

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 “Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması”.

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HOMOSİSTİNEX® 1 g Oral Toz

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde(ler):

1 g toz, 1 g betain anhidroz içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral toz

Beyaz kristal toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik Endikasyonlar

Aşağıdaki eksiklikleri veya bozuklukları içeren homosistinürinin yardımcı (ek) tedavisinde endikedir:

- Systation beta-sentaz (CBS),
- 5,10-metilen-tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR),
- Kobalamin kofaktör metabolizması (cbl)

HOMOSİSTİNEX®, B6 Vitamini (piridoksin), B12 Vitamini (kobalamin), folik asit ve özel bir diyet gibi diğer tedavilere ek olarak kullanılmalıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

HOMOSİSTİNEX® tedavisi, homosistinüri hastalarının tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından yönetilmelidir.

Üç yaş ve üzeri çocuk ve yetişkinlerde önerilen doz günde 6 g'dır ve günde 2 doz şeklinde 3 g'lık 2 doza bölünür.

Üç yaş ve altı çocuklarda önerilen başlangıç dozu toplam 100 mg/kg/gün olacak şekilde günde 2 kez 50 mg/kg'dır, idame dozu ise toplam 50 mg/kg/gün olacak şekilde günde 2 kez 25 mg/kg'dır.

Yine de doz, kişiye özel olarak homosistein ve metiyonin plazma seviyelerine göre ayrı ayrı hesaplanmalıdır. Bazı hastalarda terapötik hedeflere ulaşmak için 200 mg/kg/gün üzerindeki dozlara ihtiyaç duyulur. CBS eksikliği olan hastalarda hipermetiyoninemi riski nedeniyle dozlar yukarıya doğru çıkarılırken dikkatli davranılmalıdır. Metiyonin seviyeleri bu hastalarda yakından izlenmelidir.

Çocuklarda ve yetişkinlerde maksimum doz çalışması mevcut değildir. Tedavide doz ayarlaması, klinik durum ve plazma homosistein seviyelerinin takip edilmesi ile doktoru tarafından belirlenmelidir.

**Uygulama şekli:**

Şişe açılmadan önce hafifçe çalkalanmalıdır. Dozu ölçmek için, 100 mg, 150 mg veya 1 g'lık ölçü kaşığı kullanılarak kaşığın üst kısmı kesici olmayan düz bir nesne (örneğin temiz bir bıçağın keskin olmayan tarafı) yardımıyla düzeltilerek silme dolu hale getirilir. Küçük boy ölçü kaşığı 100 mg, orta boy ölçü kaşığı 150 mg ve büyük boy ölçü kaşığı 1 g susuz betainin ölçülmesinde kullanılmaktadır.

Alınan toz dozu tamamen eriyene kadar su, meyve suyuna karıştırılarak hemen içilir ya da doktorun önerisine göre, hesaplanan doz, hasta diyetine uygun olduğu takdirde süt, mama veya yiyeceklerle karıştırılarak kullanılır.

**Terapötik izleme:**

Tedavinin amacı, plazma toplam homosistein seviyelerini 15 µM'nin altında veya mümkün olduğunca düşük tutmaktır. Kararlı durum ölçümleri genellikle bir ay içinde gerçekleşir.

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

Böbrek yetmezliği veya alkole bağlı olmayan hepatik steatoz hastalarında betain tedavisi HOMOSİSTİNEX® doz rejimini uyarlamaya gerek olmadığını göstermiştir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik hastalarda HOMOSİSTİNEX® dozu Bölüm 4.2'de anlatıldığı gibidir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

CBS eksikliği olan hastalarda betain tedavisi ile hipermetiyoninemi ile ilişkili yaygın olmayan ciddi serebral ödem vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tedavi kesildikten sonra tam iyileşme görülmüştür.

Plazma metiyonin konsantrasyonları 1000 µM'nin altında tutulmalıdır. Plazma metiyonin seviyesinin, tedavinin başlangıcında ve sonrasında yılda bir veya yılda iki kere ölçülmesi önerilir. Metiyonin özellikle 700 µmol / L'lik ilk güven eşliğinin üzerine çıkarsa, hasta daha sık izlenmeli ve diyeti kontrol edilmelidir. Metiyonin seviyelerini azaltmak için diyeti değiştirmenin yanı sıra HOMOSİSTİNEX® dozajının azaltılması veya geçici olarak HOMOSİSTİNEX® tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Kusmayla birlikte seyreden sabah baş ağrıları ve/veya görsel değişiklikler gibi herhangi bir serebral ödem belirtisi oluşursa, plazma metiyonin seviyesi ve diyetle uyumu kontrol edilmelidir, gerekli görülürse HOMOSİSTİNEX® ile tedavi durdurulmalıdır.

Tedavinin yeniden başlatılmasının ardından serebral ödem semptomları tekrarlırsa, betain tedavisi süresiz olarak kesilmelidir.

Potansiyel ilaç etkileşimleri riskini en aza indirmek için betain ve amino asit karışımlarının alımı ile vigabatrin ve GABA analoglarını içeren tıbbi ürünler arasında 30 dakika bırakılması önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

İn-vitro verilere dayanarak; betain, amino asit karışımları ve vigabatrin ile GABA analoglarını içeren tıbbi ürünlerle etkileşime girebilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel Tavsiye**

Gebelik Kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Bir kontrasepsiyon yönteminin kullanılması gerekliliğine dair çalışma bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3).

Çok sınırlı sayıdaki olguda gebelik sırasında betain kullanımında gebelik ya da fetus/yenidoğan bebeğin sağlığına etki edebilecek bir yan etki bildirilmemiştir. Ancak günümüze kadar herhangi bir epidemiyolojik veri mevcut değildir. Hayvanlarda üreme ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Gebelik sırasında plazma homosistein düzeylerinin çok yakın izlenmesi ile piridoksin, folat, antikoagülanlar ve diyet ek olarak betain kullanımının anne ve fetus sağlığına olumlu etkileri olması beklenir. Ancak, HOMOSİSTİNEX® gebelik sırasında gerekli olmadıkça kesinlikle kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Betainin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir (Metabolik prekürsörü, kolin anne sütünde yüksek seviyelerde görülmesine rağmen). Veri eksikliği nedeniyle, HOMOSİSTİNEX® emziren kadınlara reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da HOMOSİSTİNEX® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve HOMOSİSTİNEX® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

##### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

HOMOSİSTİNEX®'in üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği ile ilgili veri mevcut değildir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

HOMOSİSTİNEX®'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur.

#### **4.8 İstenmeyen Etkiler**

Genel olarak, betain tedavisi ile ortaya çıkan advers reaksiyonların ciddi olmadığı görülmüştür ve çoğu gastrointestinal sistemle ilgilidir. Diyare, glosit, bulantı, mide rahatsızlığı, kusma ve dış rahatsızlıkları gibi gastrointestinal hastalıklar nadiren meydana gelebilir.

Tedavi sırasında en sık bildirilen advers etki hipermetiyoninemidir. Tedavi kesildikten sonra tam iyileşme görülmüştür. (bkz. Bölüm 4.4).

İstenmeyen etkiler görülme sıklığına göre sınıflandırılmıştır.

Çok yaygın  $\geq 1/10$ , yaygın  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ; yaygın olmayan  $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ; seyrek  $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ; çok seyrek  $<1/10.000$ . Her bir sıklık grubunda, durumun ciddiyetinin azaltılması için advers reaksiyonlar sunulur.

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Anoreksi

#### **Psikiyatrik hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Ajitasyon, iritabilite,

#### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Serebral ödem\*

#### **Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Diyare, glossit, bulantı, mide rahatsızlığı, kusma

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Saç dökülmesi, kurdeşen, anormal dermal koku

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Üriner inkontinans

#### **Araştırmalar:**

Çok yaygın: Hipermetiyoninemi\*

#### Seçilen advers reaksiyonların tanımı

\*CBS eksikliği olan hastalarda, betain tedavisine başlandıktan 2 hafta-6 ay sonra nadir görülen ciddi serebral ödem ve hipermetiyoninemi vakaları bildirilmiştir, tedavi kesildikten sonra tamamen iyileşme sağlanmıştır.

Serebral ödem belirtileri arasında kusma ve / veya görmede değişiklik ve sabah baş ağrıları vardır.

Bu hastalarda plazma metiyonin seviyelerinde 1000 ila 3.000  $\mu\text{M}$  arasında yüksek artışlar kaydedilmiştir. Hipermetiyoninemi hastalarda da serebral ödem bildirildiği için, betain tedavisine bağlı sekonder hipermetiyoninemi, olası bir etki mekanizması olarak kabul edilmektedir.

#### 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 bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı vakası rapor edilmemiştir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri

ATC kodu: A16AA06

Etki mekanizması:

Betainin, homosistinürinin 3 tipinde (yani CBS eksikliği, MTHFR eksikliği ve cbl bozukluğu) plazma homosistein seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu etkinin boyutu, mutlak hiperhomosisteineminin derecesine bağlıdır ve şiddetli hiperhomosisteinemde daha yüksektir.

Farmakodinamik etkiler:

Betain, homosistinürili hastalarda homosisteinin metiyonine remetilasyonunda bir metil grubu donörü olarak işlev görür. Sonuç olarak, bu hastalarda plazma homosistein seviyeleri, tedavi öncesi seviyelerin %20-30'una düşmelidir.

Betainin ayrıca MTHFR eksikliği ve cbl bozukluğu olan hastalarda plazma metiyonin ve S-adenozil metiyonin (SAM) seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. CBS eksikliği olan, diyetinde metil kısıtlaması yapılmayan hastalarda, aşırı metiyonin birikimi gözlenmiştir.

Betain takviyesinin, homosistinürili hastaların beyin omurilik sıvısındaki metabolik anormalilerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Homosisteinin yüksek plazma düzeyleri, kardiyovasküler olaylarla (tromboz gibi), osteoporoz, iskelet anomalileri ve optik mercek dislokasyonu ile ilişkilidir. Gözlemsel çalışmalarda, betain alan hastaların yaklaşık %75'inde tedavi eden doktor tarafından klinik iyileşme (kardiyovasküler ve nörogelişimsel) bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu aynı zamanda B6 vitamini (piridoksin), B12 vitamini (kobalamin) ve folik asit gibi başka tedaviler de almışlardır. Çoğu durumda, betain eklenmesi, plazma homosistein seviyesinde daha da azalmaya neden olmaktadır.

Bu hastalarda terapinin çok yönlü olmasına bağlı olarak (diyet, farmasötik, destekleyici) betain tedavisinin klinik etkilerine fazla kıymet verilmesi de muhtemeldir.

Semptomatik durumda homosistinüri tanısının gecikmesi, bağ dokusunda meydana gelen ve (oftalmolojik, iskelet yapısına ait) ek tedaviler ile düzeltilemeyen geri dönüşümsüz hasarlar dolayısıyla rezidüel morbiditeye neden olur.

Mevcut klinik veriler, pozoloji ve klinik etkililik arasında korelasyon sağlamamaktadır. Tolerans gelişimine dair kanıt bulunmamaktadır.

Birkaç vakada artmış plazma metiyonin seviyeleri, serebral ödem ile ilişkilidir. (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Plazma homosistein seviyelerinin izlenmesi, betain etkisinin başlamasının birkaç gün içinde gerçekleştiğini ve bir ay içinde kararlı duruma geçildiğini göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon

10 yaşından küçük pediyatrik hastalarda, normal etkili doz rejimi günde 2 doz halinde verilen 100 mg / kg / gün'dür; doz sıklığını günde iki defaya çıkarmak ve / veya dozu 150 mg / kg / gün üzerine çıkarmak homosistein düşürücü etkiyi artırmaz.

Betain plazma konsantrasyonlarının izlenmesi, tedavinin etkililiğini tanımlamaya yardımcı olmaz, çünkü bu konsantrasyonlar sitozolik betain homosistein metil transferaz yoluyla üzerinden gelen akıma doğrudan karşılık gelmez.

## 5.2 Farmakokinetik Özellikler

### Genel Özellikler

Homosistinürik hastaların uzun süreli betain takviyesi sonrası farmakokinetik verileri sağlıklı gönüllülerinkilerle çok benzerdir. Bu durum, betain kinetiğindeki farklılıkların büyük olasılıkla, homosistinürinin tedavi edilmemesine bağlı olarak betain tükenmesinden kaynaklandığını ve yalnızca ilk tedavi için anlamlı olduğunu göstermektedir.

### Emilim:

Betainin mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir. Sağlıklı yetişkin gönüllülerde (21 ila 49 yaş arası), tek oral betain (50 mg / kg) dozundan sonra emilim hızlı gerçekleşmiştir ( $t_{max} = 0,9 \pm 0,3$  saat ve bir  $C_{max} = 0,9 \pm 0,2$  mM).

5 gün boyunca tekrarlanan 100 mg / kg / gün doz rejiminin ardından, emilim kinetiği değişmemiştir.

### Dağılım:

Betain, nispeten yüksek bir hacme hızla dağılmıştır ( $V / F = 1,3$  l / kg).

5 gün boyunca tekrarlanan 100 mg / kg / gün doz rejiminin ardından, dağılım yarı ömrü önemli ölçüde uzamıştır (36 saate kadar); bu durum doyurulabilir taşıma ve yeniden dağılım proseslerinin göstergesidir.

### Biyotransformasyon:

Betain bir metil grubu donörüdür.

### Eliminasyon:

Yavaş eliminasyon hızı (ortalama yarı ömür = 14 saat, toplam vücut klirensi  $CL / F = 84$  ml / saat / kg) ve renal klirensin gözardı edilebilir (toplam vücuttan atılımının %5'i) olması nedeniyle biyoyararlanımın % 100 olduğu kabul edilmiştir.

## 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Yüksek dozlarda, sıçanlarda santral sinir sisteminde depresan etki ve gastrointestinal sistemde iritasyon görülmüştür. Betain üzerine uzun dönem karsinojenite ve üreme toksisitesi çalışmaları yapılmamıştır. Standart bir genotoksik test grubu, insanlar için bir risk olmadığını ortaya koymuştur.

Bir akut toksisite çalışmasında; sıçanlarda 10 g/kg veya daha fazla doz uygulamalarında ölümler meydana gelmiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Yoktur.

### 6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

### 6.3 Raf ömrü

Raf ömrü: 24 ay

İlk açılıştan sonraki raf ömrü: 3 ay

#### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için şişeyi sıkıca kapalı tutunuz.

Ürünün ilk açılışından sonra saklama koşulları için 6.3'e bakınız.

#### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

İşaretli ölçü kaşığıyla birlikte 180 g toz içeren emniyet kilitli PP kapak ile HDPE şişelerde ambalajlanmaktadır.

#### **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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7.RUHSAT SAHİBİ**

Assos İlaç Kimya Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.

Ümraniye, İstanbul

Tel: 0216 612 91 91

Faks: 0216 612 91 92

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2022/351

#### **9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 30.06.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-