
KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KUVAN 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):

Mannitol, E 421.....171,18 mg

Sodyum sterail fumarat3,75 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çözünebilir tablet.

Oral kullanım için beyazımsı açık sarı çözünebilir tablet. Tabletten bir yüzünde "177" baskısı bulunur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kuvan fenilketonürisi (FKÜ) olan ve bu tedaviye yanıt verdiği gösterilmiş yetişkin ve 4 yaş ve üzerindeki pediatrik hastalarda hiperfenilalaninemi (HFA) tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 4.2).

Kuvan tetrahidrobiopterin (BH4) eksikliği olan ve bu tedaviye yanıt verdiği gösterilmiş yetişkin ve pediatrik hastalarda hiperfenilalaninemi (HFA) tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 4.2).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Kuvan tedavisi FKÜ ve BH4 eksikliği tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalı ve izlenmelidir. Kuvan tercihen sabahları olmak üzere her gün aynı zamanda ve bir öğünle birlikte günde bir kez kullanılmalıdır.

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

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

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Kuvan 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 Kuvan başlama dozu 10 mg/kg 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 olan yetişkin ve pediyatrik hastalarda Kuvan başlama dozu 2-5 mg/kg 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 Kuvan tedavisine olabildiğince erken başlanması önemlidir.

Tedaviye yanıt Kuvan tedavisi ardından kan fenilalanin düzeyindeki düşüş ile saptanır. Kan fenilalanin düzeyleri tedaviye başlamadan önce ve önerilen başlangıç dozu ile başlanan Kuvan tedavisinin birinci haftanın sonunda kontrol edilmelidir. Kan fenilalanin düzeylerinde tatminkar bir düşüş saptanmazsa, Kuvan dozu haftalık olarak en yüksek 20 mg/kg/gün olacak biçimde artırılır ve kan fenilalanin düzeyleri bir aylık periyotta izlenir. Bu periyotta diyet fenilalanin alımı 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 Kuvan tedavisi uygulanmamalıdır.

Kuvan 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 kan fenilalanin ve tirozin düzeylerinin kontrol edilmesi ve daha sonra da sık aralıklarla izlenmesi önerilir. Kuvan 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).

Uygulama şekli:

Tabletler günde bir kez olmak üzere ve emilimi artırmak için bir öğünle birlikte alınır; tercihen sabah olmak üzere her gün aynı zamanda alınması önerilir.

Hastalara şişedeki nem çekici kapsülü yutmamaları söylenmelidir.

Alınması gereken sayıda tablet bir bardak su 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.

100 mg altındaki dozlar için bir tablet 100 ml su içinde çözdürülür ve gerekli doza karşılık gelen hacimdeki su içilir. Uygun çözelti hacminin alınmasının garanti edilmesi için uygun ölçekli bir araç kullanılabilir.

Yetişkinler

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

Pediyatrik popülasyon

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

Doz ayarlaması

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

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.

Kuvan tedavisi sırasında kan fenilalanin düzeyinde yeterli kontrol sağlanmadığı gözlemlendiğinde, Kuvan dozunda ayarlama yapılmadan önce hastanın tedaviye ve diyetle uyumu gözden geçirilmelidir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Kuvan 4 yaş altındaki çocuklarda özel olarak çalışılmamıştır (bkz. bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

Kuvan'ın güvenliliği ve etkinliği 65 yaş üzerindeki hastalarda değerlendirilmemiştir. Yaşlı hastalarda Kuvan kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda Kuvan'ın güvenliliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda Kuvan kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da herhangi bir yardımcı maddeye karşı hipersensitivite.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kuvan 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).

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 Kuvan tedavisi sırasında diyet fenilalanin ve toplam protein alımının aktif denetimi gerekir.

Kan fenilalanin düzeyleri artabileceğinden hastalık tedavisi sırasında hekim gözetiminde olunması önerilir.

Uzun süreli Kuvan kullanımına ilişkin veri sınırlıdır.

Konvülziyona yatkınlığı olan hastalarda sapropterin kullanılırken dikkatli olunması önerilir. Bu hastalarda konvülziyonlar ve konvülziyonların alevlenme olayları bildirilmiştir. Sapropterin eşzamanlı olarak levodopa kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır; birlikte kullanımları eksitabilite ve iritabilite artışına yol açabilir.

KUVAN'ın içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler
Sodyum stearil fumarat: Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

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 ilaçlar BH4 metabolizmasını bozabilir. Kuvan kullanılırken bu ilaçlar alındığında dikkatli olunmalıdır.

BH4 nitrik oksit sentetaz için bir kofaktördür. Kuvan ile eşzamanlı olarak 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. Kuvan eşzamanlı olarak levodopa kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. BH4 eksikliği olan yetişkin ve pediyatrik hastalarda; birlikte kullanımları eksitabilite ve iritabilite artışına yol açabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

4 yaş altındaki çocuklarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Kuvan'ın güvenliliği ve etkinliği 65 yaş üzerindeki hastalarda değerlendirilmemiştir. Yaşlı hastalarda Kuvan kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda Kuvan'ın güvenliliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda Kuvan kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

Kuvan, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Kuvan'ın gebe kadınlarda kullanımına klinik veri mevcut değildir. 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. kısım 5.3). Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelikte Kuvan kullanımına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları gebelik, embriyo-fötal gelişim, doğum ya da postnatal gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı bir zararlı etki ortaya çıkarmamıştır.

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 fötüs için zararlıdır. Bu hasta grubunda gebelik öncesi ve gebelik sürecince hekim tarafından denetlenen diyet fenilalanin alımının kısıtlanması ilk tedavi seçeneğidir.

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

Laktasyon dönemi

Sapropterin'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sapropterin'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da Kuvan tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/teviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve Kuvan tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma yürütülmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

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

Kuvan öncü klinik çalışmalarında aşağıdaki istenmeyen etkiler saptanmıştır.

İstenmeyen etkiler görülme sıklığı ve sistem organ sınıfına 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 veriler ile belirlenemeyecek kadar az hastada görülebilir.

Sinir sistemi bozuklukları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar:

Çok yaygın : Rinore

Yaygın: Faringeal ağrı, nazal konjesyon, öksürük

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın: Diyare, kusma, karın ağrısı

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Yaygın: Hipofenilalaninemi

Sıklığı bilinmemekle beraber aşağıdaki şu belirtiler görülebilir. İmmun sistem bozuklukları

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (döküntü dahil)

Ek bilgi

Kan fenilalanin düzeylerinde tedavi öncesindeki düzeyin üzerinde artış olarak tanımlanan geri tepme, tedavi kesilmesinden sonra ortaya çıkabilir.

Pazarlama sonrası verilerde birkaç aşırı duyarlılık reaksiyonu (döküntü dahil) gözlemlenmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonun güvenlik profilinde, genel popülasyona kıyasla önemli farklılıklar bilinmemektedir. Özel popülasyonlarda çalışmalar yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonun güvenlik profilinde, yetişkin popülasyona kıyasla önemli farklılıklar bilinmemektedir. Pediyatrik popülasyonda çalışmalar yapılmamıştır.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kuvan'ın 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: 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) ya da 6R-tetrahidrobiopterin (6R-BH4) biyosentezi ya da rejenerasyonunda rol oynayan enzimlerinde (BH4 eksikliği) 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 Kuvan 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 Kuvan tedavisinin gerekçesi, BH4 eksikliğinin giderilmesi ve fenilalanin hidroksilaz aktivitesinin yerine konmasıdır.

Klinik etkinlik

Kuvan 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 Kuvan etkinliğini göstermektedir.

Taramada kan fenilalanin düzeyinin yüksek bulunduğu kontrolsüz fenilketonüri 88 hastada 10 mg/kg/gün dozda Kuvan tedavisi plaseboya göre kan fenilalanin düzeyini anlamlı olarak düşürmüştür. Başlangıçta Kuvan ve plasebo gruplarında kan fenilalanin düzeyleri benzerdir ve ortalama \pm SS değerleri Kuvan grubunda 843 ± 300 $\mu\text{mol/l}$ ve plasebo grubunda 888 ± 323 $\mu\text{mol/l}$ 'dir. 6 haftalık tedavi sonrasında başlangıca göre kan fenilalanin düzeylerindeki ortalama \pm SS düşüş Kuvan 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 Kuvan kullananların % 41.9(13/31) ve plasebo kullananların % 13.2'sinde (5/38) fenilalanin düzeyi 6 haftalık tedavi sonunda 600 $\mu\text{mol/l}$ 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 $\mu\text{mol/l}$) 3:1 oranında Kuvan 20 mg/kg/gün (n=33) ya da plasebo (n=12) tedavisine randomize edilmiştir.

3 hafta sonra Kuvan 20 mg/kg/gün tedavisi ile fenilalanin düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır; bu grupta başlangıca göre ortalama \pm SS fenilalanin düzeyi düşüşü 149 ± 134 $\mu\text{mol/l}$ (p<0.001) olmuştur. 3 hafta sonra Kuvan ve plasebo grubundaki hastalar fenilalanin kısıtlı diyetle devam etmişler ve diyet ile fenilalanin alımı kan fenilalanin düzeyi <360 $\mu\text{mol/l}$ olacak biçimde standart fenilalanin destekleri artırılmış ya da azaltılmıştır. Diyetteki fenilalanine tolerans açısından Kuvan tedavi grubunda plaseboya göre anlamlı fark görülmüştür. Diyetteki fenilalanin toleransında artış ortalama \pm SS farkı Kuvan 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 \pm SS 38.4 ± 21.6 mg/kg/gün olurken bu grupta başlangıçtaki tolerans 15.7 ± 7.2 mg/kg/gün olarak saptanmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Kuvan 4 yaşın altındaki çocuklarda özel olarak çalışılmamıştır. Bununla birlikte yayınlanmış literatürde 0-4 yaş arası 600 FKÜ hastası ruhsatlandırılmamış BH4 preparatı kullanmış ve en 35 hasta 2 aydan uzun süre tedavi görmüştür. Kullanılan en yüksek günlük doz 20 mg/kg olmuştur.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Sapropterin çözünmüş tabletin ağızdan alınması ardından kolayca emilir ve ortalama en yüksek plazma konsantrasyonuna (C_{max}) 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 öncesi 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 10mg 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.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Doğrusal farmakokinetik gösterir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Geleneksel güvenilirlik 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 dozun 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 karsinogenisite çalışmasında tümörojenik aktivite gözlenmemiştir.

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

İnsanlarda önerilen en yüksek dozun 3-10 katında sıçan ve tavşanlarda teratojenik aktivite kanıtı saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

Dibazik kalsiyum hidrojen fosfat, anhidr

Krospovidon tip A

Askorbik asit (E300)

Sodyum stearil fumarat

Riboflavin (E101)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altında saklayınız.

Nemden korumak için şişe kapağını sıkıca kapatınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Silika jel desikant içeren, çocuk emniyetli kapakla kapatılmış, yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe. Şişeler alüminyum ile yalıtılmıştır.

Her şişede 30, 120 ya da 240 tablet bulunur.

Her kutuda bir şişe bulunur.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Hastalara şişedeki nem çekici kapsülü yutmamaları söylenmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic. A.Ş.

Kayışdağı cad. Kar Plaza, Kat: 7

34752 İçerenköy / İstanbul

Tel: 0 216 578 66 00

Fax: 0 216 578 66 99

8. RUHSAT NUMARASI

133/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.07.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ