

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Sapropterin Dipharma 100 mg oldódó tabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg szapropterin-dihidrokloridot tartalmaz (sapropterin dihydrochloride) oldódó tablettánként ami 77 mg szapropterinnek felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldódó tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér, körülbelül 10 mm × 3,65 mm méretű, kerek tabletta, egyik oldalán „11” dombornyomással, másik oldalán bemetszéssel.

A tablettán lévő bemetszés nem a tabletta széttörésére szolgál

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Sapropterin Dipharma a hyperphenylalaninaemia (HPA) kezelésére javallott phenylketonuriában (PKU) szenvedő felnőttek és bármilyen életkorú gyermekek számára, akik bizonyítottan reagálnak erre a kezelésre (lásd 4.2 pont).

A Sapropterin Dipharma alkalmazása azoknál a tetrahydrobiopterin (BH4) hiányban szenvedő felnőtteknél és bármely korcsoportba tartozó gyermeknél is javallott a hyperphenylalaninaemia (HPA) kezelésére, akik bizonyítottan reagálnak erre a kezelésre (lásd 4.2 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A szapropterin-dihidroklorid-kezelést a PKU- és a BH4-hiány kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdeni és felügyelni.

A gyógyszer szedése során a vér fenilalaninszintjének megfelelő beállítása és a kiegyensúlyozott tápanyagbevitel biztosítása érdekében az étrend fenilalanin-tartalmára és a teljes fehérjebevitelre tudatosan oda kell figyelni.

Mivel a PKU- vagy BH4-hiány miatt bekövetkező HPA krónikus állapot, a Sapropterin Dipharma tartós használatra való (lásd 5.1 pont).

#### Adagolás

##### PKU

PKU-ban szenvedő felnőttek és gyermekek számára a szapropterin-dihidroklorid kezdő adagja naponta egyszer 10 mg/ttkg. Az orvos által meghatározott adag a megfelelő fenilalanin-vérszint elérése és fenntartása érdekében módosulhat; általában 5 és 20 mg/ttkg/nap között mozog.

##### BH4-hiány

A szapropterin-dihidroklorid kezdő adagja BH4-hiányban szenvedő felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél 2-5 mg/ttkg teljes napi adag. Az adagok legfeljebb napi 20 mg/ttkg-ig emelhetők.

A Sapropterin Dipharma 100 mg-os tablettában kerül forgalomba. A testtömeg alapján számított napi adagot a 100 legközelebbi többszörösére kell kerekíteni. Például, ha a számított adag 401 – 450 mg, akkor azt lefelé, 400 mg-ra kell kerekíteni, ami 4 tablettának felel meg. Ha a számított adag 451 – 499 mg, akkor azt felfelé, 500 mg-ra kell kerekíteni, ami 5 tablettának felel meg.

#### Adag beállítása

A szapropterinnel végzett kezelés a vér fenilalaninszintjét a kívánt terápiás szint alá csökkentheti. A vér fenilalaninszintjének a kívánt terápiás tartományba kerülése és ott tartása érdekében a szapropterin adagjának a beállítására vagy az étrendi fenilalanin-bevitel módosítására lehet szükség.

Különösen gyermekeknél a kezelőorvos útmutatásai szerint a vér fenilalanin- és tirozinszintjét minden egyes dózismódosítás után egy-két héttel ellenőrizni, majd azt követően rendszeresen monitorozni kell.

Amennyiben a szapropterin-dihidroklorid-kezelés során a vér fenilalaninszintjének nem megfelelő szabályozása figyelhető meg, akkor a szapropterin adag módosításának mérlegelése előtt ellenőrizni kell, hogy a beteg mennyire tartotta be az előírt kezelést és a diétát.

A gyógyszeres kezelést csak orvosi ellenőrzés mellett szabad megszakítani. Gyakoribb ellenőrzésre lehet szükség, mivel a vér fenilalaninszintje emelkedhet. A vér fenilalaninszintjének a kívánt terápiás tartományban történő tartása érdekében az étrend módosítására lehet szükség.

#### A terápiás válasz meghatározása

Gyermekeknél a kezelés lehető legkorábban történő elkezdése alapvető fontosságú az idegrendszeri betegségek irreverzibilis klinikai manifesztációinak, felnőtteknél a kognitív deficitek és a pszichiátriai betegségek tartósan emelkedett fenilalanin-vérszintek következtében kialakuló megjelenésének elkerülése érdekében.

A gyógyszerre adott választ a vér fenilalaninszintjének csökkenése határozza meg. A vér fenilalaninszintjét ellenőrizni kell a szapropterin-dihidroklorid alkalmazása előtt, majd a javasolt kezdő dózissal végzett 1 hetes használat után. Amennyiben a vér fenilalaninszintje nem csökken megfelelően, akkor az adag legfeljebb napi 20 mg/ttkg-os adagig hetente emelhető a vér fenilalaninszintjének egy hónapon át tovább folytatott hetenkénti ellenőrzése mellett. Ebben az időszakban az étrendből származó fenilalanin-bevitelt állandó szinten kell tartani.

A kielégítő terápiás válasz definíciója, hogy a vér fenilalaninszintje  $\geq 30$  százalékkal csökken vagy az adott betegben eléri a kezelőorvos által meghatározott terápiás fenilalanin-vérszint célértéket. Nem reagálóknak tekintendők azok a betegek, akik a leírt egyhónapos tesztperiódus alatt ezt a válaszsztintet nem érik el. Ezek a betegek nem kezelhetők a szapropterin-dihidrokloriddal és a szapropterin-dihidroklorid alkalmazását pedig fel kell függeszteni.

Amennyiben megállapították, hogy a beteg a gyógyszerre reagál, akkor az adag a terápiára adott válasz alapján a napi 5 – 20 mg/ttkg közötti dózistartományban változtatható.

Minden dózismódosítás után egy vagy két héttel, majd azt követően gyakorta a vér fenilalanin- és tirozinszintjének mérése javasolt a kezelőorvos irányítása mellett.

A szapropterin-dihidrokloriddal kezelt betegeknek korlátozott fenilalanin tartalmú étrendet kell betartaniuk és klinikai állapotukat rendszeresen értékelni kell (így monitorozni kell a vér fenilalanin- és tirozinszintjét, a tápanyagbevitelt és a pszichomotoros fejlődést).

#### Különleges betegcsoport

##### *Idősek*

A szapropterin-dihidroklorid biztonságosságát és hatásosságát 65 év feletti betegeknél nem igazolták. Körültekintően kell eljárni, ha a gyógyszert idős betegeknek írják fel.

##### *Vese- vagy májkárosodás*

A szapropterin-dihidroklorid hatásosságát és biztonságosságát vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknel nem igazolták. Körültekintően kell eljárni, ha a gyógyszert ilyen betegeknek írják fel.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az adagolás mind a felnőttek, mind a gyermekek és serdülők esetében megegyező.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás, feloldás után.

A Sapropterin Dipharma tablettát étkezés közben kell bevenni a felszívódás elősegítése érdekében.

PKU-ban szenvedő betegeknel a Sapropterin Dipharma-t napi egyszeri adagként kell alkalmazni, minden egyes nap ugyanabban az időpontban, lehetőleg reggel.

BH4-hiányban szenvedő betegek esetén a napi teljes adagot 2-3 kisebb dózissra osztva kell bevenni a nap folyamán.

A felírt számú tablettát egy pohár vagy egy csésze vízbe kell tenni és kevergetni kell addig, amíg fel nem oldódik. A tabletták feloldódása néhány percig is eltarthat. A tabletták gyorsabb oldódása érdekében a tabletták összetörhetők. Az oldatban esetleg apró részecskék láthatóak, de ezek nem fogják befolyásolni a gyógyszerkészítmény hatékonyságát. Az oldatot 15-20 percen belül meg kell inni.

#### 20 kg-nál nagyobb testtömegű betegek

A felírt számú tablettát egy 120 – 240 ml-nyi vízzel töltött pohárba vagy csészébe kell tenni és kevergetni kell addig, amíg fel nem oldódik.

#### Legfeljebb 20 kg-os testtömegű gyermekek

A legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek számára történő adagolásához szükséges mérőeszközöket (azaz 20, 40, 60, 80 ml-es beosztásokkal ellátott adagolópothar; 1 milliliteres beosztásokkal ellátott 10 ml-es és 20 ml-es szájfecskendőt) nem tartalmazza a Sapropterin Dipharma csomag. Ezekkel az eszközökkel ellátják a veleszületett anyagcsere-rendellenességekre szakosodott gyermekgyógyászati központokat, így ők biztosítani tudják azokat a betegek gondozói számára.

Az adagtól (mg/ttkg/nap-ban megadva) függően a megfelelő számú tablettát az 1-4. táblázatban feltüntetett mennyiségű vízben kell feloldani, amelyhez a beadandó oldat térfogatát az előírt napi adagnak megfelelően kell kiszámolni. A 2, 5, 10, illetve 20 mg/ttkg/nap adaghoz előírt számú tablettát egy gyógyszeres csészébe kell tenni (amelyen be van jelölve a 20, 40, 60 és 80 ml-nek megfelelő beosztás) az 1-4. táblázatban feltüntetett mennyiségű vízzel együtt, és feloldódásig keverni kell.

Amennyiben ennek az oldatnak csak egy részét kell beadni, szájfecskendőt kell alkalmazni a beadandó oldat térfogatának felszívásához. Az oldatot ezután a gyógyszer beadásához használt másik adagolópotharba lehet átadagolni. Csecsemőknél szájfecskendő is használható. Legfeljebb 10 ml-es mennyiség beadásához 10 ml-es szájfecskendőt, 10 ml-nél nagyobb mennyiség beadásához pedig 20 ml-es szájfecskendőt kell használni.

#### **1. táblázat: A napi 2 mg/ttkg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében**

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	Feloldandó tabletták száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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

\*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a tablettá feloldását követő 20 percen belül.

**2. táblázat: A napi 5 mg/ttkg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében**

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	Feloldandó tabletták száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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
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

\*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a tablettá feloldását követő 20 percen belül.

**3. táblázat: A napi 10 mg/ttkg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében**

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	Feloldandó tabletták száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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

\*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a tablettá feloldását követő 20 percen belül.

#### 4. táblázat: A napi 20 mg/ttkg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	Feloldandó tabletták száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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
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

\*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a tablettá feloldását követő 20 percen belül.

A tisztításhoz ki kell venni a dugattyút a szájfecskendő hengeréből. Meleg vízzel el kell mosni a szájfecskendő mindkét részét és az adagolópotharát, és hagyni kell a levegőn megszáradni. Miután a szájfecskendő megszáradt, vissza kell tenni a dugattyút a hengerbe. A szájfecskendőt és az adagolópotharát a következő használatig el kell tenni.

#### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

### A táplálékkal történő fenilalanin-bevitel

A szapropterin-dihidrokloriddal kezelt betegeknek korlátozott fenilalanin tartalmú étrendet kell betartaniuk és klinikai állapotukat rendszeresen értékelni kell (így monitorozni kell a vér fenilalanin- és tirozinszintjét, a tápanyagbevitelt és a pszichomotoros fejlődést).

### A vér alacsony fenilalanin- és tirozinszintje

A fenilalanin-tirozin-dihidroxi-L-fenilalanin (DOPA) anyagcsere-útvonal tartósan fennálló vagy ismétlődő diszfunkciója a szervezetben hiányos fehérje- és neurotranszmitter-szintézishez vezethet. Az idegrendszer fejlődési zavarai társultak, ha a csecsemő tartósan alacsony vér fenilalanin- és tirozinszintnek volt kitéve. A vér fenilalanin- és tirozinszintjének, valamint a tápanyagegyensúly megfelelő kontrolljának biztosítása érdekében a szapropterin-dihidroklorid szedésének ideje alatt a táplálékkal bevitt fenilalanin és összfehérje mennyiségére oda kell figyelni.

### Egészségügyi problémák

Megbetegedések esetén javasolt az orvossal való konzultáció, mivel a vér fenilalaninszintje emelkedhet.

### Görcsökkel járó betegségek

Körütekintően kell eljárni, amennyiben szapropterin-dihidrokloridot írnak fel levodopával kezelt betegek számára. BH4-hiányban szenvedő betegeknél a levodopa és szapropterin együttes alkalmazásakor görcsöket, a görcsök exacerbációját, fokozott izgatottságot és ingerlékenységet figyeltek meg (lásd 4.5 pont).

### A kezelés megszakítása

A kezelés megszakítása után előfordulhat rebound jelenség, azaz a vér fenilalaninszintjének kezelés előtti értéket meghaladó szintre történő emelkedése.

### Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Bár a dihidrofolsav-reduktáz-gátlók (pl. metotrexát, trimetoprim) egyidejű alkalmazását nem vizsgálták, ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a BH4-metabolizmust. Óvatosság javasolt, amennyiben a szapropterin-dihidroklorid szedése alatt ilyen gyógyszereket használnak.

A BH4 a nitrogén-monoxid-szintetáz enzim egyik kofaktora. Óvatosság javasolt minden olyan esetben, amikor a szapropterin-dihidrokloridot egyidejűleg adják olyan gyógyszerekkel, beleértve a lokálisan alkalmazott készítményeket is, melyek értágulatot okoznak a nitrogén-monoxid (NO) metabolizmusának vagy hatásának befolyásolásával. Ide tartoznak a klasszikus NO-donorok (pl. glicerín-trinitrát (GTN), izoszorbid-dinitrát (ISDN), nitroprusszid-nátrium (SNP), molszidomin), az 5-ös típusú foszfodiészteráz (PDE-5) gátlók és a minoxidil.

Körütekintően kell eljárni, amennyiben szapropterin-dihidrokloridot írnak fel levodopával kezelt betegek számára. BH4-hiányban szenvedő betegeknél a levodopa és szapropterin együttes alkalmazásakor görcsrohamokat, a görcsrohamok kiújulását, fokozott izgatottságot és ingerlékenységet figyeltek meg.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a szapropterin-dihidroklorid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés vagy a szülés utáni fejlődés tekintetében.

A betegséghez társuló anyai és/vagy embrionális/magzati kockázati adatok, amelyek a phenylketonuriában (PKU) szenvedő anyáknál bekövetkezett közepes mennyiségű terhességen és élveszületésen (300-1000 között) alapuló Anyai Phenylketonuria Kollaborációs Vizsgálatból (Maternal Phenylketonuria Collaborative Study) állnak rendelkezésre, azt igazolták, hogy a kontrollálatlan, 600 µmol/l feletti fenilalaninszint az idegrendszeri, szív-, valamint növekedési rendellenességek és az arc dysmorphia nagyon magas incidenciájával jár.

Az anyai vér fenilalaninszintjét ezért a terhesség előtt és alatt szoroson ellenőrizni kell. Káros hatással lehet az anyára és a magzatra, amennyiben a terhesség előtt és alatt nem ellenőrzik szorosán az anyai fenilalaninszintjét. Ennél a betegcsoportnál az elsőként választandó kezelés orvosi felügyelet mellett a táplálékkal történő fenilalanin-bevitel korlátozása a terhesség előtt és alatt.

A szapropterin-dihidroklorid adását csak abban az esetben szabad mérlegelni, ha a szigorú étrendi kezelés nem csökkenti kielégítően a vér fenilalaninszintjét. Terhes nőknek csak gondos mérlegelést követően rendelhető.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a szapropterin vagy a szapropterin metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A szapropterin-dihidroklorid alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

### Termékenység

Preklinikai vizsgálatok során nem észlelték a szapropterin hím vagy nőtény termékenységre gyakorolt hatását.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Szapropterin Dipharma nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonsági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során a szapropterin-dihidrokloriddal (5 – 20 mg/ttkg/nap adagban) kezelt 579, 4 éves és idősebb beteg körülbelül 35%-ánál észleltek mellékhatásokat. A leggyakrabban fejfájásról és orrfolyásról számoltak be.

Egy további klinikai vizsgálatban szapropterin-dihidrokloriddal (10 vagy 20 mg/ttkg/nap) kezelt 27, 4 év alatti gyermek körülbelül 30%-ánál tapasztaltak mellékhatásokat. A leggyakrabban jelentett mellékhatás a „csökkent aminosavszint” (hypophenylalaninaemia), a hányás, valamint a rhinitis volt.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kulcsfontosságú klinikai vizsgálatok során és a szapropterin forgalomba hozatalát követő tapasztalatok során a következő mellékhatásokat azonosították.



A következőkben használt gyakorisági terminológiára az alábbi definíciók érvényesek: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: Túlérzékenységi reakciók (a súlyos allergiás reakciókat is beleértve) és kiütések

#### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori: Hypophenylalaninaemia

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Fejfájás

#### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Orrfolyás

Gyakori: Garat- és gégefájdalom, orrdugulás, köhögés

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Hasmenés, hányás, hasi fájdalom, dyspepsia, hányinger

Nem ismert: Gastritis, oesophagitis

#### Gyermekek és serdülők

Gyermekek esetében a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága lényegében hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltakhoz.

#### A feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

A szapropterin-dihidroklorid javasolt maximális 20 mg/ttkg/nap adagot meghaladó dózisban való alkalmazása után fejfájásról és szédülésről számoltak be. A túlادagolás kezelésének a tünetekre kell irányulnia. A QT-intervallum rövidülését (-8,32 ms) mutatták ki egy 100 mg/ttkg-os, egyszeri, terápiás dózis felett végzett vizsgálatban (az ajánlott dózis 5-szöröse). Ezt olyan betegek kezelésénél kell figyelembe venni, akik korábban megrövidült QT-intervallummal rendelkeztek (például familiáris rövid QT-szindrómás betegek esetében).

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, ATC kód: A16AX07

#### Hatásmechanizmus

A hyperphenylalaninaemiát (HPA) a vér fenilalaninszint kóros emelkedése alapján diagnosztizálják, és általában a fenilalanin-hidroxiláz enzimet (fenilketonuria, PKU) vagy a (BH4 hiány esetén) 6R-

tetrahydrobiopterin (6R-BH4) enzimet kódoló gének autoszomális recesszív mutációi okozzák bioszintézis vagy regeneráció során. A BH4-hiány olyan betegségek csoportja, melyeket a BH4 bioszintézisében vagy újrahasznosításában részt vevő öt enzimet kódoló gének közül az egyiket érintő mutációk vagy deléciók okoznak. A fenilalanin egyik esetben sem alakítható át hatékonyan tirozin aminosavvá, melynek következtében a vérben a fenilalaninszint megemelkedik.

A szapropterin a fenilalanin-, tirozin- és triptofán-hidroxilázok egyik természetesen előforduló kofaktorának, a 6R-BH4-nek szintetikus változata.

A szapropterin-dihidroklorid alkalmazásának elméleti alapja BH4-re reagáló PKU-ban szenvedő betegeknél a hibás fenilalanin-hidroxiláz csökkent aktivitásának fokozása és így a fenilalanin oxidatív anyagcseréjének fokozása vagy helyreállítása olyan mértékben, ami elégséges ahhoz, hogy a vér fenilalaninszintje csökkenjen vagy ne változzon; illetve a fenilalanin további felhalmozódásának megakadályozása vagy csökkentése; valamint az étrendben lévő fenilalanin iránti tolerancia fokozása. BH4-hiányos betegeknél a szapropterin-dihidroklorid alkalmazásának elméleti alapja a csökkent BH4-szintek helyreállítása és így a fenilalanin-hidroxiláz aktivitásának helyreállítása.

### Klinikai hatásosság

A szapropterin esetében végzett III. fázisú klinikai fejlesztési program részeként két randomizált placebokontrollos vizsgálatot végeztek PKU-ban szenvedő betegek bevonásával. Ezen vizsgálatok eredménye kimutatta, hogy a szapropterin hatékonyan csökkenti a vér fenilalaninszintjét és javítja az étkezéssel bevitt fenilalanin iránti toleranciát.

A 10 mg/ttkg/nap adagban adott szapropterin-dihidroklorid a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a vér fenilalaninszintjét 88 olyan, nem megfelelően beállított PKU-s személynél, akiknél a szűréskor emelkedett volt a vér fenilalaninszintje. A vér kiindulási fenilalaninszintje a szapropterinnel kezelt csoportban és a placeboval kezelt csoportban hasonló volt, az átlagos  $\pm$  SD kiindulási vér-fenilalaninszint  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ , illetve  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$  volt. A vér fenilalaninszintjének átlagos  $\pm$  SD csökkenése a kiindulási értékhez képest a 6 hetes vizsgálati időszak végén  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  volt a szapropterinnel kezelt csoportban ( $n=41$ ), szemben a  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ -es növekedéssel a placebo csoportban ( $n=47$ ) ( $p<0,001$ ). Azoknál a betegeknél, akiknél a vér kiindulási fenilalaninszintje nagyobb volt mint  $600 \mu\text{mol/l}$ , a szapropterinnel kezelték  $41,9\%$ -ánál ( $13/31$ ) és a placeboval kezelték  $13,2\%$ -ánál ( $5/38$ ) csökkent a vér fenilalaninszintje  $600 \mu\text{mol/l}$  alá a 6 hetes vizsgálati időszak végére ( $p=0,012$ ).

Egy másik, 10 hetes placebokontrollos vizsgálatban 45 olyan PKU-s beteg vett részt, akiknél a vér fenilalaninszintjét tartósan fenilalaninban szegény étrenddel állították be (a beválasztáskor a vér fenilalaninszintje  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ ). A betegeket 3:1 arányban randomizálták napi 20 mg/ttkg szapropterin-dihidrokloriddal ( $n=33$ ) vagy placeboval ( $n=12$ ) kezelt csoportokba. Három hétig tartó, napi 20 mg/ttkg szapropterinnel végzett kezelést követően a vér fenilalaninszintje szignifikánsan csökkent. Ebben a csoportban a vér kiindulási fenilalaninszintjéhez képest a csökkenés mértéke (átlag $\pm$ szórás)  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  volt ( $p < 0,001$ ). Három hét után a szapropterinnel és a placeboval kezelt csoportok egyaránt korlátozott fenilalanin tartalmú étrenden maradtak és az étrendi fenilalanin-bevitelt standardizált fenilalanin tartalmú kiegészítővel fokozták vagy csökkentették, azzal a céllal, hogy a vér fenilalaninszintje  $360 \mu\text{mol/l}$  alatt legyen. A szapropterinnel kezelt csoportban a táplálékkal bevitt fenilalaninnal szembeni tolerancia lényegesen eltérő volt a placebo csoportban észlelthez képest. Az étrendi fenilalanin-tolerancia növekedése a napi 20 mg/ttkg szapropterin-dihidrokloriddal kezelt csoportban (átlag $\pm$ szórás)  $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/ttkg/nap}$  volt, szemben a placeboval kezelt csoportban észlelt  $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/ttkg/nap}$  ( $p=0,006$ ) értékkel. A szapropterinnel kezelt csoportban az átlagos  $\pm$  SD teljes étrendi fenilalanin tolerancia  $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/ttkg/nap}$  volt a 20 mg/ttkg/nap szapropterin-dihidrokloriddal végzett kezelés alatt, szemben a kezelés előtti  $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/ttkg/nap}$  értékkel.

### Gyermekek és serdülők

A szapropterin biztonságosságát, hatásosságát és populációs farmakokinetikáját 7 évesnél fiatalabb gyermekeknél két nyílt elrendezésű vizsgálatban tanulmányozták.

Az első vizsgálat egy többközpontú, nyílt elrendezésű, randomizált, kontrollós vizsgálat volt, amelybe olyan 4 év alatti gyermekeket vontak be, akiknél igazolták a PKU diagnózisát. Az 56, 4 év alatti PKU-s gyermeket 1:1 arányban randomizálták napi 10 mg/ttkg/nap szapropterin és mellette csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend (n=27) alkalmazására, illetve csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend önmagában történő alkalmazására (n=29) a 26 hetes vizsgálati időszak alatt.

Az volt a cél, hogy a 26 hetes vizsgálati időszak során az étrenddel bevitt mennyiség ellenőrzésével minden betegnél a 120-360  $\mu\text{mol/l}$ -es tartományon belül (a meghatározás szerint  $\geq 120$ - $<360$   $\mu\text{mol/l}$ ) tartsák a vér fenilalaninszintjét. Ha körülbelül 4 hét elteltével a beteg fenilalanin-toleranciája nem nőtt több mint 20%-kal a kiindulási értékhez képest, a szapropterin adagját egyetlen lépésben 20 mg/ttkg/nap-ra emelték.

A vizsgálat eredményei azt igazolták, hogy napi 10 vagy 20 mg/ttkg/nap szapropterin adagolása csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend mellett statisztikailag szignifikáns javuláshoz vezet az étrenddel bevitt fenilalanin-toleranciában a csökkentett fenilalanin tartalmú étrend önmagában történő alkalmazásához képest, miközben a vér fenilalaninszintje a céltartományban ( $\geq 120$ - $<360$   $\mu\text{mol/l}$ ) maradt. A korrigált átlagos étrendi fenilalanin-tolerancia a szapropterint csökkentett fenilalanin tartalmú étrend mellett alkalmazó csoportban napi 80,6 mg/ttkg volt, ami statisztikailag szignifikánsan magasabb ( $p < 0,001$ ), mint a csökkentett fenilalanin-tartalmú étrendet önmagában alkalmazó kezelési csoportban tapasztalt, korrigált átlagos étrendi fenilalanin-tolerancia (napi 50,1 mg/ttkg). A klinikai vizsgálat kiterjesztett időszakában a szapropterin-kezelés mellett csökkentett fenilalanin-tartalmú étrendet alkalmazó betegeknél fennmaradt az étkezéssel bevitt fenilalanin iránti tolerancia, ami több mint 3,5 éven keresztül tartósan kedvező hatást mutatott.

A második vizsgálat egy multicentrikus, nem kontrollós, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melyben a csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend mellett 20 mg/ttkg/nap dózisban alkalmazott szapropterin biztonságosságát és a neurokognitív funkció fenntartására gyakorolt hatását értékelték a vizsgálatba való belépéskor 7. életévet be nem töltött, PKU-ban szenvedő gyermekeknél. A vizsgálat első (4 hetes) részében a betegek szapropterinre adott válaszát vizsgálták; a második rész (legfeljebb 7 éven át tartó utánkövetés) során a neurokognitív funkciókat értékelték az életkornak megfelelő mérőeszközökkel, illetve nyomon követték a hosszú távú biztonságosságot a szapropterinre választ adó betegeknél. A már meglévő neurokognitív károsodásban szenvedő betegeket ( $\text{IQ} < 80$ ) kizárták a vizsgálatból. Kilencvenhárom beteget vontak be az első részbe, és 65 beteget a második részbe, akik közül 49 (75%) beteg teljesítette a vizsgálatot, közülük pedig 27 (42%) beteg esetén mértek teljesített IQ-t (FSIQ) a 7. évben.

A diétás ellenőrzés fő mutatóit 133  $\mu\text{mol/l}$  és 375  $\mu\text{mol/l}$  vérfenilalanin között tartották minden korcsoportban minden időpontban. A kiinduláskor mért Bayley-III (102,  $\text{SD}=9,1$ ,  $n=27$ ), WPPSI-III (101,  $\text{SD}=11$ ,  $n=34$ ) és WISC-IV (113,  $\text{SD}=9,8$ ,  $n=4$ ) átlagpontoszámok a normatív populációra jellemző átlagos tartományba estek.

Azon 62 betegnél, akiknél legalább két FSIQ-értékelést végeztek, 95%-os alsó konfidenciakorlát mellett az átlagos változás egy kétéves átlagidőszakon belül  $-1,6$  pont volt, ami beleesik a klinikailag várt  $\pm 5$  pontos variációtartományba. Nem azonosítottak további mellékhatásokat a szapropterin hosszú távú alkalmazása során 7. életévet be nem töltött gyermekeknél.

4 évesnél fiatalabb  $\text{BH}_4$ -hiányos gyermekeknél korlátozott számú vizsgálat történt ugyanezen hatóanyag (szapropterin) másik gyógyszerformájával vagy egy nem törzskönyvezett  $\text{BH}_4$  készítménnyel.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A feloldott tablettá bevétele után a szapropterin felszívódik és éhomi állapotban az adag bevitelét követően 3-4 órával éri el a vérben az átlagos maximális koncentrációt ( $C_{\text{max}}$ ). A szapropterin felszívódásának sebességét és mértékét az étel befolyásolja. A szapropterin felszívódása az éhomi

állapothoz képest nagyobb mértékű magas zsír- és energiatartalmú étkezés után, amelynek eredményeként az alkalmazást követően 4-5 órával 40-85%-kal nagyobb átlagos maximális vérszint alakul ki.

Az abszolút biohasznosulás vagy emberben a szájon át történő bevételt követő biohasznosulás mértéke nem ismert.

### Eloszlás

A teljes és a redukált biopterin-koncentrációk értékelése alapján nem klinikai vizsgálatokban a szapropterin döntően a vese, a mellékvese és a máj állományában oszlott meg. Patkányoknál a radioaktív izotóppal jelölt szapropterin intravénás beadása után a magzatokban is kimutattak radioaktivitást. Patkányoknál kimutatták, hogy intravénásan beadva a biopterin egészében kiválasztódik az anyatejjel. Patkányoknál 10 mg/ttkg szapropterin-dihidroklorid szájon át történő beadása esetén nem figyeltek meg az össz biopterin-koncentrációk emelkedést sem a magzatban, sem az anyatejben.

### Biotranszformáció

A szapropterin-dihidroklorid döntően a májban metabolizálódik dihidrobiopterinné és biopterinné. Mivel a szapropterin-dihidroklorid a természetben előforduló 6R-BH4 szintetikus változata, okkal feltételezhető, hogy ugyanúgy metabolizálódik, beleértve a 6R-BH4 regenerációt is.

### Elimináció

Patkányoknál intravénás beadást követően a szapropterin-dihidroklorid döntően a vizeletben választódik ki. Szájon át történő beadást követően elsősorban a székletben ürül, kis hányadban a vizeletben választódik ki.

### Populációs farmakokinetika

A szapropterin születéstől 49 éves korig terjedő életkorú betegeket magába foglaló populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy a testtömeg az egyetlen olyan kovariáns, amely lényegesen befolyásolja a clearance-t és az eloszlási térfogatot.

### Gyógyszerkölcsonhatások

#### *In vitro* vizsgálatok

A szapropterin *in vitro* nem gátolta a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A4/5 enzimeket és nem indukálta a CYP1A2, 2B6, vagy 3A4/5 enzimeket.

Egy *in vitro* vizsgálat alapján fennáll a lehetősége, hogy a szapropterin-dihidroklorid terápiás dózisokban gátolhatja a p-glikoproteint (P-gp) és az emlőrák-rezisztencia fehérjét (BCRP) a bélben. A szapropterin magasabb intesztinális koncentrációja szükséges a BCRP gátlásához, mint a P-gp gátlásához, ugyanis a bélben a BCRP gátlásához alacsonyabb inhibitoros potenciál tartozik (IC<sub>50</sub>=267 μM), mint a P-gp gátlásához (IC<sub>50</sub>=158 μM).

#### *In vivo* vizsgálatok

Egészséges alanyoknál a 20 mg/ttkg maximális terápiás dózisban alkalmazott egyszeri szapropterin adag nem fejtett ki hatást a vele egyidejűleg adott digoxin (P-gp szubsztrát) egyszeri dózisának farmakokinetikájára. Az *in vitro* és *in vivo* eredmények alapján a szapropterin együttes alkalmazása valószínűleg nem növeli a BCRP-szubsztrát gyógyszerek szisztémás expozícióját.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági (központi idegrendszeri, légzőszervi, szív- és érrendszeri, húgy-ivarszervi) és a reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkánynál szapropterin-dihidroklorid adagok krónikus orális alkalmazása után azt figyelték meg, hogy a vesében fokozódott a mikroszkópos morfológiai eltérések (gyűjtőcsatorna bazofília) incidenciája olyan expozíció mellett, ami megfelel a javasolt maximális humán adagnak vagy kissé meghaladja azt.

Kimutatták, hogy a szapropterin baktériumsejtekben enyhén mutagén, illetve, hogy kínai hörcsög tüdő- és petefészeksejtekben hatására fokozódnak a kromoszóma-aberrációk. Mindazonáltal az emberi limfocitákon végzett *in vitro* vizsgálatok, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz tesztek során genotoxicitást nem mutattak ki.

Egy egerekben végzett orális karcinogenitási vizsgálat során nem figyeltek meg tumorkeltő hatást egészen 250 mg/tkg napi dóziséig (a humán terápiás dózistartomány 12,5 – 50-szerese).

A biztonságossági farmakológiai és ismételt dózis toxicitási vizsgálatok során hányást figyeltek meg. A hányást a szapropterint tartalmazó oldat kémhatásával összefüggő jelenségnek tekintik.

Patkányoknál és nyulaknál nem találtak teratogén hatásra utaló egyértelmű bizonyítékot az embernél javasolt, a testfelszínre számított maximális dóziséknél körülbelül 3-szor, illetve 10-szer nagyobb dózisek mellett.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mannit ( E421)  
Kroszpovidon A-típus  
Kopovidon K 28  
aszorbinsav (E300)  
nátrium-sztearil-fumarát  
Riboflavin (E101)  
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.  
A nedvességtől való védelem érdekében az üveget tartsa szorosan lezárva.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Nagy sűrűségű polietilén (high-density polyethylene, HDPE) tartály gyermekbiztos zárókupakkal, melyet nedvszívó kapszulával (szilikagél) láttak el.

Minden tartály 30 vagy 120 oldható tablettát tartalmaz.

Dobozonként 1 tartály.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

### Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### Kezelés

A használati utasítást lásd a 4.2 pontban.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Dipharma Arzneimittel GmbH  
Offheimer Weg 33  
65549 Limburg a. d. Lahn  
Németország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1620/001  
EU/1/21/1620/002

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 16/02/2022

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Sapropterin Dipharma 100 mg por belsőleges oldathoz  
Sapropterin Dipharma 500 mg por belsőleges oldathoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Sapropterin Dipharma 100 mg por belsőleges oldathoz

100 mg szapropterin-dihidrokloridot tartalmaz (sapropterin dihydrochloride) tasakonként, ami 77 mg szapropterinnek felel meg.

Ismert hatású segédanyag(ok)

0,3 mmol (11,7 mg) kálium tasakonként.

Sapropterin Dipharma 500 mg por belsőleges oldathoz

500 mg szapropterin-dihidrokloridot tartalmaz (sapropterin dihydrochloride) tasakonként, ami 384 mg szapropterinnek felel meg.

Ismert hatású segédanyag(ok)

1,6 mmol (62,6 mg) kálium tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges oldathoz.

Fehér-sárgásszínű por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Sapropterin Dipharma a hyperphenylalaninaemia (HPA) kezelésére javallott phenylketonuriában (PKU) szenvedő felnőttek és bármilyen életkorú gyermekek számára, akik bizonyítottan reagálnak erre a kezelésre (lásd 4.2 pont).

A Sapropterin Dipharma alkalmazása azoknál a tetrahydrobiopterin (BH4) hiányban szenvedő felnőtteknél és bármely korcsoportba tartozó gyermeknél is javallott a hyperphenylalaninaemia (HPA) kezelésére, akik bizonyítottan reagálnak erre a kezelésre (lásd 4.2 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A szapropterin-dihidroklorid-kezelést a PKU- és a BH4-hiány kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdeni és felügyelni.

A gyógyszer szedése során a vér fenilalaninszintjének megfelelő beállítása és a kiegyensúlyozott tápanyagbevitel biztosítása érdekében az étrend fenilalanin-tartalmára és a teljes fehérjebevitelre tudatosan oda kell figyelni.

Mivel a PKU- vagy BH4-hiány miatt bekövetkező HPA krónikus állapot, a Sapropterin Dipharma tartós használatra való (lásd 5.1 pont).

## Adagolás

### PKU

PKU-ban szenvedő felnőttek és gyermekek számára a szapropterin-dihidroklorid kezdő adagja naponta egyszer 10 mg/ttkg. Az orvos által meghatározott adag a megfelelő fenilalanin-vérszint elérése és fenntartása érdekében módosulhat; általában 5 és 20 mg/ttkg/nap között mozog.

### BH4-hiány

A szapropterin-dihidroklorid kezdő adagja BH4-hiányban szenvedő felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél 2-5 mg/ttkg teljes napi adag. Az adagok legfeljebb napi 20 mg/ttkg-ig emelhetők.

A 20 kg-ot meghaladó testtömegű betegeknél a testtömeg alapján számított napi adagot 100 mg legközelebbi többszörösére kell kerekíteni.

### Adag beállítása

A szapropterinnel végzett kezelés a vér fenilalaninszintjét a kívánt terápiás szint alá csökkentheti. A vér fenilalaninszintjének a kívánt terápiás tartományba kerülése és ott tartása érdekében a szapropterin adagjának a beállítására vagy az étrendi fenilalanin-bevitel módosítására lehet szükség.

Különösen gyermekeknél a kezelőorvos útmutatásai szerint a vér fenilalanin- és tirozinszintjét minden egyes dózismódosítás után egy-két héttel ellenőrizni, majd azt követően rendszeresen monitorozni kell.

Amennyiben a szapropterin-dihidroklorid-kezelés során a vér fenilalaninszintjének nem megfelelő szabályozása figyelhető meg, akkor a szapropterin adag módosításának mérlegelése előtt ellenőrizni kell, hogy a beteg mennyire tartotta be az előírt kezelést és a diétát.

A gyógyszeres kezelést csak orvosi ellenőrzés mellett szabad megszakítani. Gyakoribb ellenőrzésre lehet szükség, mivel a vér fenilalaninszintje emelkedhet. A vér fenilalaninszintjének a kívánt terápiás tartományban történő tartása érdekében az étrend módosítására lehet szükség.

### A terápiás válasz meghatározása

Gyermekeknél a kezelés lehető legkorábban történő elkezdése alapvető fontosságú az idegrendszeri betegségek irreverzibilis klinikai manifesztációinak, felnőtteknél a kognitív deficitek és a pszichiátriai betegségek tartósan emelkedett fenilalanin-vérszintek következtében kialakuló megjelenésének elkerülése érdekében.

A gyógyszerre adott választ a vér fenilalaninszintjének csökkenése határozza meg. A vér fenilalaninszintjét ellenőrizni kell a szapropterin-dihidroklorid beadása előtt, és az ajánlott kezdő adag 1 hetes alkalmazása után. Amennyiben a vér fenilalaninszintje nem csökken megfelelően, akkor az adag legfeljebb napi 20 mg/ttkg-os adagig hetente emelhető a vér fenilalaninszintjének egy hónapon át tovább folytatott hetenkénti ellenőrzése mellett. Ebben az időszakban az étrendből származó fenilalanin-bevitelt állandó szinten kell tartani.

A kielégítő terápiás válasz definíciója, hogy a vér fenilalaninszintje  $\geq 30$  százalékkal csökken vagy az adott betegben eléri a kezelőorvos által meghatározott terápiás fenilalanin- vérszint célértéket. Nem reagálóknak tekintendők azok a betegek, akik a leírt egyhónapos tesztperiódus alatt ezt a válaszsíntet nem érik el. Ezek a betegek nem kezelhetők a szapropterin-dihidrokloriddal és a szapropterin-dihidroklorid alkalmazását pedig fel kell függeszteni.

Amennyiben megállapították, hogy a beteg a gyógyszerre reagál, akkor az adag a terápiára adott válasz alapján a napi 5 – 20 mg/ttkg közötti dózistartományban változtatható.

Minden dózismódosítás után egy vagy két héttel, majd azt követően gyakorta a vér fenilalanin- és tirozinszintjének mérése javasolt a kezelőorvos irányítása mellett.



A szapropterin-dihidrokloriddal kezelt betegeknek korlátozott fenilalanin tartalmú étrendet kell betartaniuk és klinikai állapotukat rendszeresen értékelni kell (így monitorozni kell a vér fenilalanin- és tirozinszintjét, a tápanyagbevitelt és a pszichomotoros fejlődést).

### Különleges betegcsoport

#### *Idősek*

A szapropterin-dihidroklorid biztonságosságát és hatásosságát 65 év feletti betegeknél nem igazolták. Körültekintően kell eljárni, ha a gyógyszert idős betegeknél írják fel.

#### *Vese- vagy májkárosodás*

A szapropterin-dihidroklorid hatásosságát és biztonságosságát vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem igazolták. Körültekintően kell eljárni, ha a gyógyszert ilyen betegeknél írják fel.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az adagolás mind a felnőttek, mind a gyermekek és serdülők esetében megegyező.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás, feloldás után.

A Sapropterin Dipharma tablettát étkezés közben kell bevenni a felszívódás elősegítése érdekében.

PKU-ban szenvedő betegeknél a Sapropterin Dipharma-t napi egyszeri adagként kell alkalmazni, minden egyes nap ugyanabban az időpontban, lehetőleg reggel.

BH4-hiányban szenvedő betegek esetén a napi teljes adagot 2-3 kisebb dózissra osztva kell bevenni a nap folyamán.

Az oldatot a kezdeti feloldódást követő 30 percen belül meg kell inni. A fel nem használt oldatot az alkalmazás után ki kell dobni.

#### 20 kg-nál nagyobb testtömegű betegek

A tasak(ok) tartalmát 120-240 ml vízbe kell helyezni, és feloldódásig kevergetni kell.

#### Legfeljebb 20 kg-os testtömegű gyermekek (csak 100 mg port tartalmazó tasakok használhatók)

A legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek számára történő adagolásához szükséges mérőeszközöket (azaz 20, 40, 60, 80 ml-es beosztásokkal ellátott adagolópotharát; 1 milliliteres beosztásokkal ellátott 10 ml-es és 20 ml-es szájfecskendőt) nem tartalmazza a Sapropterin Dipharma csomag. Ezekkel az eszközökkel ellátják a veleszületett anyagcsere-rendellenességekre szakosodott gyermekgyógyászati központokat, így ők biztosítani tudják azokat a betegek gondozói számára.

A megfelelő számú 100 mg-os tasakot az 1-4. táblázatban feltüntetett mennyiségű vízben kell feloldani, az előírt napi teljes adag alapján.

Amennyiben ennek az oldatnak csak egy részét kell beadni, szájfecskendőt kell alkalmazni a beadandó oldat térfogatának felszívásához. Az oldatot ezután a gyógyszer beadásához használt másik adagolópothárba lehet átadagolni. Csecsemőknél szájfecskendő is használható. Legfeljebb 10 ml-es mennyiség beadásához 10 ml-es szájfecskendőt, 10 ml-nél nagyobb mennyiség beadásához pedig 20 ml-es szájfecskendőt kell használni.

### **1. táblázat: A napi 2 mg/ttkg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében**

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	A feloldandó tasakok száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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

\*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a por feloldását követő 30 percen belül.

**2. táblázat: A napi 5 mg/ttkg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében**

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	A feloldandó tasakok száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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
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

\*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a por feloldását követő 30 percen belül.

**3. táblázat: A napi 10 mg/ttkg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében**

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	A feloldandó tasakok száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat * (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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

\*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a por feloldását követő 30 percen belül.

**4. táblázat: A napi 20 mg/ttkg-os adagra vonatkozó adagolási táblázat legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek esetében**

Testtömeg (kg)	Teljes adag (mg/nap)	A feloldandó tasakok száma (csak 100 mg-os hatáserősség)	Oldódási térfogat (ml)	Az alkalmazandó oldat térfogata (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
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

\*A napi teljes dózis mennyiségét jelöli.

Öntse ki a fel nem használt oldatot a por feloldását követő 30 percen belül.

A tisztításhoz ki kell venni a dugattyút a szájfecskendő hengeréből. Meleg vízzel el kell mosni a szájfecskendő mindkét részét és az adagolópotharát, és hagyni kell a levegőn megszáradni. Miután a

szájfecskendő megszáradt, vissza kell tenni a dugattyút a hengerbe. A szájfecskendőt és az adagolópotharát a következő használatig el kell tenni.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### A táplálékkal történő fenilalanin-bevitel

A szapropterin-dihidrokloriddal kezelt betegeknek korlátozott fenilalanin tartalmú étrendet kell betartaniuk és klinikai állapotukat rendszeresen értékelni kell (így monitorozni kell a vér fenilalanin- és tirozinszintjét, a tápanyagbevitelt és a pszichomotoros fejlődést).

#### A vér alacsony fenilalanin- és tirozinszintje

A fenilalanin-tirozin-dihidroxi-L-fenilalanin (DOPA) anyagcsere-útvonal tartósan fennálló vagy ismétlődő diszfunkciója a szervezetben hiányos fehérje- és neurotranszmitter-szintézishez vezethet. Az idegrendszer fejlődési zavarai társultak, ha a csecsemő tartósan alacsony vér fenilalanin- és tirozinszintnek volt kitéve. A vér fenilalanin- és tirozinszintjének, valamint a tápanyagegyensúly megfelelő kontrolljának biztosítása érdekében a szapropterin-dihidroklorid szedésének ideje alatt a táplálékkal bevitt fenilalanin és összfehérje mennyiségére oda kell figyelni.

#### Egészségügyi problémák

Megbetegedések esetén javasolt az orvossal való konzultáció, mivel a vér fenilalaninszintje emelkedhet.

#### Görcsökkel járó betegségek

Körültekintően kell eljárni, amennyiben szapropterin-dihidrokloridot írnak fel levodopával kezelt betegek számára. BH4-hiányban szenvedő betegeknél a levodopa és szapropterin együttes alkalmazásakor görcsöket, a görcsök exacerbációját, fokozott izgatottságot és ingerlékenységet figyeltek meg (lásd 4.5 pont).

#### A kezelés megszakítása

A kezelés megszakítása után előfordulhat rebound jelenség, azaz a vér fenilalaninszintjének kezelés előtti értéket meghaladó szintre történő emelkedése.

#### Káliumtartalom

##### *Sapropterin Dipharma 100 mg por belsőleges oldathoz*

Ez a gyógyszer tasakonként 0,3 mmol (11,7 mg) káliumot tartalmaz. Ezt figyelembe kell venni csökkent vesefunkcióval vagy kontrollált káliumdietával rendelkező betegek esetén.

##### *Sapropterin Dipharma 500 mg por belsőleges oldathoz*

Ez a gyógyszer tasakonként 1,6 mmol (62,6 mg) káliumot tartalmaz. Ezt figyelembe kell venni csökkent vesefunkcióval vagy kontrollált káliumdietával rendelkező betegek esetén.

### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Bár a dihidrofolsav-reduktáz gátlók (pl. metotrexát, trimetoprim) egyidejű alkalmazását nem vizsgálták, ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a BH4 metabolizmust. Óvatosság javasolt, amennyiben a szapropterin-dihidroklorid szedése alatt ilyen gyógyszereket használnak.

A BH4 a nitrogén-monoxid szintetáz enzim egyik kofaktora. Óvatosság javasolt minden olyan esetben, amikor a szapropterin-dihidrokloridot egyidejűleg adják olyan gyógyszerekkel, beleértve a lokálisan alkalmazott készítményeket is, melyek értágulatot okoznak a nitrogén-monoxid (NO) metabolizmusának vagy hatásának befolyásolásával. Ide tartoznak a klasszikus NO-donorok (pl. glicerin-trinitrát (GTN), izoszorbid-dinitrát (ISDN), nitroprusszid-nátrium (SNP), molszidomin), az 5-ös típusú foszfodiészteráz (PDE-5) gátlók és a minoxidil.

Körültekintően kell eljárni, amennyiben szapropterin-dihidrokloridot írnak fel levodopával kezelt betegek számára. BH4-hiányban szenvedő betegeknél a levodopa és szapropterin együttes alkalmazásakor görcsrohamokat, a görcsrohamok kiújulását, fokozott izgatottságot és ingerlékenységet figyeltek meg.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a szapropterin-dihidroklorid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés vagy a szülés utáni fejlődés tekintetében.

A betegséghez társuló anyai és/vagy embrionális/magzati kockázati adatok, amelyek a phenylketonuriában (PKU) szenvedő anyáknál bekövetkezett közepes mennyiségű terhességen és élveszületésen (300-1000 között) alapuló Anyai Phenylketonuria Kollaborációs Vizsgálatból (Maternal Phenylketonuria Collaborative Study) állnak rendelkezésre, azt igazolták, hogy a kontrollálatlan, 600 µmol/l feletti fenilalaninszint az idegrendszeri, szív-, valamint növekedési rendellenességek és az arc dysmorphia nagyon magas incidenciájával jár.

Az anyai vér fenilalaninszintjét ezért a terhesség előtt és alatt szorosan ellenőrizni kell. Káros hatással lehet az anyára és a magzatra, amennyiben a terhesség előtt és alatt nem ellenőrzik szorosan az anya fenilalaninszintjét. Ennél a betegcsoportnál az elsőként választandó kezelés orvosi felügyelet mellett a táplálékkal történő fenilalanin-bevitel korlátozása a terhesség előtt és alatt.

A szapropterin-dihidroklorid adását csak abban az esetben szabad mérlegelni, ha a szigorú étrendi kezelés nem csökkenti kielégítően a vér fenilalaninszintjét. Terhes nőknek csak gondos mérlegelést követően rendelhető.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a szapropterin vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az emberi anyatejbe. A szapropterin-dihidroklorid nem alkalmazható szoptatás alatt.

##### Termékenység

Preklinikai vizsgálatok során nem észlelték a szapropterin hím vagy nőstény termékenységre gyakorolt hatását.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Szapropterin Dipharma nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonsági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során a szapropterin-dihidrokloriddal (5 – 20 mg/ttkg/nap adagban) kezelt 579, 4 éves és idősebb beteg körülbelül 35%-ánál észleltek mellékhatásokat. A leggyakrabban fejfájásról és orrfolyásról számoltak be.

Egy további klinikai vizsgálatban szapropterin-dihidrokloriddal (10 vagy 20 mg/ttkg/nap) kezelt 27, 4 év alatti gyermek körülbelül 30%-ánál tapasztaltak mellékhatásokat. A leggyakrabban jelentett mellékhatás a „csökkent aminosavszint” (hypophenylalaninaemia), a hányás, valamint a rhinitis volt.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kulcsfontosságú klinikai vizsgálatok során és a szapropterin forgalomba hozatalát követő tapasztalatok során a következő mellékhatásokat azonosították.

A következőkben használt gyakorisági terminológiára az alábbi definíciók érvényesek: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: Túlérzékenységi reakciók (a súlyos allergiás reakciókat is beleértve) és kiütések

#### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakori: Hypophenylalaninaemia

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Fejfájás

#### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Orrfolyás

Gyakori: Garat- és gégefájdalom, orrdugulás, köhögés

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Hasmenés, hányás, hasi fájdalom, dyspepsia, hányinger

Nem ismert: Gastritis, oesophagitis

#### Gyermekek és serdülők

Gyermekek esetében a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága lényegében hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltakhoz.

#### A feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

### **4.9 Túlادagolás**

A szapropterin-dihidroklorid javasolt maximális 20 mg/ttkg/nap adagot meghaladó dózisban való alkalmazása után fejfájásról és szédülésről számoltak be. A túlادagolás kezelésének a tünetekre kell irányulnia. A QT-intervallum rövidülését (-8,32 ms) mutatták ki egy 100 mg/ttkg-os, egyszeri, terápiás dózis felett végzett vizsgálatban (az ajánlott dózis 5-szöröse). Ezt olyan betegek kezelésénél kell figyelembe venni, akik korábban megrövidült QT-intervallummal rendelkeztek (például familiáris rövid QT-szindrómás betegek esetében).

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, ATC kód: A16AX07

#### Hatásmechanizmus

A hyperphenylalaninaemiát (HPA) a vér fenilalaninszint kóros emelkedése alapján diagnosztizálják, és általában a fenilalanin-hidroxiláz enzimet (fenilketonuria, PKU) vagy a (BH4 hiány esetén) 6R-tetrahydrobiopterin (6R-BH4) enzimet kódoló gének autoszomális recesszív mutációi okozzák bioszintézis vagy regeneráció során. A BH4-hiány olyan betegségek csoportja, melyeket a BH4 bioszintézisében vagy újrahasonításában részt vevő öt enzimet kódoló gének közül az egyiket érintő mutációk vagy deléciók okoznak. A fenilalanin egyik esetben sem alakítható át hatékonyan tirozin aminosavvá, melynek következtében a vérben a fenilalaninszint megemelkedik.

A szapropterin a fenilalanin-, tirozin- és triptofán-hidroxilázok egyik természetesen előforduló kofaktorának, a 6R-BH4-nek szintetikus változata.

A szapropterin-dihidroklorid alkalmazásának elméleti alapja BH4-re reagáló PKU-ban szenvedő betegeknél a hibás fenilalanin-hidroxiláz csökkent aktivitásának fokozása és így a fenilalanin oxidatív anyagcseréjének fokozása vagy helyreállítása olyan mértékben, ami elégséges ahhoz, hogy a vér fenilalaninszintje csökkenjen vagy ne változzon; illetve a fenilalanin további felhalmozódásának megakadályozása vagy csökkentése; valamint az étrendben lévő fenilalanin iránti tolerancia fokozása. BH4-hiányos betegeknél a szapropterin-dihidroklorid alkalmazásának elméleti alapja a csökkent BH4-szintek helyreállítása és így a fenilalanin-hidroxiláz aktivitásának helyreállítása.

#### Klinikai hatásosság

A szapropterin esetében végzett III. fázisú klinikai fejlesztési program részeként két randomizált placebokontrollos vizsgálatot végeztek PKU-ban szenvedő betegek bevonásával. Ezen vizsgálatok eredménye kimutatta, hogy a szapropterin hatékonyan csökkenti a vér fenilalaninszintjét és javítja az étkezéssel bevitt fenilalanin iránti toleranciát.

A 10 mg/ttkg/nap adagban adott szapropterin-dihidroklorid a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a vér fenilalaninszintjét 88 olyan, nem megfelelően beállított PKU-s személynél, akiknél a szűréskor emelkedett volt a vér fenilalaninszintje. A vér kiindulási fenilalanin szintje a szapropterinnel kezelt csoportban és a placebóval kezelt csoportban hasonló volt, az átlagos  $\pm$  SD kiindulási vér-fenilalanin-szint  $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ , illetve  $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$  volt. A vér fenilalaninszintjének átlagos  $\pm$  SD csökkenése a kiindulási értékhez képest a 6 hetes vizsgálati időszak végén  $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$  volt a szapropterinnel kezelt csoportban ( $n=41$ ), szemben a  $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ -es növekedéssel a placebo csoportban ( $n=47$ ) ( $p<0,001$ ). Azoknál a betegeknél, akiknél a vér kiindulási fenilalaninszintje nagyobb volt mint  $600 \mu\text{mol/l}$ , a szapropterinnel kezelték 41,9%-ánál (13/31) és a placebóval kezelték 13,2%-ánál (5/38) csökkent a vér fenilalaninszintje  $600 \mu\text{mol/l}$  alá a 6 hetes vizsgálati időszak végére ( $p=0,012$ ).

Egy másik, 10 hetes placebokontrollos vizsgálatban 45 olyan PKU-s beteg vett részt, akiknél a vér fenilalaninszintjét tartósan fenilalaninban szegény étrenddel állították be (a bevásárláskor a vér fenilalaninszintje  $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ ). A betegeket 3:1 arányban randomizálták napi 20 mg/ttkg szapropterin-hidrokloriddal ( $n=33$ ) vagy placebóval ( $n=12$ ) kezelt csoportokba. Három hétig tartó, napi 20 mg/ttkg szapropterinnel végzett kezelést követően a vér fenilalaninszintje szignifikánsan csökkent. Ebben a csoportban a vér kiindulási fenilalaninszintjéhez képest a csökkenés mértéke (átlag $\pm$ szórás)  $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$  volt ( $p < 0,001$ ). Három hét után a szapropterinnel és a placebóval kezelt csoportok egyaránt korlátozott fenilalanin tartalmú étrenden maradtak és az étrendi fenilalanin-

bevitelt standardizált fenilalanin tartalmú kiegészítővel fokozták vagy csökkentették, azzal a céllal, hogy a vér fenilalaninszintje 360  $\mu\text{mol/l}$  alatt legyen. A szapropterinnel kezelt csoportban a táplálékkal bevitt fenilalaninnal szembeni tolerancia lényegesen eltérő volt a placebo csoportban észlelthez képest. Az étrendi fenilalanin tolerancia növekedése a napi 20 mg/ttkg szapropterin-hidrokloriddal kezelt csoportban (átlag $\pm$ szórás)  $17,5 \pm 13,3$  mg/ttkg/nap volt, szemben a placebóval kezelt csoportban észlelt  $3,3 \pm 5,3$  mg/ttkg/nap ( $p=0,006$ ) értékkel. A szapropterinnel kezelt csoportban az átlagos  $\pm$  SD teljes étrendi fenilalanin tolerancia  $38,4 \pm 21,6$  mg/ttkg/nap volt a 20 mg/ttkg/nap szapropterin-dihidrokloriddal végzett kezelés alatt, szemben a kezelés előtti  $15,7 \pm 7,2$  mg/ttkg/nap értékkel.

### Gyermekek és serdülők

A szapropterin biztonságosságát, hatásosságát és populációs farmakokinetikáját 7 év alatti gyermekeknél két nyílt elrendezésű vizsgálat során értékelték.

Az első vizsgálat egy többközpontú, nyílt elrendezésű, randomizált, kontrollos vizsgálat volt, amelybe olyan 4 év alatti gyermekeket vontak be, akiknél igazolták a PKU diagnózisát.

Az 56, 4 év alatti PKU-s gyermeket 1:1 arányban randomizálták napi 10 mg/ttkg/nap szapropterin és mellette csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend ( $n=27$ ) alkalmazására, illetve csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend önmagában történő alkalmazására ( $n=29$ ) a 26 hetes vizsgálati időszak alatt.

Az volt a cél, hogy a 26 hetes vizsgálati időszak során az étrenddel bevitt mennyiség ellenőrzésével minden betegnél a 120-360  $\mu\text{mol/l}$ -es tartományon belül (a meghatározás szerint  $\geq 120$ - $<360$   $\mu\text{mol/l}$ ) tartsák a vér fenilalaninszintjét. Ha körülbelül 4 hét elteltével a beteg fenilalanin-toleranciája nem nőtt több mint 20%-kal a kiindulási értékhez képest, a szapropterin adagját egyetlen lépésben 20 mg/ttkg/nap-ra emelték.

A vizsgálat eredményei azt igazolták, hogy napi 10 vagy 20 mg/ttkg/nap szapropterin adagolása csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend mellett statisztikailag szignifikáns javuláshoz vezet az étrenddel bevitt fenilalanin-toleranciában a csökkentett fenilalanin tartalmú étrend önmagában történő alkalmazásához képest, miközben a vér fenilalaninszintje a céltartományban ( $\geq 120$ - $<360$   $\mu\text{mol/l}$ ) maradt. A korrigált átlagos étrendi fenilalanin-tolerancia a szapropterint csökkentett fenilalanin tartalmú étrend mellett alkalmazó csoportban napi 80,6 mg/ttkg volt, ami statisztikailag szignifikánsan magasabb ( $p<0,001$ ), mint a csökkentett fenilalanin-tartalmú étrendet önmagában alkalmazó kezelési csoportban tapasztalt, korrigált átlagos étrendi fenilalanin-tolerancia (napi 50,1 mg/ttkg). A klinikai vizsgálat kiterjesztett időszakában a szapropterin-kezelés mellett csökkentett fenilalanin-tartalmú étrendet alkalmazó betegeknél fennmaradt az étkezéssel bevitt fenilalanin iránti tolerancia, ami több mint 3,5 éven keresztül tartósan kedvező hatást mutatott.

A második vizsgálat egy multicentrikus, nem kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melyben a csökkentett fenilalanin-tartalmú étrend mellett 20 mg/ttkg/nap dózisban alkalmazott szapropterin biztonságosságát és a neurokognitív funkció fenntartására gyakorolt hatását értékelték a vizsgálatba való belépéskor 7. életévet be nem töltött, PKU-ban szenvedő gyermekeknél. A vizsgálat első (4 hetes) részében a betegek szapropterinre adott válaszát vizsgálták; a második rész (legfeljebb 7 éven át tartó utánkövetés) során a neurokognitív funkciókat értékelték az életkornak megfelelő mérőeszközökkel, illetve nyomon követték a hosszú távú biztonságosságot a szapropterinre választ adó betegeknél. A már meglévő neurokognitív károsodásban szenvedő betegeket ( $\text{IQ} < 80$ ) kizárták a vizsgálatból. Kilencvenhárom beteget vontak be az első részbe, és 65 beteget a második részbe, akik közül 49 (75%) beteg teljesítette a vizsgálatot, közülük pedig 27 (42%) beteg esetén mértek teljeseszt IQ-t (FSIQ) a 7. évben.

A diétás ellenőrzés fő mutatóit 133  $\mu\text{mol/l}$  és 375  $\mu\text{mol/l}$  vérfenilalanin között tartották minden korcsoportban minden időpontban. A kiinduláskor mért Bayley-III (102,  $\text{SD}=9,1$ ,  $n=27$ ), WPPSI-III (101,  $\text{SD}=11$ ,  $n=34$ ) és WISC-IV (113,  $\text{SD}=9,8$ ,  $n=4$ ) átlagpontoszámok a normatív populációra jellemző átlagos tartományba estek.

Azon 62 betegnél, akiknél legalább két FSIQ-értékelést végeztek, 95%-os alsó konfidenciakorlát mellett az átlagos változás egy kétéves átlagidőszakon belül  $-1,6$  pont volt, ami beleesik a klinikailag várt  $\pm 5$  pontos variációtartományba. Nem azonosítottak további mellékhatásokat a szapropterin hosszú távú alkalmazása során 7. életévet be nem töltött gyermekeknél.



4 évesnél fiatalabb BH4-hiányos gyermekeknél korlátozott számú vizsgálat történt ugyanezen hatóanyag (szapropterin) másik gyógyszerformájával vagy egy nem törzskönyvezett BH4 készítménnyel.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A feloldott tableta bevétele után a szapropterin felszívódik és éhomi állapotban az adag bevitelét követően 3-4 órával éri el a vérben az átlagos maximális koncentrációt ( $C_{max}$ ). A szapropterin felszívódásának sebességét és mértékét az étel befolyásolja. A szapropterin felszívódása az éhomi állapothoz képest nagyobb mértékű magas zsír- és energiatartalmú étkezés után, amelynek eredményeként az alkalmazást követően 4-5 órával 40-85%-kal nagyobb átlagos maximális vérszint alakul ki.

Az abszolút biohasznosulás vagy emberben a szájon át történő bevételt követő biohasznosulás mértéke nem ismert.

### Eloszlás

A teljes és a redukált biopterin koncentrációk értékelése alapján nem klinikai vizsgálatokban a szapropterin döntően a vese, a mellékvese és a máj állományában oszlott meg. Patkányoknál a radioaktív izotóppal jelölt szapropterin intravénás beadása után a magzatokban is kimutattak radioaktivitást. Patkányoknál kimutatták, hogy intravénásan beadva a biopterin egészében kiválasztódik az anyatejjel. Patkányoknál 10 mg/ttkg szapropterin-dihidroklorid szájon át történő beadása esetén nem figyeltek meg az össz biopterin-koncentrációk emelkedést sem a magzatban, sem az anyatejben.

### Biotranszformáció

A szapropterin-dihidroklorid döntően a májban metabolizálódik dihidrobiopterinné és biopterinné. Mivel a szapropterin-dihidroklorid a természetben előforduló 6R-BH4 szintetikus változata, okkal feltételezhető, hogy ugyanúgy metabolizálódik, beleértve a 6R-BH4 regenerációt is.

### Elimináció

Patkányoknál intravénás beadást követően a szapropterin-dihidroklorid döntően a vizeletben választódik ki. Szájon át történő beadást követően elsősorban a székletben ürül, kis hányadban a vizeletben választódik ki.

### Populációs farmakokinetika

A szapropterin születéstől 49 éves korig terjedő életkorú betegeket magába foglaló populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy a testtömeg az egyetlen olyan kovariáns, amely lényegesen befolyásolja a clearance-t és az eloszlási térfogatot.

### Gyógyszerkölcsonhatások

#### In vitro vizsgálatok

A szapropterin *in vitro* nem gátolta a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A4/5 enzimeket és nem indukálta a CYP1A2, 2B6, vagy 3A4/5 enzimeket.

Egy *in vitro* vizsgálat alapján fennáll a lehetősége, hogy a szapropterin-dihidroklorid terápiás dózisokban gátolhatja a p-glikoproteint (P-gp) és az emlőrák-rezisztencia fehérjét (BCRP) a bélben. A szapropterin magasabb intesztinális koncentrációja szükséges a BCRP gátlásához, mint a P-gp

gátlásához, ugyanis a bélben a BCRP gátlásához alacsonyabb inhibitoros potenciál tartozik (IC<sub>50</sub>=267 μM), mint a P-gp gátlásához (IC<sub>50</sub>=158 μM).

### In vivo vizsgálatok

Egészséges alanyoknál a 20 mg/ttkg maximális terápiás dózisban alkalmazott egyszeri szapropterin adag nem fejtett ki hatást a vele egyidejűleg adott digoxin (P-gp szubsztrát) egyszeri dózisének farmakokinetikájára. Az *in vitro* és *in vivo* eredmények alapján a szapropterin együttes alkalmazása valószínűleg nem növeli a BCRP-szubsztrát gyógyszerek szisztémás expozícióját.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági (központi idegrendszeri, légzőszervi, szív- és érrendszeri, húgy-ivarszervi) és a reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányoknál szapropterin-dihidroklorid adagok krónikus orális alkalmazása után azt figyelték meg, hogy a vesében fokozódott a mikroszkópos morfológiai eltérések (gyűjtőcsatorna bazofília) incidenciája olyan expozíció mellett, ami megfelel a javasolt maximális humán adagnak vagy kissé meghaladja azt.

Kimutatták, hogy a szapropterin baktériumsejtekben enyhén mutagén, illetve, hogy kínai hörcsög tüdő- és petefészeksejtekben hatására fokozódnak a kromoszóma-aberrációk. Mindazonáltal az emberi limfocitákon végzett *in vitro* vizsgálatok, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz tesztek során genotoxicitást nem mutattak ki.

Egy egerekben végzett orális karcinogenitási vizsgálat során nem figyeltek meg tumorkeltő hatást egészen 250 mg/ttkg napi dóziséig (a humán terápiás dózistartomány 12,5 – 50-szerese).

A biztonságossági farmakológiai és ismételt dózis toxicitási vizsgálatok során hányást figyeltek meg. A hányást a szapropterint tartalmazó oldat kémhatásával összefüggő jelenségnek tekintik.

Patkányoknál és nyulaknál nem találtak teratogén hatásra utaló egyértelmű bizonyítékot az embernél javasolt, a testfelszínre számított maximális dóziséknél körülbelül 3-szor, illetve 10-szer nagyobb dózisék mellett.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mannit ( E421)  
Kálium-citrát (E332)  
Szukralóz (E955)  
Aszkorbinsav (E300)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Polietilén-tereftalát, alumínium, polietilén laminált tasak, négy oldalról hőzárással. A tasak sarkában egy belső bevágás található, amely megkönnyíti a tasak felbontását.

Minden doboz 30 tasakot tartalmaz.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

### Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### Kezelés

A Sapropterin Dipharma belsőleges oldathoz való por vízben való feloldása után az oldat tiszta, színtelen vagy sárgás színű lesz. A használati utasítást lásd a 4.2 pontban.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Dipharma Arzneimittel GmbH  
Offheimer Weg 33  
65549 Limburg a. d. Lahn  
Németország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1620/003 100 mg tasak  
EU/1/21/1620/004 500 mg tasak

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 16/02/2022

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Depo-Pack Srl  
Via Giovanni Morandi 28  
21047 Saronno (VA)  
Olaszország

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Málta

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A DOBOZ és A TARTÁLY CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sapropterin Dipharma 100 mg oldódó tableta

sapropterin dihydrochloride

**2. A HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg szapropterin-dihidrokloridot tartalmaz oldódó tablettánként ami 77 mg szapropterinnek felel meg.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

oldódó tableta

30 oldódó tableta

120 oldódó tableta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I).**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás, feloldás után.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, AMELY SZERINT MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az üveget tartsa szorosan lezárva.



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Dipharma Arzneimittel GmbH  
Offheimer Weg 33  
65549 Limburg a. d. Lahn  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1620/001  
EU/1/21/1620/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

[Csak karton]  
Sapropterin Dipharma 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

[Csak karton]  
Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ -OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

[Csak karton]  
PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ 100 mg por belsőleges oldathoz**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Sapropterin Dipharma 100 mg por belsőleges oldathoz

Sapropterin dihydrochloride

### 2. A HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg szapropterin-dihidrokloridot tartalmaz tasakonként, ami 77 mg szapropterinnek felel meg.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Káliumot is tartalmaz. A további információkat illetően lásd a betegtájékoztatót

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges oldathoz.

30 tasak

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I).

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás, feloldás után.

Egyszer használatos tasakok.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, AMELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Dipharma Arzneimittel GmbH  
Offheimer Weg 33  
65549 Limburg a. d. Lahn  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1620/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sapropterin Dipharma 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ -OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK 100 mg**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sapropterin Dipharma 100 mg por belsőleges oldathoz

sapropterin dihydrochloride

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Szájon át történő alkalmazásra

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ 500 mg por belsőleges oldathoz**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Sapropterin Dipharma 500 mg por belsőleges oldathoz

Sapropterin dihydrochloride

### 2. A HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg szapropterin-dihidrokloridot tartalmaz tasakonként, ami 384 mg szapropterinnek felel meg.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Káliumot is tartalmaz. A további információkat illetően lásd a betegtájékoztatót

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges oldathoz.

30 tasak

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I).

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás, feloldás után.

Egyszer használatos tasakok.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, AMELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Dipharma Arzneimittel GmbH  
Offheimer Weg 33  
65549 Limburg a. d. Lahn  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1620/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sapropterin Dipharma 500 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ -OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK 500 mg**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sapropterin Dipharma 500 mg por belsőleges oldathoz

sapropterin dihydrochloride

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Sapropterin Dipharma 100 mg oldódó tabletta szapropterin-dihidroklorid (sapropterin dihydrochloride)

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Sapropterin Dipharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sapropterin Dipharma szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Sapropterin Dipharma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sapropterin Dipharma-t tárolni?
6. A csomag tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Sapropterin Dipharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Sapropterin Dipharma a szapropterin hatóanyagot tartalmazza, ami a szervezetben is jelen levő, tetrahydrobiopterinnek (BH4) nevezett molekula szintetikus másolata. A BH4-re ahhoz van szüksége a szervezetnek, hogy a fenilalaninnak nevezett aminosavat egy másik aminosav, a tirozin felépítésére alakíthassa át.

A Sapropterin Dipharma-t a hiperfenilalaninémia (HPA) vagy a fenilketonuria (PKU) kezelésére használják minden korosztályban. A HPA-t és a PKU-t a vér kórosan magas fenilalaninszintje okozza, ami káros hatású lehet. A Sapropterin Dipharma egyes, a BH4-re reagáló betegeknel csökkenti ennek szintjét és segíthet növelni azt a fenilalanin-mennyiséget, amelyet még az étrend tartalmazhat.

Ezt a gyógyszert bármely korcsoportba tartozó betegeknel a BH4-hiánynak nevezett öröklődő betegség kezelésére is alkalmazzák, melyben a szervezet nem tud elegendő mennyiségű BH4-et termelni. Az igen alacsony BH4- szintek miatt a fenilalanin nem hasznosul megfelelően és annak szintje megemelkedik. A Sapropterin Dipharma csökkenti a vérben a káros fenilalanin-többletet és fokozza az ételben lévő fenilalanin iránti toleranciát annak a BH4-nek a pótlása révén, amit a szervezet nem tud előállítani.

#### **2. Tudnivalók a Sapropterin Dipharma szedése előtt**

##### **Ne szedje a Sapropterin Dipharma-t:**

- Ha allergiás a szapropterinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Sapropterin Dipharma szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, különösen az alábbi esetekben:

- Ön 65 éves vagy annál idősebb
- problémák vannak a veséjével vagy a májával
- ha beteg. Megbetegedések esetén javasolt az orvossal való konzultáció, mivel a vér fenilalaninszintje emelkedhet.
- hajlamos görcsrohamokra

Amennyiben Sapropterin Dipharma-val kezelik, orvosa meg fogja vizsgáltatni az Ön vérének, hogy megállapítsa, az mennyi fenilalanint és tirozint tartalmaz. Szükség esetén úgy dönthet, hogy módosítja a Sapropterin Dipharma adagját vagy az Ön étrendjét.

A diétás kezelést a kezelőorvosa által javasolt módon továbbra is folytatnia kell. Ne változtasson étrendjén anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával. Amennyiben vérének fenilalaninszintje nincs megfelelően beállítva, még akkor is súlyos ideggyógyászati problémák alakulhatnak ki Önnél, ha Sapropterin Dipharma-t szed. Kezelőorvosának a Sapropterin Dipharma-kezelés alatt továbbra is gyakran ellenőriznie kell vérének fenilalaninszintjét, **megbizonyosodva ezzel arról, hogy vérének fenilalaninszintje nem túl magas, illetve nem túl alacsony.**

### **Egyéb gyógyszerek és a Sapropterin Dipharma**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak valamelyikét alkalmazza:

- levodopa (Parkinson-kór kezelésére adják)
- rákos megbetegedés kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például metotrexát)
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. trimetoprim)
- értágulatot okozó gyógyszerek (például glicerin-trinitrát (GTN), izoszorbid-dinitrát (ISDN), nitroprusszid-nátrium (SNP), molszidomin, minoxidil).

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhes, kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy a fenilalaninszintet hogyan kell megfelelő szinten tartani. Káros hatással lehet Önre és gyermekére, amennyiben ez a teherbeesés előtt, illetve a teherbeeséskor nincs szigorúan szabályozva. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a terhesség előtt és alatt a táplálékkal történő étrendi fenilalanin-bevitel korlátozását.

Ha a szigorú diéta nem csökkenti megfelelő mértékben a fenilalanin szintjét a vérben, kezelőorvosa mérlegelni fogja, hogy kell-e szednie ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem alkalmazható a szoptatás ideje alatt.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Sapropterin Dipharma várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Sapropterin Dipharma nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Sapropterin Dipharma-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

### **Adagolás PKU esetén**

A PKU-ban szenvedő betegeknél a Sapropterin Dipharma javasolt kezdő adagja 10 mg testtömeg-kilogrammonként. Az oldódó tablettákat naponta egyszer, a felszívódás fokozása érdekében étkezés közben kell bevenni, minden nap ugyanabban az időpontban, lehetőleg reggel. Állapotától függően kezelőorvosa módosíthatja az adagot, mely testtömeg-kilogrammonként általában napi 5 és 20 mg között változik.

#### **Adagolás BH4-hiány esetén**

A Sapropterin Dipharma ajánlott kezdő adagja BH4-hiányban szenvedő betegeknél 2 – 5 mg testtömeg-kilogrammonként. A Sapropterin Dipharma-t étkezés közben vegye be, hogy fokozza a felszívódást. Ossa fel a teljes napi adagot 2 vagy 3 adagra, a nap folyamán bevéve. Az Ön állapotától függően kezelőorvosa módosíthatja az adagot, ez testtömeg-kilogrammonként legfeljebb napi 20 mg lehet.

**Az alábbi táblázat azt mutatja be, hogyan számítják a megfelelő adagot**

Testtömeg (kg)	100 mg-os tabletták száma (dózis: 10 mg/ttkg)	100 mg-os tabletták száma (dózis: 20 mg/ttkg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

#### **Az alkalmazás módja**

PKU-s betegek esetében a teljes napi adagot naponta egyszer, minden nap ugyanabban az időben kell bevenni, lehetőleg reggel.

BH4-hiányban szenvedő betegeknél a teljes napi adagot 2 vagy 3 adagra osztják a nap folyamán.

#### Alkalmazás bármely betegnél

Az előírt számú tablettát tegye egy pohár vagy csésze vízbe az alább pontosan leírtak szerint, és keverje, amíg fel nem oldódik.

A tabletták feloldódása néhány percig is eltarthat. A tabletták gyorsabb oldódása érdekében a tablettákat összetörheti. Az oldatban esetleg apró részecskék lesznek láthatók, ez azonban nem befolyásolja a gyógyszer hatékonyságát.

Igya meg a feloldott Sapropterin Dipharma készítményt étkezés közben, az elkészítést követő 15-20 percen belül..

#### Alkalmazása 20 kg feletti testtömegű betegeknél

A tablettákat egy pohár vagy csésze (120 – 240 ml) vízbe kell tenni és feloldódásig keverni kell.

#### Alkalmazása legfeljebb 20 kg-os testtömegű gyermekeknél

Az adag a testtömegetől függ. Gyermeke növekedésével az adag változni fog. A kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt az alábbiakról:

- az egy adaghoz szükséges Sapropterin Dipharma tabletták száma
- egy adag Sapropterin Dipharma összekeveréséhez szükséges vízmennyiség
- azon oldat mennyisége, amelyet gyermekének kell adnia az előírt adaghoz.

Gyermekének az oldatot étkezés közben kell meginnia.

A feloldást követő 15-20 percen belül adja be gyermekének az előírt mennyiségű oldatot. Ha nem tudja beadni gyermeke adagját a tabletták feloldása után 15-20 percen belül, új oldatot kell készítenie, mivel a fel nem használt oldatot 20 percen túl nem szabad felhasználni.

*A Sapropterin Dipharma adagjának elkészítéséhez és beadásához szükséges kellékek*

- Az egy adaghoz szükséges Sapropterin Dipharma tabletták száma
- Egy 20, 40, 60 és 80 ml-es beosztásokkal ellátott adagoló pohár
- Egy pohár vagy csésze
- Kiskanál vagy egyéb tiszta eszköz a keveréshez
- Szájfecskendő (1 ml-es beosztással) (10 ml-es fecskendő  $\leq$  10 ml-es vagy 20 ml-es fecskendő 10 ml-nél nagyobb térfogatok beadásához)

Kérjen kezelőorvosától adagoló poharat a tabletták feloldásához és 10 ml-es vagy 20 ml-es adagoló szájfecskendőt, ha nem rendelkezik ezekkel a kellékekkel.

*Az adag elkészítésének és bevételének lépései:*

- Tegye az előírt számú tablettát az adagoló pohárba. Öntse a megfelelő mennyiségű vizet az adagoló pohárba kezelőorvosa utasításainak megfelelően (kezelőorvosa mondhatta például, hogy 20 ml-t használjon egy Sapropterin Dipharma tablettá feloldásához). Győződjön meg róla, hogy a folyadék mennyisége megfelel annak a mennyiségnek, amit kezelőorvosa mondott Önnek. Keverje a kiskanállal vagy egy tiszta eszközzel, amíg a tabletták fel nem oldódnak.
- Ha kezelőorvosa azt mondta Önnek, hogy az oldatnak csak egy részét kell alkalmaznia, akkor tegye az adagoló szájfecskendő hegyét az adagoló pohárba. A dugattyút lassan hátrahúzva szívja fel a kezelőorvosa utasításának megfelelő mennyiséget.
- A dugattyút lassan nyomva a szájfecskendőben lévő oldat teljes mennyiségét adagolja át a gyógyszer alkalmazásához használt pohárba vagy csészébe (ha például kezelőorvosa azt mondta, hogy 40 ml vízben oldjon fel két Sapropterin Dipharma tablettát, és 30 ml-t adjon be gyermekének, akkor kétszer kell használnia a 20 ml-es szájfecskendőt a 30 ml (pl. 20 ml + 10 ml) oldat felszívásához és az alkalmazáshoz használt pohárba vagy csészébe történő átadagolásához). Használjon 10 ml-es szájfecskendőt  $\leq$  10 ml-es mennyiségek beadásához, vagy 20 ml-es szájfecskendőt 10 ml-nél nagyobb mennyiségek beadásához.
- Ha a baba túl kicsi ahhoz, hogy pohárból vagy csészeből igyon, az oldatot a szájfecskendőn keresztül is beadhatja. Szívja fel a gyógyszeres csészében elkészített oldatból az előírt mennyiséget, és tegye a fecskendő hegyét kisgyermek szájába. Irányítsa a szájfecskendő hegyét a gyermek valamelyik oldali orcájának irányába. Egyszerre kis mennyiséget beadva lassan nyomja be a dugattyút, amíg az adagoló szájfecskendőben lévő oldat teljes mennyiségét be nem adta.
- Az esetlegesen megmaradt oldatot dobja ki. Vegye ki a dugattyút az adagoló szájfecskendő hengeréből. Meleg vízzel mossa el az adagoló szájfecskendő mindkét részét és a gyógyszeres csészét, és hagyja a levegőn megszáradni. Miután az adagoló szájfecskendő megszáradt, tegye vissza a dugattyút a hengerbe. A következő használatig tegye el az adagoló szájfecskendőt és az adagoló poharat.

#### **Ha az előírtnál több Sapropterin Dipharma-t vett be**

Amennyiben az előírtnál több Sapropterin Dipharma-t vett be, mellékhatásokat, így fejfájást és szédülést érezhet. Azonnal forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez, ha az előírtnál több Sapropterin Dipharma-t vett be.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Sapropterin Dipharma-t**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Sapropterin Dipharma szedését**

Ne hagyja abba a Sapropterin Dipharma szedését anélkül, hogy előtte ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, mivel a fenilalaninszint emelkedhet a vérében.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány esetben allergiás reakciókról (például bőrkiütésekről és súlyos reakciókról) számoltak be. Gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján a gyakoriság nem határozható meg):

Ha Önnél vörös, viszkető, kidudorodó felületek alakulnak ki (csalánkiütés), folyik az orra, szívdverése gyorsra vagy szabálytalanná válik, megduzzad a nyelve és a torka, tüsszög, sípolva vesz levegőt, súlyos légzési elégtelenség vagy szédülés lép fel, ez arra utalhat, hogy Önnél súlyos allergiás reakció alakult ki a gyógyszerrel szemben. Ha ezeket a tüneteket észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)  
Fejfájás és orrfolyás.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb egy beteget érint)  
Torokfájás, orrdugulás vagy orrdugulás, köhögés, hasmenés, hányás, gyomorfájás, túl alacsony fenilalaninszint a vérvizsgálatokban, emésztési zavarok és hányinger (hányinger) (lásd 2. pont: „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)  
Gastritis (a gyomor nyálkahártyájának gyulladása), oesophagitis (a nyelőcső nyálkahártyájának gyulladása).

#### **A mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található](#) elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell a Sapropterin Dipharma-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az üveget tartsa szorosan lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

### **6. A csomag tartalma és egyéb információk**

#### **Mit tartalmaz a Sapropterin Dipharma?**

- A készítmény hatóanyaga a szapropterin-dihidroklorid. 100 mg szapropterin-dihidrokloridot tartalmaz oldódó tablettánként (ami 77 mg szapropterinnek felel meg).
- Egyéb összetevők: mannit (E421), A típusú kroszpovidon, kopovidon K 28, aszkorbinsav (E300), nátrium-sztearil-fumarát, riboflavin (E101), vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551).  
Lásd 2. pont. A Sapropterin Dipharma nátriumot tartalmaz

**Milyen a Sapropterin Dipharma külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Sapropterin Dipharma 100 mg oldható tablettá fehér vagy csaknem fehér, körülbelül 10 mm × 3,65 mm méretű, kerek tablettá, egyik oldalán „11”, a másik oldalán bemetszéssel.

A tablettán lévő bemetszés nem a tablettá széttörésére szolgál.

Nedvszívó anyagot (szilícium-dioxid) tartalmazó, csavaros kupakkal ellátott, gyermekbiztos zárókupakkal ellátott palackokban kapható. 30 és 120 db oldható tablettát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Dipharma Arzneimittel GmbH

Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn

Németország

**Gyártó**

Depo-Pack Srl

Via Giovanni Morandi 28

21047 Saronno (VA)

Olaszország

vagy

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Málta

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma****Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információk az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

<http://www.ema.europa.eu> található.

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Sapropterin Dipharma 100 mg por belsőleges oldathoz**  
**Sapropterin Dipharma 500 mg por belsőleges oldathoz**  
szapropterin-dihidroklorid (sapropterin dihydrochloride)

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Sapropterin Dipharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sapropterin Dipharma szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Sapropterin Dipharma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sapropterin Dipharma-t tárolni?
6. A csomag tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Sapropterin Dipharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Sapropterin Dipharma a szapropterin hatóanyagot tartalmazza, ami a szervezetben is jelen levő, tetrahydrobiopterinnek (BH4) nevezett molekula szintetikus másolata. A BH4-re ahhoz van szüksége a szervezetnek, hogy a fenilalaninnak nevezett aminosavat egy másik aminosav, a tirozin felépítésére alakíthassa át.

A Sapropterin Dipharma-t a hiperfenilalaninémia (HPA) vagy a fenilketonuria (PKU) kezelésére használják minden korosztályban. A HPA-t és a PKU-t a vér kórosan magas fenilalaninszintje okozza, ami káros hatású lehet. A Sapropterin Dipharma egyes, a BH4-re reagáló betegeknél csökkenti ennek szintjét és segíthet növelni azt a fenilalanin-mennyiséget, amelyet még az étrend tartalmazhat.

Ezt a gyógyszert bármely korcsoportba tartozó betegeknél a BH4-hiánynak nevezett öröklődő betegség kezelésére is alkalmazzák, melyben a szervezet nem tud elegendő mennyiségű BH4-et termelni. Az igen alacsony BH4- szintek miatt a fenilalanin nem hasznosul megfelelően és annak szintje megemelkedik. A Sapropterin Dipharma csökkenti a vérben a káros fenilalanin-többletet és fokozza az ételben lévő fenilalanin iránti toleranciát annak a BH4-nek a pótlása révén, amit a szervezet nem tud előállítani.

#### 2. Tudnivalók a Sapropterin Dipharma szedése előtt

##### Ne szedje a Sapropterin Dipharma-t

- Amennyiben allergiás a szapropterinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Sapropterin Dipharma szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, különösen az alábbi esetekben:

- Ön 65 éves vagy annál idősebb,
- problémák vannak a veséjével vagy a májával
- ha beteg. Megbetegedések esetén javasolt az orvossal való konzultáció, mivel a vér fenilalaninszintje emelkedhet
- hajlamos görcsrohamokra

Amennyiben Sapropterin Dipharma-val kezelik, orvosa meg fogja vizsgáltatni az Ön vérért, hogy megállapítsa, az mennyi fenilalanint és tirozint tartalmaz. Szükség esetén úgy dönthet, hogy módosítja a Sapropterin Dipharma adagját vagy az Ön étrendjét.

A diétás kezelést a kezelőorvosa által javasolt módon továbbra is folytatnia kell. Ne változtasson étrendjén anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával. Amennyiben vérének fenilalaninszintje nincs megfelelően beállítva, még akkor is súlyos ideggyógyászati problémák alakulhatnak ki Önnél, ha Sapropterin Dipharma-t szed. Kezelőorvosának a Sapropterin Dipharma-kezelés alatt továbbra is gyakran ellenőriznie kell vérének fenilalaninszintjét, **megbizonyosodva ezzel arról, hogy vérének fenilalaninszintje nem túl magas, illetve nem túl alacsony.**

### **Egyéb gyógyszerek és a Sapropterin Dipharma**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak valamelyikét alkalmazza:

- levodopa (Parkinson-kór kezelésére adják)
- rákos megbetegedés kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például metotrexát)
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. trimetoprim)
- értágulatot okozó gyógyszerek (például glicerin-trinitrát (GTN), izoszorbid-dinitrát (ISDN), nitroprusszid-nátrium (SNP), molszidomin, minoxidil).

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhes, kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy a fenilalaninszintet hogyan kell megfelelő szinten tartani. Káros hatással lehet Önre és gyermekére, amennyiben ez a teherbeesés előtt, illetve a teherbeeséskor nincs szigorúan szabályozva. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a terhesség előtt és alatt táplálékkal történő étrendi fenilalanin-bevitel korlátozását.

Ha a szigorú diéta nem csökkenti megfelelő mértékben a fenilalanin szintjét a vérben, kezelőorvosa mérlegelni fogja, hogy kell-e szednie ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem alkalmazható a szoptatás ideje alatt.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Sapropterin Dipharma várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Sapropterin Dipharma káliumot tartalmaz**

*Sapropterin Dipharma 100 mg por belsőleges oldathoz*

Ez a gyógyszer tasakonként 0,3 mmol (11,7 mg) káliumot tartalmaz. Ezt figyelembe kell venni csökkent vesefunkcióval vagy kontrollált kálium diétával rendelkező betegek esetén.

*Sapropterin Dipharma 500 mg por belsőleges oldathoz*

Ez a gyógyszer tasakonként 1,6 mmol (62,6 mg) káliumot tartalmaz. Ezt figyelembe kell venni csökkent vesefunkcióval vagy kontrollált kálium diétával rendelkező betegek esetén.



### 3. Hogyan kell szedni a Sapropterin Dipharma-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Sapropterin Dipharma 500 mg csak 25 kg feletti testtömegű betegek számára alkalmazható.

#### Adagolás PKU esetén

A PKU-ban szenvedő betegeknél a Sapropterin Dipharma javasolt kezdő adagja 10 mg testtömeg-kilogrammonként. Az oldódó tablettákat naponta egyszer, a felszívódás fokozása érdekében étkezés közben kell bevenni, minden nap ugyanabban az időpontban, lehetőleg reggel. Állapotától függően kezelőorvosa módosíthatja az adagot, mely testtömeg-kilogrammonként általában napi 5 és 20 mg között változik.

#### Adagolás BH4-hiány esetén

A Sapropterin Dipharma ajánlott kezdő adagja BH4-hiányban szenvedő betegeknél 2 – 5 mg testtömeg-kilogrammonként. A Sapropterin Dipharma-t étkezés közben vegye be, hogy fokozza a felszívódást. Ossa fel a teljes napi adagot 2 vagy 3 adagra, a nap folyamán bevéve. Az Ön állapotától függően kezelőorvosa módosíthatja az adagot, ez testtömeg-kilogrammonként legfeljebb napi 20 mg lehet.

Az alábbi táblázat azt mutatja be, hogyan számítják ki a megfelelő adagot.

Testtömeg (kg)	100 mg-os tasakok száma (dózis 10 mg/ttkg)	100 mg-os tasakok száma (dózis 20 mg/ttkg)	500 mg-os tasakok száma (dózis 10 mg/ttkg)	500 mg-os tasakok száma (dózis 20 mg/ttkg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

#### Az alkalmazás módja

PKU-s betegek esetében a teljes napi adagot naponta egyszer, minden nap ugyanabban az időben kell bevenni, lehetőleg reggel.

BH4-hiányban szenvedő betegeknél a teljes napi adagot 2 vagy 3 adagra osztják a nap folyamán.

#### Alkalmazása 20 kg feletti testtömegű betegeknél

Győződjön meg arról, hogy tudja, milyen adag Sapropterin Dipharma port írt fel orvosa.

#### *Sapropterin Dipharma 100 mg por belsőleges oldathoz*

Nagyobb adagok esetén kezelőorvosa Sapropterin Dipharma 500 mg port is felírhat a belsőleges oldathoz.

#### *Sapropterin Dipharma 500 mg por belsőleges oldathoz*

A pontos adag érdekében kezelőorvosa Sapropterin Dipharma 100 mg port is felírhat a belsőleges oldathoz.

Tájékoztadjon arról, hogy a belsőleges oldat elkészítéséhez Sapropterin Dipharma 100 mg por vagy 500 mg por, esetleg mindkét gyógyszer szükséges az adagja előkészítéséhez.

Csak akkor nyissa ki a tasakot, ha készen áll a felhasználásra.

#### *A tasak(ok) előkészítése*

- Nyissa fel a Sapropterin Dipharma por belsőleges oldat tasakjait hajtogatással és feltépéssel, vagy a tasak felső sarkában lévő szagatott vonal mentén elvágva.
- Űritse ki a tasak(ok) tartalmát 120–240 ml vízbe. A Sapropterin Dipharma por vízben való feloldása után az oldatnak átlátszónak, színtelen vagy sárgás színűnek kell lennie.

#### *A bevétel módja*

- Igya meg az oldatot 30 percen belül.

#### *Alkalmazása legfeljebb 20 kg-os testtömegű gyermekeknél*

Csak a 100 mg-os tasakot használja a Sapropterin Dipharma elkészítéséhez legfeljebb 20 kg testtömegű gyermekek számára.

Az adag a testtömegtől függ. Gyermeke növekedésével az adag változni fog. A kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt az alábbiakról:

- az egy adaghoz szükséges Sapropterin Dipharma 100 mg-os tasakok száma
- egy adag Sapropterin Dipharma összekeveréséhez szükséges vízmennyiség
- azon oldat mennyisége, amelyet gyermekének kell adnia az előírt adaghoz.

Gyermekének az oldatot étkezés közben kell meginnia.

A feloldást követő 30 percen belül adja be gyermekének az előírt mennyiségű oldatot. Ha nem tudja beadni gyermeke adagját a tabletták feloldása után 30 percen belül, új oldatot kell készítenie, mivel a fel nem használt oldatot 30 percen túl nem szabad felhasználni.

#### *A Sapropterin Dipharma adagjának elkészítéséhez és beadásához szükséges kellékek*

- az egy adaghoz szükséges Sapropterin Dipharma 100 mg-os tasakok száma
- Egy 20, 40, 60 és 80 ml-es beosztásokkal ellátott adagoló pohár
- Egy pohár vagy csésze
- Kiskanál vagy egyéb tiszta eszköz a keveréshez
- Szájfecskendő (1 ml-es beosztással) (10 ml-es fecskendő  $\leq$  10 ml-es vagy 20 ml-es fecskendő 10 ml-nél nagyobb mennyiségek beadásához)

Kérjen kezelőorvosától adagoló poharat a tabletták feloldásához és 10 ml-es vagy 20 ml-es adagoló szájfecskendőt, ha nem rendelkezik ezekkel a kellékekkel.

#### *Az adag elkészítésének és bevitelének lépései:*

- Helyezze az előírt számú Sapropterin Dipharma 100 mg-os tasakot az adagoló pohárba. Öntse a megfelelő mennyiségű vizet az adagoló pohárba kezelőorvosa utasításainak megfelelően (kezelőorvosa mondhatta például, hogy 20 ml-t használjon egy Sapropterin Dipharma tablettá feloldásához). Győződjön meg róla, hogy a folyadék mennyisége megfelel annak a mennyiségnek, amit kezelőorvosa mondott Önnek. A kiskanállal vagy tiszta edénnyel addig keverjük, amíg a por fel nem oldódik. A Sapropterin Dipharma por vízben való feloldása után az oldatnak átlátszónak, színtelen vagy sárgás színűnek kell lennie.
- Ha kezelőorvosa azt mondta Önnek, hogy az oldatnak csak egy részét kell alkalmaznia, akkor tegye az adagoló szájfecskendő hegyét az adagoló pohárba. A dugattyút lassan hátrahúzva szívja fel a kezelőorvosa utasításának megfelelő mennyiséget.
- A dugattyút lassan nyomva a szájfecskendőben lévő oldat teljes mennyiségét adagolja át a gyógyszer alkalmazásához használt pohárba vagy csészébe (ha például kezelőorvosa azt mondta, hogy 40 ml vízben oldjon fel két Sapropterin Dipharma tablettát, és 30 ml-t adjon be gyermekének, akkor kétszer kell használnia a 20 ml-es szájfecskendőt a 30 ml (pl. 20 ml + 10 ml) oldat felszívásához és az alkalmazáshoz használt pohárba vagy csészébe történő átadagolásához). Használjon 10 ml-es szájfecskendőt  $\leq$  10 ml-es mennyiségek beadásához, vagy 20 ml-es szájfecskendőt 10 ml-nél nagyobb mennyiségek beadásához.
- Ha a baba túl kicsi ahhoz, hogy pohárból vagy csészéből igyon, az oldatot a szájfecskendőn keresztül is beadhatja. Szívja fel a gyógyszeres csészében elkészített oldatból az előírt

mennyiséget, és tegye a fecskendő hegyét kisgyermek szájába. Irányítsa a szájfecskendő hegyét a gyermek valamelyik oldali orcájának irányába. Egyszerre kis mennyiséget beadva lassan nyomja be a dugattyút, amíg az adagoló szájfecskendőben lévő oldat teljes mennyiségét be nem adta.

- Az esetlegesen megmaradt oldatot dobja ki. Vegye ki a dugattyút az adagoló szájfecskendő hengeréből. Meleg vízzel mossa el az adagoló szájfecskendő mindkét részét és a gyógyszeres csészét, és hagyja a levegőn megszáradni. Miután az adagoló szájfecskendő megszáradt, tegye vissza a dugattyút a hengerbe. A következő használatig tegye el az adagoló szájfecskendőt és az adagoló poharat.

#### **Ha az előírtnál több Sapropterin Dipharma-t vett be**

Amennyiben az előírtnál több Sapropterin Dipharma-t vett be, mellékhatásokat, így fejfájást és szédülést észlelhet. Azonnal forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez, ha az előírtnál több Sapropterin Dipharma-t vett be.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Sapropterin Dipharma-t**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Sapropterin Dipharma szedését**

Ne hagyja abba a Sapropterin Dipharma szedését anélkül, hogy előtte ezt megbeszélte volna kezelőorvosával, mivel a fenilalaninszint emelkedhet a vérben.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány esetben allergiás reakciókról (például bőrkiütésekről és súlyos reakciókról) számoltak be. Gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján a gyakoriság nem határozható meg):

Ha Önnél vörös, viszkető, kidudorodó felületek alakulnak ki (csalánkiütés), folyik az orra, szívverése gyorsra vagy szabálytalanná válik, megduzzad a nyelve és a toroka, tüsszög, sípolva vesz levegőt, súlyos légzési elégtelenség vagy szédülés lép fel, ez arra utalhat, hogy Önnél súlyos allergiás reakció alakult ki a gyógyszerrel szemben. Ha ezeket a tüneteket észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

Fejfájás és orrfolyás.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb egy beteget érint)

Torokfájás, orrdugulás vagy orrdugulás, köhögés, hasmenés, hányás, gyomorfájás, túl alacsony fenilalaninszint a vérvizsgálatokban, emésztési zavarok és hányinger (hányinger) (lásd 2. pont: „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Gastritis (a gyomor nyálkahártyájának gyulladása), oesophagitis (a nyelőcső nyálkahártyájának gyulladása).

#### **A mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található](#) elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön

is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Sapropterin Dipharma-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tasakon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomag tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Sapropterin Dipharma?**

- A készítmény hatóanyaga a szapropterin-dihidroklorid.  
*Sapropterin Dipharma 100 mg*: Minden tasak 100 mg szapropterin-dihidrokloridot tartalmaz, ami 77 mg szapropterinnak felel meg.  
*Sapropterin Dipharma 500 mg*: Minden tasak 500 mg szapropterin-dihidrokloridot tartalmaz, ami 384 mg szapropterinnak felel meg.
- Egyéb összetevők: mannit (E421), kálium-citrát (E332), szukralóz (E955), aszkorbinsav (E300).  
Lásd 2. pont. A Sapropterin Dipharma káliumot tartalmaz

### **Milyen a Sapropterin Dipharma külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A belsőleges oldathoz való por fehér vagy sárgás színű. A por 100 mg vagy 500 mg szapropterin-dihidrokloridot tartalmazó tasakokba van töltve.

30 tasakos kiszerelésben.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Dipharma Arzneimittel GmbH  
Offheimer Weg 33  
65549 Limburg a. d. Lahn  
Németország

### **Gyártó**

Depo-Pack Srl  
Via Giovanni Morandi 28  
21047 Saronno (VA)  
Olaszország

vagy

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Málta

### **A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információk az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.