KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SAPTERA 100 mg çözünebilir tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir çözünebilir tablette;

Etkin madde:
Sapropterin dihidroklorür..... 100 mg (77 mg sapropterine eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):
Sodyum Stearil Fumarat……9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çözünebilir tablet

Kirli beyaz, açık sarı renkli yuvarlak, bombeli tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

SAPTERA 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

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

Kan fenilalanin düzeyinin yeterli kontrolü ve beslenme dengesinin sağlanması için SAPTERA 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 SAPTERA uzun süreli kullanılır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
SAPTERA 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.

FKÜ
Yetişkin ve pediyatrik FKÜ hastalarında SAPTERA başlama dozu 10 mg/kg vücut ağırlığı olup, günde bir kez kullanılır. Doz, hekim tarafından belirlenen yeterli kan fenilalanin düzeyinin sağlanması ve korunması için 5-20 mg/kg/gün aralığında ayarlanır.

BH4 eksikliği
BH4 eksikliği bulunan yetişkin ve pediyatrik hastalardaki SAPTERA başlangıç dozu, toplam günlük doz, 2 ile 5 mg/kg vücut ağırlığı arasındadır. Doz günde toplam 20 mg/kg'a kadar ayarlanabilir.

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 SAPTERA tedavisine olabildiğince erken başlanması önemlidir.

Tedaviye yanıt SAPTERA tedavisi ardından kan fenilalanin düzeyindeki düşüş ile saptanır. Kan fenilalanin düzeyleri tedaviye başlamadan önce ve önerilen başlangıç dozu ile başlanan SAPTERA tedavisinin birinci haftasının sonunda kontrol edilmelidir. Kan fenialanin düzeylerinde tatminkâr bir düşüş saptanmazsa, SAPTERA 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.

Tatminkâr yanıt, kan fenilalanin düzeyinde ≥%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 SAPTERA tedavisi uygulanmamalıdır.

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

Doz ayarlaması
SAPTERA 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.

SAPTERA tedavisi sırasında kan fenilalanin düzeyinde yeterli kontrol sağlanmadığı

gözlendiğinde, SAPTERA dozunda ayarlama yapılmadan önce hastanın tedaviye ve diyete uyumu gözden geçirilmelidir.

SAPTERA 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:
Emilimini artırmak için SAPTERA tabletler yemekle birlikte alınmalıdır.

FKÜ hastaları için, SAPTERA günde bir kez ve tercihen sabah olmak üzere her gün aynı zamanda alınmalıdır.

BH4 eksikliği olan hastalar için toplam günlük doz 2 ya da 3'e bölünerek gün içerisinde dağıtılarak alınır.

Hastalara şişedeki nem çekici paketi yutmamaları söylenmelidir.

Alınması gereken sayıda tablet su içeren bir bardak veya bir kap 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 mL ve 20 mL'lik oral doz şırıngası), SAPTERA 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 çözeltinin 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 çözeltinin bir kısmının uygulanması gerekirse, ilaç kabından uygulanacak hacimde çözeltiyi 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)*
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

* Toplam günlük doz için hacmi yansıtır.
Tablet çözeltisi olarak hazırlanmış olan ve 20 dk içinde kullanılmayan çözeltiyi atın.

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)*
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

Ağırlık (kg)	Toplam doz (mg/gün)	Çözündürülecek tablet sayısı	Çözünme hacmi (mL)	Uygulanacak çözelti, hacmi (mL)*
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

* Toplam günlük doz için hacmi yansıtır.
Tablet çözeltisi olarak hazırlanmış olan ve 20 dk içinde kullanılmayan çözeltiyi atın.

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)*
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

* Toplam günlük doz için hacmi yansıtır.
Tablet çözeltisi olarak hazırlanmış olan ve 20 dk içinde kullanılmayan çözeltiyi atın.

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)*
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

Ağırlık (kg)	Toplam doz (mg/gün)	Çözündürülecek tablet sayısı	Çözünme hacmi (mL)	Uygulanacak çözelti, hacmi (mL)*
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

* Toplam günlük doz için hacmi yansıtır
Tablet çözeltisi olarak hazırlanmış olan ve 20 dk içinde kullanılmayan çözeltiyi atın.

Uygulama sonrası: Arta kalan çözeltiyi, 20 dakikanın sonrasında kullanılmaması 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.

Geriyatrik popülasyon:
Sapropterinin güvenliliği ve etkililiği 65 yaş üzerindeki hastalarda değerlendirilmemiştir. Yaşlı hastalarda SAPTERA kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda sapropterinin güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda SAPTERA 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
SAPTERA tedavisi gören hastalar fenilalanin kısıtlı diyete 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 nörotransmiter 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 SAPTERA 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.

Konvülziyon bozuklukları
Levodopa ile tedavi alan hastalara SAPTERA reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. BH4 eksikliği olan hastalarda levodopa ve sapropterinin birlikte kullanımları sırasında konvülziyon, konvülziyonun şiddetlenmesi, eksitabilite ve irritabilite artışı görülmüştür.

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

Gastrit ve özofajit
Gastrit ve özofajit, ciddi advers reaksiyonlar olarak rapor edilmiştir. Hastaları bu tür belirti ve semptomlar açısından izleyin.

Sodyum
Bu ilaç her bir tablet başına 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

BH4 nitrik oksit sentetaz için bir kofaktördür. SAPTERA 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.

SAPTERA eşzamanlı olarak levodopa kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Doğum kontrolüyle ilgili hiçbir veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi:
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).

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 mikromol/L üzerinde kontrol altında olmayan fenilalinin 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 fetüs için zararlıdır. Bu hasta grubunda gebelik öncesi ve gebelik sürecince hekim tarafından denetlenen diyet fenilalanin alımının kısıtlanması ilk tedavi seçeneğidir.

SAPTERA 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 SAPTERA kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:
Preklinik çalışmalarda, sapropterinin erkek ve kadın fertilitesi üzerinde etkisi görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SAPTERA'nın araç ve makine kullanımı üzerinde hiç etkisi bulunmamaktadır ya da önemsiz etkisi bulunmaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
Sapropterinin 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
Sapropterin öncü klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki istenmeyen

etkiler saptanmıştır.

İstenmeyen etkiler görülme sıklığına göre listelenmiştir.
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın: Farenjit

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Hipersensitivite reaksiyonları (ciddi alerjik reaksiyonları da içeren) ve döküntü

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Yaygın: Hipofenilalaninemi

Sinir sistemi hastalıkları:
Çok yaygın: Baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:
Çok yaygın: Rinore
Yaygın: Faringolaringeal ağrı, nazal konjesyon, öksürük, orofaringeal ağrı
Yaygın olmayan: Özofajeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Diyare, kusma, karın ağrısı, hazımsızlık, bulantı
Bilinmiyor: Gastrit, özofajit

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 (TÜFAM)'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. 100 mg/kg'lık (maksimum önerilen dozun 5 katı) tek bir supra-terapötik dozu olan bir çalışmada QT aralığı kısalması (-8,32 ms) gözlenmiştir; önceden var olan kısalmış QT aralığına sahip hastaları (örneğin, ailevi kısa QT sendromlu hastalar) tedavi ederken bu durum dikkate alınmalıdır.

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 asitine 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 SAPTERA tedavisinin gerekçesi, fenilalanin hidroksilaz aktivitesini artırmaktır; böylece kan fenialanin 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 SAPTERA 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 etkililiğini göstermektedir.

Taramada kan fenilalanin düzeyinin yüksek bulunduğu kontrolsüz fenilketonürili 88 hastada 10 mg/kg/gün dozda sapropterin tedavisi plaseboya göre kan fenilalanin düzeyini anlamlı olarak düşürmüştür. Başlangıçta sapropterin ve plasebo gruplarında kan fenilalanin düzeyleri benzerdir ve ortalama ± SS değerleri sapropterin grubunda 843 ± 300 mikromol/L ve 888 ± 323 mikromol/L'dir. 6 haftalık tedavi sonrasında başlangıca göre kan fenilalanin düzeylerindeki ortalama ± SS düşüş sapropterin grubunda (n=41) 236 ± 257 mikromol/L, plasebo grubunda (n=47) 2,9 ± 240 mikromol/L olmuştur ($p<0,001$). Başlangıç kan fenilalanin düzeyi ≥600 mikromol/L olan hastalardan sapropterin kullananların %41,9 (13/31) ve plasebo kullananların %13,2'sinde (5/38) fenilalanin düzeyi 6 haftalık çalışma sonunda 600 mikromol/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 mikromol/L) 3:1 oranında sapropterin 20 mg/kg/gün (n=33) ya da plasebo (n=12) tedavisine randomize edilmiştir.
3 hafta sonra sapropterin 20 mg/kg/gün tedavisi ile fenilalanin düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır; bu grupta başlangıca göre ortalama ± SS fenilalanin düzeyi düşüşü 149±134 mikromol/L ($p<0,001$) olmuştur. 3 hafta sonra sapropterin ve plasebo grubundaki hastalar

fenilalanin kısıtlı diyete devam etmişler ve diyet ile fenilalanin alımı kan fenilalanin düzeyi <360 mikromol/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 7 yaş altındaki pediyatrik hastalarda güvenliliği, etkililiği ve popülasyon farmakokinetiği iki açık-uçlu çalışmada incelenmiştir.

Çalışmalardan ilki FKÜ tanısı konmuş 4 yaş altındaki çocuklarda çok merkezli, açık uçlu, randomize ve kontrollü bir çalışmadır.
26 haftalık çalışma periyodunda, 10 mg/kg/gün sapropterin ile birlikte fenilalanin kısıtlı diyet (n=27) veya sadece fenialanin kısıtlı diyet (n=29) alan 4 yaş altındaki 56 pediyatrik FKÜ hastası, 1:1 randomize edilmiştir.

26 haftalık çalışma periyodunda, tüm hastaların gözlem altındaki diyete bağlı alım aracılığıyla kan fenilalanin düzeylerini 120-360 mikromol/L (≥120 ile <360 mikromol/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 diyete bağlı fenilalanin kısıtı ile kıyaslandığında kan fenilalanin düzeyini hedeflenen aralıkta tutarken (≥120 ile <360 mikromol/L arası) diyete bağlı fenilalanin toleransında istatistiksel olarak belirgin ilerleme sağladığı gösterilmiştir. Fenilalanin kısıtlı diyet ile birlikte sapropterin grubunun ayarlanmış ortalama fenilalanin toleransı 80,6 mg/kg/gün'dü ve yalnızca diyete bağlı fenilalanin tedavi grubunun ortalama fenilalanin toleransından (50,1 mg/kg/gün) istatistiksel olarak belirgin ölçüde yüksekti. Klinik araştırma uzatma süresi esnasında, hastalar, bir fenilalanin kısıtlı diyetle birlikte sapropterin tedavisi sırasında diyete bağlı fenilalanin toleransını korumuşlardır ve bu, hastalara 3,5 yılı aşkın bir süre boyunca fayda sağlamıştır.

İkinci çalışma ise, çalışma başlangıcında 7 yaşın altında olan FKÜ'lü çocuk hastalarda fenilalanin kısıtlı diyet ile birlikte 20 mg/kg/gün sapropterinin nörokognitif fonksiyonunun korunması üzerindeki güvenliliği ve etkisini değerlendirmek için hazırlanmış çok merkezli, kontrolsüz ve açık uçlu bir çalışmadır. Çalışmanın 1. bölümünde (4 hafta) hastaların sapropterine verdiği yanıt değerlendirilmiştir; çalışmanın 2. bölümünde ise (en fazla 7 yıl takip) yaşa uygun ölçülerle nörokognitif fonksiyonu değerlendirilmiştir ve sapropterine yanıt veren hastalarda bunun uzun dönem güvenliliği izlenmiştir. Önceden nörokognitif bozukluğu (IQ <80) olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Bölüm 1'e 95 hasta, Bölüm 2'ye ise 65 hasta dahil olmuştur; bunların 49'u (%75), 7 yaşında Tam Ölçekli IQ (FSIQ) verileri sağlayan 27 (%42) hasta ile çalışmayı tamamlamışlardır.

Diyet Kontrol Ortalama İndeksleri, tüm yaş grupları için tüm zaman noktalarında 133 mikromol/L ve 375 mikromol/L kan fenilalanin arasında sağlanmıştır. Başlangıçta, ortalama Bayley-III skoru (102, SD = 9,1, n = 26), WPPSI-III skoru (98,8-100,4, SD = 14,0-15,4,

n = 59) ve WISC-IV skoru (113, SD = 9,8, n = 4) normatif popülasyon için ortalama aralık içerisindeydiler.

En az iki FSIQ değerlendirmesi bulunan 62 hasta arasında, ortalama 2 yıllık bir süre boyunca ortalama değişimin %95 alt sınır güven aralığı, klinik olarak beklenen ± 5 puan varyasyonu dahilinde -1,6 puandır. Çalışma başlangıcında 7 yaşından küçük olan çocuklarda ortalama 6,5 yıl boyunca sapropterinin uzun süreli kullanımında ekstra bir advers olay tespit edilmemiştir.

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

Genel özellikler:

Emilim:
Sapropterin çözünmüş tabletin ağızdan alınması ardından emilir ve en yüksek plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) 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/kg dozda uygulanan sapropterin dihidroklorür ile fetüs ya da sütte total biopterin konsantrasyonunda artış gözlenmemiştir.

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

Eliminasyon:
İntravenöz uygulama ardından sıçanlarda sapropterin dihidroklorür 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.

İlaç Etkileşimleri:
İn vitro çalışmalar
İn vitro sapropterin, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A4/5'i inhibe etmemiş ve CYP1A2, 2B6 veya 3A4/5'i indüklememiştir.

İn vitro çalışmaya dayanarak, sapropterinin p-glikoproteini (P-gp) ve gutta meme kanserine dirençli proteini (BCRP) terapötik dozlarda inhibe etme potansiyeli vardır. BCRP'yi inhibe etmek için sapropterinin P-gp'den daha yüksek bir bağırsak konsantrasyonuna ihtiyaç duyulur, çünkü BCRP (IC_{50} = 267 mikromol) için bağırsaktaki inhibe edici potansiyel P-gp'den (IC_{50} = 158 mikromol) düşüktür.

İn vivo çalışmalar
Sağlıklı gönüllülerde, tek bir sapropterin dozunun 20 mg/kg'lık maksimum terapötik dozda uygulanması, birlikte uygulanan tek bir digoksin dozunun (P-gp substratı) farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi bulunmamaktadır. *İn vitro* ve *in vivo* sonuçlara dayanarak, sapropterinin birlikte uygulanması, BCRP'nin substratları olan ilaçlara sistemik maruziyeti artırması pek mümkün görünmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik 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) sıklıklarında 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 karsinojenisite çalışmasında tümörojenik aktivite gözlenmemiştir.

Güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında emezis gözlenmiştir. Emezisin 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

Mannitol Parteck M100
Dibazik kalsiyum fosfat susuz
Vitamin C kristal (Askorbik asit)
Kopovidon VA 64

Poliplasdon 10 ultra
Riboflavin ince toz
Kolloidal silika 200 susuz
Sodyum stearil fumarat

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için şişe kapağını sıkıca kapatınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk kilitli beyaz polipropilen kapakla kapatılmış, ağzı alüminyum ile yalıtılmış, pamuk ve silikajel desikant içeren beyaz HDPE şişe ile ambalajlanmıştır.

Her şişede 30 çözünebilir tablet bulunur. Her kutuda bir şişe bulunur.

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

<u>İmha</u>
Özel bir gereklilik yoktur.

<u>Kullanma</u>
Hastalara şişedeki nem çekici paketi yutmamaları söylenmelidir. Kullanım talimatı için "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümüne bakınız.
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00

8. RUHSAT NUMARASI
2026/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.01.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ