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 Advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HİPER-AMONEMİX® 940 mg/g Granül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her 1 g granül 940 mg sodyum fenilbütirat içerir.

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli granül toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonları

HİPER-AMONEMİX®, karbamilfosfat sentetaz, ornitin transkarbamilaz veya argininosüksinat sentetaz eksikliklerini içeren üre siklusu bozukluklarının kronik tedavisinde ek tedavi olarak kullanılmaktadır.
Yenidoğan başlangıçlı tüm hastalarda (yaşamın ilk 28 günü içinde ortaya çıkan tam enzim eksiklikleri) endikedir. Ayrıca, hiperamonyemik ensefalopati öyküsü olan geç başlangıçlı hastalarda (yaşamın ilk ayından sonra ortaya çıkan kısmi enzim eksiklikleri) da endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

HİPER-AMONEMİX® tedavisi, üre siklusu bozukluklarının tedavisinde uzman bir doktor tarafından denetlenmelidir.
HİPER-AMONEMİX®, tablet granül yutamayacak bebeklerde, çocuklarda ve disfajisi olan hastalarda oral olarak veya gastrostomi ya da nazogastrik tüp yoluyla uygulanmalıdır.
HİPER-AMONEMİX®'in günlük dozu, protein toleransına, uygulanan diyete, vücut ağırlığına ve vücut yüzeyine göre hesaplanacaktır.
Günlük doz, hastanın protein toleransına ve büyüme-gelişmeyi teşvik etmek için gereken günlük diyet protein alımına göre hastaya özel olarak ayarlanmalıdır.

Klinik çalışmalarda normal toplam günlük sodyum fenilbütirat dozu:
20 kg'dan hafif yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda 450-600 mg/kg/gün
20 kg'dan daha ağır çocuklar, ergenler ve yetişkinlerde ise 9,9-13,0 g/m2/gün olarak belirlenmiştir.

20 g/gün üstündeki dozun güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Terapötik izleme: Amonyak, arginin, esansiyel amino asitler (özellikle dallanmış zincirli amino asitler), karnitin ve serum proteinlerinin plazma seviyeleri normal sınırlar içinde tutulmalıdır. Plazma glutamin seviyesi 1,000 µmol / l'nin altında tutulmalıdır.
Beslenme yönetimi: HİPER-AMONEMİX®, diyet proteini kısıtlaması ve bazı durumlarda esansiyel amino asit ve karnitin takviyesi ile birleştirilmelidir.
Yenidoğan başlangıçlı karbamil fosfat sentetaz veya ornitin transkarbamilaz eksikliği tanısı alan hastalarda 0,17 g/kg/gün veya 3,8 g/m2/gün dozunda sitrülin veya arginin takviyesi gerekir.
Argininosüksinat sentetaz eksikliği saptanan hastalarda 0,4-0,7 g/ kg/gün veya 8,8-15,4 g/ m2/gün dozunda arginin takviyesi gerekir.
Kalori takviyesi belirtilmişse, protein içermeyen bir ürün tavsiye edilir.
Sodyum fenilbütiratın hazırlanması için 1,2 g, 3,3 g ve 9,7 g olarak üç ölçü kaşığı sunulmaktadır.

Uygulama şekli:

Ağızdan alındığında, ölçülen dozu doktorunuzun önereceği katı veya sıvı yiyeceklerle karıştırın.
Gastrostomi veya nazogastrik tüpü olan hastalarda granülleri su ile karıştırarak çözün (kuru granül kalmayıncaya kadar). Granüller suda çözüldüğünde beyaz bir sıvı elde edersiniz. Çözülmüş sıvı hemen kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği/ Karaciğer yetmezliği:

Ciddi böbrek ve karaciğer rahatsızlıklarında kullanılmamalıdır.
Sodyum fenilbütiratın ve metabolitlerinin atılımı karaciğer ve böbrekleri içerdiğinden, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
Tedavi sırasında serum potasyum seviyesi izlenmelidir, çünkü fenilasetilglutamin renal atılımı idrarda potasyum kaybına neden olabilir.
Tedavide bile, bazı hastalarda akut hiperamonyemik ensefalopati görülebilir.

Pediyatrik popülasyon:
Günlük toplam doz, 4 veya 6'ya bölünmüş eşit dozlarda, her öğün veya beslenmeyle birlikte alınmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar HİPER-AMONEMİX® granüle diğer erişkinlerden daha güçlü tepki verebilirler. Bu nedenle özellikle yaşlılar doktorun talimatlarını dikkatle dinlemelidirler. Yaşlı hastalarda istenmeyen etkilerin derhal doktora bildirilmesi özellikle önemlidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

HİPER-AMONEMİX®, günlük maksimum doz olan 20 g sodyum fenilbütirat başına 2,5 g (108 mmol) sodyuma karşılık gelen sodyum içerir. HİPER-AMONEMİX® bu nedenle konjestif kalp yetmezliği veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve ödemle birlikte sodyum birikmesinin

olduğu klinik koşullarda dikkatli kullanılmalıdır.
Sodyum fenilbütirat metabolizması ve vücuttan atılımı, karaciğer ve böbreklerle ilişkili olduğundan, HİPER-AMONEMİX® hepatik veya böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
Tedavi sırasında serum potasyum seviyesi izlenmelidir, çünkü fenilasetilglutamin renal atılımı idrarda potasyum kaybına neden olabilir.
Tedavide bile, bazı hastalarda akut hiperamonyemik ensefalopati görülebilir. Acil bir durum olan akut hiperamoneminin tedavisi için önerilmemektedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

HİPER-AMONEMİX®, günlük maksimum doz olan 20 g sodyum fenilbütirat başına 2,5 g (108 mmol) sodyuma karşılık gelen sodyum içerir. HİPER-AMONEMİX® bu nedenle konjestif kalp yetmezliği veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve ödemle birlikte sodyum birikmesinin olduğu klinik koşullarda dikkatli kullanılmalıdır.
Sodyum fenilbütirat metabolizması ve vücuttan atılımı, karaciğer ve böbreklerle ilişkili olduğundan, HİPER-AMONEMİX® hepatik veya böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
Tedavi sırasında serum potasyum seviyesi izlenmelidir, çünkü fenilasetilglutamin renal atılımı idrarda potasyum kaybına neden olabilir.
Tedavide bile, bazı hastalarda akut hiperamonyemik ensefalopati görülebilir. Acil bir durum olan akut hiperamoneminin tedavisi için önerilmemektedir.

4.5.Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eşzamanlı probenesid uygulaması, sodyum fenilbütiratın bağlanma ürününün böbrek atılımını etkileyebilir.
Haloperidol ve valproat tarafından indüklenen hiperamonemi raporları yayınlanmıştır.
Kortikosteroidler vücut proteinlerinin bozulmasına neden olabilir ve bu nedenle plazma amonyak seviyelerini yükseltebilir. Bu ilaçlar kullanıldığında plazma amonyak seviyelerinin daha sık izlenmesi tavsiye edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Bu popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kontrasepsiyon kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda HİPER-AMONEMİX® kullanılması önerilmez.
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tarafından etkili kontraseptif önlemler uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Bu tıbbi ürünün gebe kadınlarda kullanımı için herhangi bir güvenlilik verisi bulunmamaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarının değerlendirilmesi embriyo veya fetüs gelişiminde etkisi olduğunu, başka bir deyişle üreme toksisitesini göstermiştir. Sıçan yavrularının doğum öncesi fenilasetata (fenilbütiratın aktif metaboliti) maruz bırakılması kortikal piramidal hücrelerde lezyonlar üretmiştir; dendritik dikenler normalden daha uzun ve daha incedir ve sayıları azalmıştır.
Bu verilerin gebe kadınlarda önemi bilinmemektedir. Bu nedenle, HİPER-AMONEMİX®'in kullanımı hamilelik sırasında kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Yüksek dozda fenilasetat (190-474 mg / kg) sıçan yavrularına deri altından verildiğinde, azalmış proliferasyon, artan nöron kaybı ve ayrıca CNS miyelinde bir azalma gözlenmiştir. Serebral sinaps olgunlaşması gerilemiştir ve beyindeki işleyen sinir uçlarının sayısı azalmıştır. Bu durum beyin gelişiminin bozulmasına neden olmuştur. Anne sütünde fenilasetat salgılanıp salgılanmadığı tespit edilmemiştir bu nedenle laktasyon sırasında HİPER-AMONEMİX® kullanımı kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği ve fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.8.İstenmeyen etkiler

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Anemi, trombositopeni, lökopeni, lökositoz, trombositoz
Yaygın olmayan: Aplastik anemi, ekimoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Metabolik asidoz, alkaloz, iştah azalması

Psikiyatrik hastalıkları:

Yaygın: Depresyon, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baygınlık, baş ağrısı

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın: Ödem
Yaygın olmayan: Aritmi

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Karın ağrısı, kusma, bulantı, kabızlık, disguzi
Yaygın olmayan: Pankreatit, peptik ülser, rektal kanama, gastrit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü, anormal cilt kokusu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın: Renal tübüler asidoz

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Çok yaygın: Adet görememe, düzensiz adet döngüsü

Araştırmalar:

Yaygın: Azalan kan potasyum, albümin, toplam protein ve fosfat seviyesi, artan kan alkalin fosfataz, transaminazlar, bilirubin, ürik asit, klorür, fosfat ve sodyum seviyesi, ağırlık artışı Laktik asidoz, şiddetli hipokalemi, pansitopaeni, periferik nöropati ve pankreatit ile ilişkili metabolik ensefalopati gelişen 18 yaşında bir anorektik kadın hastada HİPER-AMONEMİX® ile ilgili (450 mg / kg / gün) olası bir toksik reaksiyon vakası bildirilmiştir. Sonunda tedavinin kesilmesine neden olan tekrarlayan pankreatit atakları haricinde doz azaltılmasının ardından düzelmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

Bildirilen bir doz aşımı vakasında, 5 aylık bir bebeğin kazara 10 g (1370 mg/kg) tek doz fenilbütirat kullanması ile ortaya çıkmıştır. Hastada hipokalemi ile ishal, sinirlilik ve metabolik asidoz gelişmiştir. Hastanın semptomatik tedaviden 48 saat sonra iyileştiği gözlenmiştir.

Bu semptomlar, 400 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda intravenöz olarak uygulandığında, nörotoksisite gösteren fenilasetat birikimi ile tutarlıdır. Nörotoksisite belirtileri ağırlıklı olarak uyku hali, halsizlik ve sersemlik olarak görülmektedir. Daha seyrek görülen belirtiler, kafa karışıklığı, baş ağrısı, disguzi, hipakuzi, oryantasyon bozukluğu, hafıza kaybı ve önceden varolan bir nöropatinin alevlenmesi olarak görülmektedir.
Doz aşımı durumunda, tedaviyi bırakınız ve destekleyici önlemleri alınız. Hemodiyaliz veya periton diyalizi faydalı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları.
ATC kodu: A16AX03

Sodyum fenilbütirat bir ön ilaçtır ve fenilasetata hızla metabolize edilir. Fenilasetat, daha sonra böbrekler tarafından atılan, fenilasetilglutamin oluşturmak üzere asetilasyon yoluyla glutamin ile konjuge edilen, metabolik olarak aktif bir bileşiktir. Molar bazda fenilasetilglutamin, üre ile karşılaştırılabilir (her biri 2 mol azot içerir) ve bu nedenle atık azot atılımı için alternatif bir yol sağlar. Üre siklusu bozuklukları olan hastalarda fenilasetilglutamin atılımı çalışmalarına dayanarak, uygulanan bir gram sodyum fenilbütirat ile 0,12 ila 0,15 g fenilasetilglutamin azotunun üretildiğini tahmin etmek mümkündür. Sonuç olarak sodyum fenilbütirat, üre siklusu bozuklukları olan hastalarda yüksek plazma amonyak ve glutamin seviyelerini azaltır. Erken tanı konulması ile sağ kalma ve klinik sonucu iyileştirmek için derhal tedaviye başlanması önemlidir.
Önceden, yenidoğanlarda doğumdan sonra teşhis edilen üre siklusu bozuklukları, periton diyalizi ve esansiyel amino asitler veya nitrojen içermeyen analogları ile tedavi edildiğinde bile yaşamın ilk yılında neredeyse tüm dünyada ölümcüldü. Hemodiyalizde, alternatif atık azot atılım yolaklarının (sodyum fenilbütirat, sodyum benzoat ve sodyum fenilasetat), diyet protein kısıtlaması ve bazı durumlarda esansiyel amino asit takviyesi ile doğumdan sonra (yaşamın ilk ayında) teşhis edilen yenidoğanlardaki sağ kalma oranı, çoğu akut hiperamonyemik ensefalopati dönemi sırasında meydana gelen ölümlerle neredeyse %80'e yükselmiştir. Yenidoğan başlangıçlı hastalığı olan hastalarda zekâ geriliği sıklığı yüksektir.

Akut hiperamonyemik ensefalopati yenidoğan başlangıçlı hastalığı olan hastalarda yüksek oranda mental retardasyon görülmüştür.
Gebelik sırasında tanı konulan ve herhangi bir hiperamonyemik ensefalopati atağı geçirmeden önce tedavi edilen hastalarda, sağ kalma oranı %100'dür. Ancak bu hastalarda bile, çoğu kognitif bozukluk ya da diğer nörolojik bozukluklar görülmüştür.

Geç başlangıçlı yetersizlikteki hastalarda, ornitin transkarbamilaz eksikliği için heterozigot olan, hiperamonyemik ensefalopatiden iyileşen ve daha sonra diyet protein kısıtlaması ve sodyum fenilbütirat ile kronik olarak tedavi edilen kadınlar dahil hayatta kalma oranı %98'dir. Test edilen hastaların çoğunda, ortalama ila ortalama altı/zihinsel engelli aralık sınırında bir IQ seviyesi vardır. Bilişsel performansları, fenilbütirat tedavisi sırasında nispeten sabit kalmıştır.
Önceden var olan nörolojik bozulmanın tedavi ile tersine çevrilmesi muhtemel değildir ve bazı

hastalarda nörolojik bozulma devam edebilir.
Ortotopik karaciğer nakli seçilmediği sürece HİPER-AMONEMİX® ömür boyu gerekli olabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Fenilbütiratın, karaciğer ve böbreklerde fenilasetilglutamin oluşturmak üzere glutamin ile enzimatik olarak konjuge edilen fenilasetata oksitlendiği bilinmektedir. Fenilasetat, karaciğer ve kandaki esterazlar tarafından da hidrolize edilir.
Fenilbütirat ve metabolitlerinin plazma ve idrar konsantrasyonları, tek doz 5 g sodyum fenilbütirat alan ve siklusu bozukluğu olan hastalardan, 20 g / güne kadar tek ve tekrarlanan oral dozları alan hemoglobinopatiler ve siroz olan normal erişkinlerden elde edilmiştir (kontrolsüz çalışmalar). Fenilbütirat ve metabolitlerinin eldesi, aynı zamanda sodyum fenilbütirat (2 g / m2'ye kadar) veya fenilasetatın intravenöz infüzyonunu takiben kanser hastalarında da araştırılmıştır.

Emilim

Fenilbütirat, açlık koşullarında hızla emilir. Granüller şeklinde tek bir oral 5 g sodyum fenilbütirat dozundan sonra ve dozlamadan 15 dakika sonra ölçülebilir plazma fenilbütirat seviyeleri tespit edilir. Pik konsantrasyonuna olan ortalama süre, 1 saat ve ortalama pik konsantrasyon 195 µg/ml'dir. Eliminasyon yarı ömrünün 0,8 saat olduğu tahmin edilmektedir.
Gıdaların emilim üzerindeki etkisi bilinmemektedir.
Dağılım

Fenilbütiratın dağılım hacmi 0,2 l/ kg'dır.

Biyotransformasyon

Tek bir 5 g sodyum fenilbütirat dozundan sonra, granüller formunda, dozlamadan 30 ve 60 dakika sonra sırasıyla ölçülebilir plazma fenilasetat ve fenilasetilglutamin seviyeleri tespit edilmiştir. Ortalama pik zamana kadar geçen süre sırasıyla 3,55 ve 3,23 saat, ortalama pik konsantrasyonu sırasıyla 45,3 ve 62,8 µg / ml'dir. Eliminasyon yarı ömrü, sırasıyla 1,3 ve 2,4 saat olarak tahmin edilmiştir.
Yüksek intravenöz fenilasetat dozları ile yapılan çalışmalar, doyurulabilir metabolizmanın fenilasetilglutamin ile karakterize edilen lineer olmayan farmakokinetik özellikler göstermiştir. Fenilasetat ile tekrarlanan dozlama, bir klirens indüksiyonunun kanıtını göstermiştir.
Üre siklusu bozukluğu veya çeşitli dozlarda fenilbütirat alan hemoglobinopatiler olan hastaların çoğunda (20 g / güne kadar 300 – 650 mg / kg / gün) gece boyunca açlıktan sonra plazma seviyesinde fenilasetat bulunamamıştır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, fenilasetatın fenilasetilglutamine dönüşümü nispeten daha yavaş olabilir. Tekrarlayan oral sodyum fenilbütirat (20 g/gün üç doz halinde) verilen üç sinotik hastada (6 hastanın), üçüncü günde ilk dozda elde edilenden beş kat daha fazla devamlı fenilasetat plazma değeri görülmüştür.

Normal gönüllülerde fenilbütirat ve fenilasetatın farmakokinetik parametrelerinde (AUC ve Cmax dişilerde yaklaşık %30-50 daha fazla) cinsiyet farklılıkları bulunmuştur, ancak fenilasetilglutaminde bulunmamıştır. Bu, sodyum fenilbütiratın lipofilisitesine ve bunun sonucunda da dağıtım hacmindeki farklılıklara bağlı olabilmektedir.

Eliminasyon

Tıbbi ürünün yaklaşık %80-100'ü, konjuge ürün olan fenilasetilglutamin olarak 24 saat içinde böbrekler tarafından atılır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sodyum fenilbütirat, 2 mutajenite testinde, yani Ames testi ve mikronükleus testinde negatifti. Sonuçlar, sodyum fenilbütiratın Ames testinde metabolik aktivasyon ile veya metabolik aktivasyon olmadan herhangi bir mutajenik etki yaratmadığını göstermektedir.
Mikronükleus test sonuçları, sodyum fenilbütiratın toksik veya toksik olmayan doz seviyelerinde (878 ila 2800 mg / kg'lık tek bir oral uygulamadan 24 ve 48 saat sonra incelenmiştir) muamele görmüş sıçanlarda herhangi bir klastojenik etki üretmediğinin kabul edildiğini göstermektedir. Sodyum fenilbütirat ile karsinojenite ve doğurganlık çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat
Kolloidal silika (susuz)

6.2.Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25^{o}C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunacak şekilde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

HDPE kapak ile kapatılmış, 266 g'lık HDPE ambalajlarda, kaşık ölçekle beraber karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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, Türkiye
Tel: (0216) 612 91 91
Faks: (0216) 612 91 92

8.RUHSAT NUMARASI

2022/31

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.02.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

11.02.2022