin oksidatif metabolizması artırılacak ya da yerine konacaktır. BH4 eksikliği olan hastalarda DİTERİN tedavisinin gerekçesi, BH4 eksikliğinin giderilmesi ve fenilalanin hidroksilaz aktivitesinin yerine konmasıdır.

Klinik etkililik

Sapropterin Faz III klinik geliştirme programı FKÜ hastalarında yürütülmüş 2, randomize, plasebo kontrollü çalışma içermektedir. Bu çalışmaların sonuçları, kan fenilalanin düzeyini düşürmede ve diyet fenilalanin toleransını artırmada sapropterin hidroklorür etkililiğini göstermektedir.

Taramada kan fenilalanin düzeyinin yüksek bulunduğu kontrolsüz fenilketonüri 88 hastada 10 mg/kg/gün dozda sapropterin tedavisi plaseboya göre kan fenilalanin düzeyini anlamlı olarak düşürmüştür. Başlangıçta sapropterin hidroklorür ve plasebo gruplarında kan fenilalanin düzeyleri benzerdir ve ortalama $\pm$ SS değerleri sapropterin hidroklorür grubunda 843 ± 300 $\mu\text{mol/l}$ ve 888 ± 323 $\mu\text{mol/l}$ 'dir. 6 haftalık tedavi sonrasında başlangıca göre kan fenilalanin düzeylerindeki ortalama $\pm$ SS düşüş sapropterin hidroklorür grubunda (n=41) 236 ± 257 ($\mu\text{mol/l}$), plasebo grubunda (n=47) 2.9 ± 240 $\mu\text{mol/l}$ olmuştur ($p<0.001$). Başlangıç kan fenilalanin düzeyi ≥ 600 $\mu\text{mol/l}$ olan hastalardan sapropterin kullananların % 41.9 (13/31) ve plasebo kullananların

%13.2'sinde (5/38) fenilalanin düzeyi 6 haftalık çalışma sonunda 600 µmol/l düzeyinin altına düşmüştür (p=0.012).

10 haftalık plasebo kontrollü diğer bir çalışmada, kan fenilalanin düzeyi stabil fenilalanin kısıtlı diyet ile kontrollü 45 fenilketonüri hastası (fenilalanin ≤ 480 µmol/l) 3:1 oranında sapropretin 20 mg/kg/gün (n=33) ya da plasebo (n=12) tedavisine randomize edilmiştir.

3 hafta sonra sapropretin hidroklorür 20 mg/kg/gün tedavisi ile fenilalanin düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır; bu grupta başlangıca göre ortalama ± SS fenilalanin düzeyi düşüşü 149 ± 134 µmol/l (p<0.001) olmuştur. 3 hafta sonra sapropterin hidroklorür ve plasebo grubundaki hastalar fenilalanin kısıtlı diyetle devam etmişler ve diyet ile fenilalanin alımı kan fenilalanin düzeyi <360 µmol/l olacak biçimde standart fenilalanin destekleri artırılmış ya da azaltılmıştır. Diyetteki fenilalanine tolerans açısından sapropterin tedavi grubunda plaseboya göre anlamlı fark görülmüştür. Diyetteki fenilalanin toleransında artış ortalama ± SS farkı sapropterin 20 mg/kg/gün grubunda 17.5 ± 13.3 mg/kg/gün ve plasebo grubunda 3.3 ± 5.3 mg/kg/gün olmuştur (p=0.006). Sapropterin tedavi grubunda tedavi sırasında toplam fenilalanin toleransı ortalama ± SS 38.4 ± 21.6 mg/kg/gün olurken bu grupta başlangıçtaki tolerans 15.7 ± 7.2 mg/kg/gün olarak saptanmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Sapropterinin güvenlik, etkililik ve popülasyon farmakokinetiği, FKÜ tanısı konmuş 4 yaş altı çocuklarda çok merkezli, açık-etiketli, randomize, kontrollü çalışmada çalışılmıştır.

26 haftalık çalışma periyodunda, 10 mg/kg/gün sapropterin ile birlikte fenilalanin kısıtlı diyet (n=27) veya sadece fenilalanin kısıtlı diyet (n=29) alan 4 yaş altındaki 56 pediyatrik FKÜ hastası, 1:1 randomize edilmiştir.

26 haftalık çalışma periyodunda, tüm hastaların gözlem altındaki diyetle bağlı alım aracılığıyla kan fenilalanin düzeylerini 120-360 µmol/l (≥120 ile <360 µmol/l arası olarak tanımlanmış) aralığında tutmaları amaçlanmıştır. Eğer yaklaşık 4 hafta sonrasında, bir hastanın fenilalanin toleransı başlangıca göre >%20 artmamış olursa, sapropterin dozu tek bir basamakla 20 mg/kg/gün'e arttırılmıştır.

Bu çalışmanın sonucu, fenilalanin kısıtlı diyet ile birlikte sapropterinin 10 veya 20 mg/kg/gün günlük dozunda kullanımının, yalnızca diyetle bağlı fenilalanin kısıtı ile kıyaslandığında kan fenilalanin düzeyini hedeflenen aralıkta tutarken (≥120 ile <360 µmol/l arası) diyetle bağlı fenilalanin toleransında istatistiksel olarak belirgin ilerleme sağladığı gösterilmiştir. Sapropterin + Fenilalanin kısıtlı grubun ayarlanmış ortalama fenilalanin toleransı 80.6 mg/kg/gün'dü ve yalnızca diyetle bağlı fenilalanin tedavi grubunun ortalama fenilalanin toleransından (50.1 mg/kg/gün) istatistiksel olarak belirgin ölçüde yüksekti.

BH4 eksikliği olan 4 yaş altındaki hastalarda aynı etkin maddenin (sapropterin) başka bir formülasyonunun ya da ruhsatlandırılmamış BH4 preparatının kullanıldığı sınırlı sayıda çalışma yürütülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Sapropterin çözünmüş tabletin ağızdan alınması ardından emilir ve en yüksek plazma konsantrasyonuna (Cmaks) açlık durumunda 3-4 saatte ulaşılır. Sapropterinin emilim hızı ve miktarı gıdalardan etkilenir. Sapropterinin emilimi yağlı ve kalorili yemek sonrasında açlık durumuna göre daha yüksektir; alındıktan 4-5 saat sonra elde edilen ortalama en yüksek kan konsantrasyonu % 40-85 daha yüksektir.

İnsanlarda ağızdan alınması ardından mutlak biyoyararlanımı ya da biyoyararlanımı bilinmemektedir.

Dağılım:

Klinik dışı çalışmalarda, total ve azalmış biopterin konsantrasyonu ile değerlendirildiğinde sapropterin esas olarak böbrekler, adrenal bezler ve karaciğere dağılmıştır. Sıçanlarda intravenöz olarak verilmiş radyolojik olarak işaretlenmiş sapropterinin fetüse geçtiği saptanmıştır. Sıçanlarda intravenöz uygulanan biopterinin süte geçtiği gösterilmiştir. Sıçanlarda oral 10 mg mg/kg dozda uygulanan sapropterin dihidroklorür ile fetüs ya da sütte total biopterin konsantrasyonunda artış gözlenmemiştir.

Biyotransformasyon:

Sapropterin esas olarak karaciğerde dihidrobiopterin ve biopterine metabolize olur. Sapropterin doğal olarak bulunan 6R-tetrahidrobiopterinin sentetik türevidir olduğundan 6R-BH4 yenilenen döngüsünü de içermek üzere aynı metabolizmaya sahip olması beklenebilir.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulama ardından sıçanlarda sapropterin esas olarak idrardan atılır. Oral uygulama sonrasında esas olarak feçesten atılırken, az bir kısmı idrarla atılır.

Popülasyon farmakokinetiği

Doğumdan 49 yaşına kadar olan hastaları içeren sapropterinin popülasyon farmakokinetiği, vücut ağırlığının, klirens ve dağılım hacmini büyük ölçüde etkileyen tek değişken olduğunu göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Geleneksel güvenlik farmakoloji çalışmaları (MSS, solunum, KVS, genitoüriner) ve üreme toksisitesi çalışmaları temelinde klinik öncesi veriler insanlar için özel bir risk ortaya çıkarmamıştır.

Kronik oral sapropterin dihidroklorür uygulamasında, insanlarda önerilen en yüksek dozda veya biraz üzerindeki dozda sıçanlarda renal mikroskobik morfoloji değişikliklerinin (toplayıcı tüplerde bazofili) insidansında artış gözlenmiştir.

Sapropterin dihidroklorür bakteri hücrelerinde hafif düzeyde mutajeniktir ve Çin hamster akciğer ve over hücrelerinde kromozom kırılmalarında artış saptanmıştır. Bununla birlikte, sapropterinin *in vitro* insan lenfosit ve *in vivo* mikronükleus fare testinde genotoksik olduğu gösterilmemiştir.

Farelerde oral 250 mg/kg/gün dozda (insanda terapötik doz aralığının 12.5 – 50 katı) yürütülen oral karsinogenesis çalışmasında tümörojenik aktivite gözlenmemiştir.

Güvenlilik ve tekrarlayan doz toksisite çalışmalarında emezis gözlenmiştir. Emezin sapropterin içeren çözeltinin pH değeri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

İnsanlarda beden yüzey alanına bağlı olarak önerilen en yüksek dozun 3-10 katında sıçan ve tavşanlarda teratojenik aktivite kanıtı saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Askorbik asit (E300)

Sodyum stearil fumarat

Kopovidon

Mannitol (E421)

Krospovidon

Riboflavin (E101)

Kolloidal susuz silika

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için şişe kapağını sıkıca kapatınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk emniyetli kapakla kapatılmış, yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe. Şişeler alüminyum ile yalıtılmıştır. Her bir şişe silika jel desikant içerir.

Her şişede 30 tablet bulunur.

Her kutuda bir şişe bulunur.

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

İmha:

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanma

Hastalara şişedeki nem çekici kapsülü yutmamaları söylenmelidir.

Kullanım talimatı için “4.2 Pozoloji ve uygulama şekli” bölümüne bakınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

TRPHARM İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş
Büyükdere Cad. Kanyon Ofis Bloğu. No:185 K:14
34394 Levent/Şişli/İSTANBUL
Tel.: 0 212 386 31 52
Faks: 0 212 355 13 80

8. RUHSAT NUMARASI

2017/498

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13/07/2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ