

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sapropterin PIAM Farmaceutici 100 mg rozpustné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna rozpustná tableta obsahuje 100 mg sapropterin-dihydrochloridu (odpovídá 77 mg sapropterinu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Rozpustná tableta.

Téměř bílá až světle žlutá, kulatá tableta (o průměru přibližně 9,5 mm) s potiskem „L71“ na jedné straně a „T“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sapropterin PIAM Farmaceutici je indikován k léčbě hyperfenylalaninémie (HPA) u dospělých a pediatrických pacientů všech věkových skupin s deficitem tetrahydrobiopterinu (BH4), u kterých byla prokázána odpověď na tuto léčbu (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Sapropterin PIAM Farmaceutici musí být zahájena a vedena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou deficitu BH4.

Při užívání tohoto léčivého přípravku je nutné aktivní dietní řízení příjmu fenylalaninu a celkového příjmu bílkovin, aby byla zajištěna odpovídající kontrola hladin fenylalaninu v krvi a nutriční rovnováhy.

Protože HPA v důsledku deficitu BH4 je chronické onemocnění, je po prokázání odpovědi na léčbu přípravek Sapropterin PIAM Farmaceutici určen k dlouhodobému užívání (viz bod 5.1).

Dávkování

Deficit BH4

Úvodní dávka přípravku Sapropterin PIAM Farmaceutici u dospělých a pediatrických pacientů s deficitem BH4 je 2 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti jako celková denní dávka. Dávky mohou být upraveny až na celkem 20 mg/kg na den.

Sapropterin PIAM Farmaceutici je k dispozici ve formě tablet o síle 100 mg. Denní dávka vypočtená podle tělesné hmotnosti má být zaokrouhlena na nejbližší násobek 100. Například vypočtená dávka 401 mg až 450 mg má být zaokrouhlena dolů na 400 mg, což odpovídá 4 tabletám. Vypočtená dávka 451 mg až 499 mg má být zaokrouhlena nahoru na 500 mg, což odpovídá 5 tabletám.

Úprava dávkování

Léčba sapropterinem může snížit hladiny fenylalaninu v krvi pod požadovanou terapeutickou hladinu. Pro dosažení a udržení hladin fenylalaninu v krvi v požadovaném terapeutickém rozmezí může být nutná úprava dávky sapropterinu nebo úprava příjmu fenylalaninu v potravě.

Za jeden až dva týdny po každé úpravě dávky mají být zvláště u pediatrické populace vyšetřeny hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi a poté mají být často sledovány podle pokynů ošetřujícího lékaře.

Pokud je během léčby sapropterinem pozorována nedostatečná kontrola hladin fenylalaninu v krvi, má být před zvážením úpravy dávky sapropterinu přezkoumáno, zda pacient dodržuje předepsanou léčbu a dietu.

Přerušení léčby má být provedeno pouze pod dohledem lékaře. Může být nutné častější monitorování, protože hladiny fenylalaninu v krvi se mohou zvýšit. Pro udržení hladin fenylalaninu v krvi v požadovaném terapeutickém rozmezí může být nutná úprava diety.

Stanovení odpovědi na léčbu

Prvořadý význam má co nejčasnější zahájení léčby, aby se zabránilo výskytu ireverzibilních klinických projevů neurologických poruch u pediatrických pacientů a kognitivních deficitů a psychiatrických poruch u dospělých v důsledku trvalého zvýšení hladin fenylalaninu v krvi.

Odpověď na tento léčivý přípravek se stanoví podle snížení hladiny fenylalaninu v krvi. Hladiny fenylalaninu v krvi mají být kontrolovány před podáním sapropterinu a po 1 týdnu užívání v doporučené úvodní dávce. Pokud je pozorováno neuspokojivé snížení hladin fenylalaninu v krvi, pak může být dávka zvýšena týdně na maximální dávku 20 mg/kg/den s pokračujícím týdenním monitorováním hladin fenylalaninu v krvi po dobu jednoho měsíce. Příjem fenylalaninu v potravě má být během této fáze udržován na konstantní úrovni.

Uspokojivá odpověď je definována jako $\geq 30\%$ snížení hladin fenylalaninu v krvi nebo dosažení terapeutických cílových hladin fenylalaninu v krvi definovaných individuálně pro každého pacienta ošetřujícím lékařem. Pacienti, kteří nedosáhnou této úrovně odpovědi během popsané jednoměsíční testovací fáze, mají být považováni za pacienty bez odpovědi na léčbu. Tito pacienti nemají být léčeni sapropterinem a podávání sapropterinu je třeba ukončit.

Jakmile je prokázána odpověď na tento léčivý přípravek, může být dávka upravena v rozmezí od 5 do 20 mg/kg/den podle odpovědi na léčbu.

Doporučuje se, aby byly hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi vyšetřeny za jeden nebo dva týdny po každé úpravě dávkování a poté často monitorovány podle pokynů ošetřujícího lékaře.

Pacienti léčení sapropterinem musí dále dodržovat dietu s omezeným příjmem fenylalaninu a musí podstupovat pravidelné klinické hodnocení (jako je monitorování hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi, příjem živin a psychomotorický vývoj).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost sapropterinu u pacientů starších než 65 let nebyla stanovena. Při předepisování starším pacientům je nutná opatrnost.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Bezpečnost a účinnost sapropterinu u pacientů s insuficiencí ledvin nebo jater nebyla stanovena. Při předepisování těmto pacientům je nutná opatrnost.

Pediatrická populace

Dávkování u dospělých, dětí a dospívajících je stejné.

Způsob podání

Tablety přípravku Sapropterin PIAM Farmaceutici mají být užívány s jídlem pro zvýšení absorpce.

U pacientů s deficitem BH4 rozdělte celkovou denní dávku na 2 až 3 dílčí dávky podávané během dne.

Pacienti mají být upozorněni, aby nepolykali tobolku s vysoušedlem, která se nachází v lahvičce.

Předepsaný počet tablet má být vložen do sklenice nebo šálku s vodou, kde se mícháním rozpustí. Může trvat několik minut, než se tablety rozpustí. Pro urychlení rozpuštění tablet je možné je rozdrtit.

V roztoku mohou být viditelné malé částice, které neovlivní účinnost přípravku. Roztok se má vypít do 15 až 20 minut.

Pacienti s tělesnou hmotností nad 20 kg

Předepsaný počet tablet se vloží do sklenice nebo šálku s vodou o objemu 120 až 240 ml, kde se mícháním rozpustí.

Děti s tělesnou hmotností do 20 kg

Odměrné pomůcky nutné pro podání dávky u dětí s tělesnou hmotností do 20 kg (tj. odměrný kalíšek se stupnicí na 20, 40, 60, 80 ml; stříkačky pro perorální podání o objemu 10 ml a 20 ml se stupnicí po 1 ml) nejsou součástí balení přípravku Sapropterin PIAM Farmaceutici.

V závislosti na dávce (v mg/kg/den) se má příslušný počet tablet rozpustit v objemu vody uvedeném v tabulkách 1–4, přičemž objem roztoku, který má být podán, se vypočte podle předepsané celkové denní dávky. Předepsaný počet tablet pro dávku 2, 5, 10 a 20 mg/kg/den se má vložit do odměrného kalíšku (se stupnicí na 20, 40, 60 a 80 ml) s množstvím vody, které je uvedeno v tabulkách 1–4, a míchat, dokud se tablety nerozpustí.

Pokud je třeba podat pouze část roztoku, použije se k natažení objemu roztoku, který má být podán, stříkačka pro perorální podání. Roztok se pak může přenést do šálku, z něhož bude léčivý přípravek podáván. U malých dětí může být použita stříkačka pro perorální podání. Pro podání objemu ≤ 10 ml se má použít 10ml stříkačka pro perorální podání, pro podání objemu > 10 ml se má použít 20ml stříkačka pro perorální podání.

Tabulka 1: Dávkovací tabulka pro děti s tělesnou hmotností do 20 kg – dávka 2 mg/kg/den

Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg/den)	Počet tablet, které je třeba rozpustit (pouze síla 100 mg)	Objem roztoku (ml)	Objem roztoku, který má být podán (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

*Odpovídá objemu pro celkovou denní dávku.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 20 minut po rozpuštění tablety.

Tabulka 2: Dávkovací tabulka pro děti s tělesnou hmotností do 20 kg – dávka 5 mg/kg/den

Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg/den)	Počet tablet, které je třeba rozpustit (pouze síla 100 mg)	Objem roztoku (ml)	Objem roztoku, který má být podán (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

*Odpovídá objemu pro celkovou denní dávku.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 20 minut po rozpuštění tablety.

Tabulka 3: Dávkovací tabulka pro děti s tělesnou hmotností do 20 kg – dávka 10 mg/kg/den

Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg/den)	Počet tablet, které je třeba rozpustit (pouze síla 100 mg)	Objem roztoku (ml)	Objem roztoku, který má být podán (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

*Odpovídá objemu pro celkovou denní dávku.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 20 minut po rozpuštění tablety.

Tabulka 4: Dávkovací tabulka pro děti s tělesnou hmotností do 20 kg – dávka 20 mg/kg/den

Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg/den)	Počet tablet, které je třeba rozpustit (pouze síla 100 mg)	Objem roztoku (ml)	Objem roztoku, který má být podán (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

*Odpovídá objemu pro celkovou denní dávku.

Nepoužitý roztok zlikvidujte do 20 minut po rozpuštění tablety.

Pro čištění se má píst vyjmout z válce stříkačky pro perorální podání. Obě části stříkačky pro perorální podání a odměrný kalíšek se mají opláchnout teplou vodou a nechat uschnout na vzduchu. Když je stříkačka pro perorální podání suchá, píst se má zasunout zpět do válce. Stříkačka pro perorální podání a odměrný kalíšek se mají uložit pro další použití.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dietní příjem

Pacienti léčení sapropterinem musí dodržovat dietu s omezeným příjmem fenylalaninu a musí podstupovat pravidelné klinické hodnocení (jako je monitorování hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi, příjmu živin a psychomotorického vývoje).

Nízké hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi

Trvalá nebo rekurentní dysfunkce metabolické dráhy fenylalanin-tyrosin-dihydroxy-L-fenylalanin (DOPA) může vyvolat nedostatečnou syntézu bílkovin a neurotransmiterů. Dlouhodobá expozice nízkým hladinám

fenylalaninu a tyrosinu v krvi v kojeneckém věku byla spojena s poruchou neurologického vývoje. Aktivní dietní řízení příjmu fenylalaninu a celkového příjmu bílkovin jsou při užívání sapropterinu nutné pro zajištění odpovídající kontroly hladiny fenylalaninu a tyrosinu v krvi a rovnováhy příjmu živin.

Zdravotní potíže

Během nemoci je doporučena konzultace s lékařem, protože hladiny fenylalaninu se mohou zvýšit.

Konvulze

Opatrnosti je třeba při předepisování sapropterinu pacientům, kteří jsou léčeni levodopou. Při současném podávání levodopy a sapropterinu pacientům s deficitem BH4 byly pozorovány případy konvulzí, exacerbace konvulzí, zvýšené dráždivosti a podrážděnosti (viz bod 4.5).

Ukončení léčby

Po ukončení léčby se může objevit rebound fenomén, definovaný zvýšením hladin fenylalaninu v krvi nad hladiny před zahájením léčby.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ačkoli současné podávání inhibitorů dihydrofolátreduktázy (např. methotrexátu, trimethoprimu) nebylo studováno, mohou tyto přípravky vzájemně interferovat s metabolismem BH4. Při užívání těchto léčivých přípravků se sapropterinem je doporučena opatrnost.

BH4 je kofaktorem syntetázy oxidu dusnatého. Opatrnost je doporučena během současného podávání sapropterinu se všemi léčivými přípravky, které vyvolávají vazodilataci (včetně topických přípravků) ovlivněním metabolismu nebo účinku oxidu dusnatého, včetně klasických donorů oxidu dusnatého (např. glycerol-trinitrát, isosorbid-dinitrát, nitroprusid sodný, molsidomin), inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5) a minoxidil.

Opatrnost je nutná při předepisování sapropterinu pacientům, kteří jsou léčeni levodopou. Při současném podávání levodopy a sapropterinu pacientům s deficitem BH4 byly pozorovány případy konvulzí, exacerbace konvulzí, zvýšené dráždivosti a podrážděnosti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání sapropterinu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

Údaje o maternálním a/nebo embryofetálním riziku souvisejícím s onemocněním, které jsou k dispozici ze studie *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* (Kolaborativní studie matek s fenylketonurií) pro středně velký počet těhotenství a živě narozených dětí (mezi 300 a 1000) ženám s fenylketonurií (PKU) prokázaly, že nekontrolované hladiny fenylalaninu nad 600 $\mu\text{mol/l}$ byly spojeny s velmi vysokou incidencí neurologických, srdečních a růstových anomálií a s faciálním dysmorfismem.

Před a v průběhu těhotenství musí být proto přísně kontrolovány hladiny fenylalaninu v krvi matky. Pokud nejsou hladiny fenylalaninu v krvi matky před a v průběhu těhotenství přísně kontrolovány, mohlo by to mít škodlivé účinky pro matku a plod. První volbou léčby u této skupiny pacientek je lékařem kontrolovaná restrikce příjmu fenylalaninu v potravě před a v průběhu těhotenství.

Použití přípravku Sapropterin PIAM Farmaceutici má být zváženo, pouze pokud přísná dietní opatření nesnižují odpovídajícím způsobem hladiny fenylalaninu v krvi. Při předepisování těhotným ženám je nutná opatrnost.

Kojení

Není známo, zda se sapropterin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Sapropterin PIAM Farmaceutici se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky sapropterinu na fertilitu samců a samic.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sapropterin PIAM Farmaceutici nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky se vyskytly u přibližně 35 % z 579 pacientů ve věku 4 roky a starších, kteří byli léčeni sapropterin-dihydrochloridem ve formě tablet (v dávce 5 až 20 mg/kg/den) v klinických studiích. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří bolest hlavy a rinorea.

V další klinické studii mělo nežádoucí účinky přibližně 30 % z 27 dětí ve věku do 4 let, které byly léčeny sapropterin-dihydrochloridem (v dávce 10 nebo 20 mg/kg/den). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly „snížená hladina aminokyseliny“ (hypofenylalaninémie), zvracení a rinitida.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V pivotních klinických studiích a z postmarketingových zkušeností se sapropterinem byly identifikovány následující nežádoucí účinky.

Následující definice platí pro vyjadřování frekvence, jak je dále použito:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny sestupně podle klesající závažnosti.

Poruchy imunitního systému

Není známo: hypersenzitivní reakce (včetně závažných alergických reakcí) a vyrážka

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: hypofenylalaninémie

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi časté: rinorea

Časté: faryngolaryngeální bolest, nosní kongesce, kašel

Gastrointestinální poruchy

Časté: průjem, zvracení, abdominální bolest, dyspepsie, nauzea

Není známo: gastritida, ezofagitida

Pediatrická populace

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí byly v zásadě podobné jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Po podání sapropterin-dihydrochloridu v dávkách překračujících doporučenou maximální dávku 20 mg/kg/den byly hlášeny bolest hlavy a závratě. Léčba předávkování má být symptomatická. Ve studii s jednorázovou supratherapeutickou dávkou 100 mg/kg (5násobek maximální doporučené dávky) bylo pozorováno zkrácení intervalu QT (-8,32 ms); to je nutné vzít v úvahu při léčbě pacientů, kteří mají již existující zkrácený interval QT (např. pacienti s familiárním syndromem krátkého intervalu QT).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva; trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX07

Mechanismus účinku

Hyperfenylalaninémie (HPA) je diagnostikována jako abnormální zvýšení hladin fenylalaninu v krvi a je obvykle důsledkem autozomálně recesivních mutací genů kódujících enzymy účastnící se biosyntézy 6R-tetrahydrobiopterinu (6R-BH4) nebo jeho regenerace (v případě deficitu BH4). Do deficitu BH4 patří skupina poruch, které vznikají v důsledku mutací nebo delecí genů kódujících jeden z pěti enzymů účastnících se biosyntézy nebo recyklace BH4. V obou případech nemůže být fenylalanin účinně transformován na aminokyselinu tyrosin, což vede k zvýšení hladin fenylalaninu v krvi.

Sapropterin je syntetická verze přirozeně se vyskytujícího 6R-BH4, který je kofaktorem hydroxyláz pro fenylalanin, tyrosin a tryptofan.

Důvodem pro podávání sapropterinu pacientům s PKU reagující na BH4 je zvýšení aktivity porušené fenylalanin-hydroxylázy a tím zvýšení nebo obnova oxidačního metabolismu fenylalaninu v míře, která je dostatečná ke snížení nebo udržení hladin fenylalaninu v krvi, k prevenci nebo omezení další

akumulace fenylalaninu a ke zvýšení tolerance vůči příjmu fenylalaninu v potravě. Důvodem pro podávání sapropterinu pacientům s deficitem BH4 je substituce nedostatečných hladin BH4 a tím obnova aktivity fenylalaninhydroxylázy.

Klinická účinnost

Do fáze 3 programu klinického vývoje sapropterinu byly zařazeny dvě randomizované, placebem kontrolované studie u pacientů s PKU. Výsledky těchto studií prokazují účinnost sapropterinu na snížení hladin fenylalaninu v krvi a zvýšení tolerance fenylalaninu v potravě.

U 88 subjektů s nedostatečně kontrolovanou PKU, které měly zvýšené hladiny fenylalaninu při vstupním vyšetření, snížil sapropterin-dihydrochlorid v dávce 10 mg/kg/den ve srovnání s placebem signifikantně hladiny fenylalaninu v krvi. Výchozí hladiny fenylalaninu v krvi pro skupinu léčenou sapropterinem a placebovou skupinu byly podobné, s průměrnými ($\pm$ SD) výchozími hladinami fenylalaninu v krvi $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ a $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Průměrné ($\pm$ SD) snížení hladin fenylalaninu v krvi na konci 6týdenního období studie oproti výchozímu stavu bylo $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ pro skupinu léčenou sapropterinem ($n = 41$) ve srovnání se zvýšením o $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ pro placebovou skupinu ($n = 47$) ($p < 0,001$). U pacientů s výchozími hladinami fenylalaninu v krvi $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ mělo 41,9 % (13/31) z těch, kteří byli léčeni sapropterinem a 13,2 % (5/38) z těch, kteří dostávali placebo, hladiny fenylalaninu v krvi $< 600 \mu\text{mol/l}$ na konci 6týdenního období studie ($p = 0,012$).

V samostatné 10týdenní, placebem kontrolované studii bylo 45 pacientů s PKU s hladinami fenylalaninu v krvi kontrolovanými pomocí stabilní diety s omezeným příjmem fenylalaninu (hladina fenylalaninu $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ při zařazení) randomizováno v poměru 3:1 do léčby sapropterin-dihydrochloridem v dávce 20 mg/kg/den ($n = 33$) nebo placebo ($n = 12$). Po 3 týdnech léčby sapropterin-dihydrochloridem v dávce 20 mg/kg/den byly hladiny fenylalaninu v krvi významně sníženy; průměrné ($\pm$ SD) snížení hladin fenylalaninu v krvi oproti výchozímu stavu bylo u této skupiny $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Po 3 týdnech pokračovaly subjekty ve skupině sapropterinu a placebo v dietě s omezeným příjmem fenylalaninu a příjem fenylalaninu v potravě byl zvýšen nebo snížen pomocí standardizovaných fenylalaninových doplňků s cílem udržet hladiny fenylalaninu v krvi $< 360 \mu\text{mol/l}$. Ve skupině užívající sapropterin byl významný rozdíl v toleranci fenylalaninu v potravě ve srovnání se skupinou placebo. Průměrné $\pm$ SD zvýšení tolerance fenylalaninu v potravě bylo $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/den}$ pro skupinu léčenou sapropterin-dihydrochloridem v dávce 20 mg/kg/den ve srovnání s $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/den}$ pro skupinu placebo ($p = 0,006$). Pro skupinu užívající sapropterin byla průměrná ($\pm$ SD) celková tolerance fenylalaninu v potravě $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/den}$ během léčby sapropterin-dihydrochloridem v dávce 20 mg/kg/den ve srovnání s $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/den}$ před léčbou.

Pediatrická populace

Bezpečnost, účinnost a populační farmakokinetika sapropterinu u pediatrických pacientů ve věku < 7 let byly hodnoceny ve dvou otevřených studiích.

První studie byla multicentrická, otevřená, randomizovaná, kontrolovaná studie prováděná u dětí ve věku < 4 let s potvrzenou diagnózou PKU.

Celkem 56 pediatrických pacientů s PKU ve věku < 4 let bylo randomizováno v poměru 1:1 buď pro podávání sapropterinu v dávce 10 mg/kg/den společně s dietou s omezeným příjmem fenylalaninu ($n = 27$), nebo pouze pro dietu s omezeným příjmem fenylalaninu ($n = 29$) během 26týdenního období studie.

Cílem bylo, aby si všichni pacienti udrželi hladiny fenylalaninu v krvi v rozmezí $120\text{--}360 \mu\text{mol/l}$ (definované jako ≥ 120 až $< 360 \mu\text{mol/l}$) při monitorovaném dietním příjmu během 26týdenního období studie. Pokud se přibližně po 4 týdnech pacientova tolerance fenylalaninu nezvýšila o $> 20 \%$ oproti výchozímu stavu, byla dávka sapropterinu zvýšena v jednom kroku na 20 mg/kg/den.

Výsledky této studie prokázaly, že denní dávky sapropterinu 10 nebo 20 mg/kg/den společně s dietou s omezeným příjmem fenylalaninu vedly ke statisticky významným zlepšením tolerance fenylalaninu

v potravě v porovnání se samotnou dietou s omezeným příjmem fenylalaninu při udržení hladin fenylalaninu v krvi v cílovém rozmezí (≥ 120 až < 360 $\mu\text{mol/l}$). Upravená průměrná tolerance fenylalaninu v potravě ve skupině užívající sapropterin společně s dietou s omezeným příjmem fenylalaninu byla 80,6 mg/kg/den a byla statisticky významně vyšší ($p < 0,001$), než upravená průměrná tolerance fenylalaninu v potravě ve skupině se samotnou dietou s omezeným příjmem fenylalaninu (50,1 mg/kg/den). V období prodloužení klinické studie si pacienti zachovali toleranci fenylalaninu ve stravě, když byli léčeni sapropterinem společně s dietou s omezeným příjmem fenylalaninu, což dokládá trvalý přínos po dobu 3,5 roku.

Druhá studie byla multicentrická, nekontrolovaná, otevřená studie určená k vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti z hlediska zachování neurokognitivní funkce při podávání sapropterinu v dávce 20 mg/kg/den v kombinaci s dietou s omezeným příjmem fenylalaninu u dětí s PKU mladších 7 let v době zařazení do studie. V rámci první části studie (4 týdny) byla hodnocena reakce pacientů na sapropterin; v rámci druhé části studie (až dalších 7 let následného sledování) byla hodnocena neurokognitivní funkce způsoby přiměřenými věku pacienta a monitorována bezpečnost při dlouhodobém užívání u pacientů reagujících na sapropterin. Pacienti s již existující poruchou neurokognitivní funkce ($\text{IQ} < 80$) byli ze studie vyřazeni. Do první části studie bylo zařazeno 93 pacientů; do druhé části bylo zařazeno 65 pacientů, z nichž 49 pacientů (75 %) studii dokončilo a 27 pacientů (42 %) poskytlo data v plném rozsahu stupnice IQ (FSIQ; *Full Scale IQ*) v 7. roce.

Průměrné hodnoty indexů diety byly udržovány v rozmezí 133 $\mu\text{mol/l}$ až 375 $\mu\text{mol/l}$ obsahu fenylalaninu v krvi ve všech věkových skupinách ve všech časových bodech. Ve výchozím stavu byla průměrná hodnota skóre Bayley-III (102, SD = 9,1, n = 27), skóre WPPSI-III (101, SD = 11, n = 34) a skóre WISC-IV (113, SD = 9,8, n = 4) v rozmezí průměrných hodnot pro normativní populaci.

Mezi 62 pacienty s nejméně dvěma hodnoceními FSIQ byla dolní mez 95% intervalu spolehlivosti průměrné hodnoty změny za průměrně 2leté období -1,6 bodu v rozmezí klinicky očekávané odchylky ± 5 bodů. U dětí mladších 7 let nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky spojené s dlouhodobým užíváním sapropterinu.

K dispozici je málo studií, které byly provedeny u pacientů ve věku do 4 let s deficitem BH4 s jinou lékovou formou stejné léčivé látky (sapropterin) nebo s neregistrovaným přípravkem obsahujícím BH4.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání rozpuštěné tablety se sapropterin vstřebává a maximální koncentrace v krvi (C_{max}) je dosažena za 3 až 4 hodiny po podání dávky nalačno. Rychlost a rozsah absorpce sapropterinu jsou ovlivněny příjmem potravy. Absorpce sapropterinu je vyšší po příjmu potravy s vysokým obsahem tuku a kalorií ve srovnání se stavem nalačno, což vyvolá v průměru o 40–85 % vyšší maximální koncentrace v krvi za 4 až 5 hodin po podání.

Absolutní biologická dostupnost nebo biologická dostupnost u člověka po perorálním podání není známa.

Distribuce

V neklinických studiích byl sapropterin na základě hodnocení hladin koncentrace celkového a redukováného biopterinu primárně distribuován do ledvin, nadledvin a jater. U potkanů byla po intravenózním podání radioaktivně značeného sapropterinu zjištěna distribuce do plodů. Vylučování celkového biopterinu do mateřského mléka bylo prokázáno u potkanů po intravenózním podání. Nebylo pozorováno žádné zvýšení koncentrací celkového biopterinu ani u plodů, ani v mateřském mléce u potkanů po perorálním podání sapropterin-hydrochloridu v dávce 10 mg/kg.

Biotransformace

Sapropterin-dihydrochlorid se primárně metabolizuje v játrech na dihydrobiopterin a biopterin. Protože sapropterin-dihydrochlorid je syntetická verze přirozeně se vyskytujícího 6R-BH₄, může být odůvodněně očekáváno, že podstupuje stejnou biotransformaci, včetně regenerace 6R-BH₄.

Eliminace

U potkanů se sapropterin-dihydrochlorid po intravenózním podání vylučuje hlavně močí. Po perorálním podání se vylučuje hlavně stolicí, zatímco malá množství jsou vylučována močí.

Populační farmakokinetika

Analýza populační farmakokinetiky sapropterinu zahrnující pacienty od narození do 49 let prokázala, že tělesná hmotnost je jedinou kovariátou významně ovlivňující clearance nebo distribuční objem.

Lékové interakce

Studie in vitro

Sapropterin *in vitro* neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4/5, ani neindukuje CYP1A2, 2B6 nebo 3A4/5.

Podle studie *in vitro* má sapropterin-dihydrochlorid potenciál inhibovat P-glykoprotein (P-gp) a protein rezistence rakoviny prsu (BCRP) ve střevě při terapeutických dávkách. Inhibice BCRP vyžaduje vyšší koncentraci sapropterinu ve střevě než inhibice P-gp, protože inhibiční potenciál ve střevě pro BCRP (IC₅₀=267 μM) je nižší než pro P-gp (IC₅₀=158 μM).

Studie in vivo

U zdravých subjektů nemělo podávání jednorázové dávky sapropterinu v maximální terapeutické dávce 20 mg/kg žádný účinek na farmakokinetiku jednorázové dávky současně podávaného digoxinu (substrát P-gp). Podle výsledků *in vitro* a *in vivo* testů je zvýšení systémové expozice lékům, které jsou substráty pro BCRP, při současném podávání sapropterinu nepravděpodobné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti (CNS, respirační, kardiovaskulární, genitourinární) a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U potkanů byl po chronickém perorálním podávání sapropterin-dihydrochloridu při expozicích stejných nebo mírně přesahujících maximální doporučenou dávku u člověka pozorován zvýšený výskyt změn mikroskopické morfologie ledvin (bazofilie sběrných kanálků).

Bylo zjištěno, že sapropterin má slabé mutagenní účinky u bakteriálních buněk a v plicích a ovariálních buňkách křečička čínského byly detekovány zvýšené chromozomální aberace. Nebyly však pozorovány genotoxické účinky sapropterinu v *in vitro* testu s lidskými lymfocyty a rovněž v *in vivo* mikronukleových testech u myši.

V perorální studii kancerogenity u myši nebyla při dávkách až 250 mg/kg/den (12,5 až 50krát vyšších, než terapeutické rozmezí dávky u člověka) pozorována žádná tumorigenní aktivita.

Zvracení bylo pozorováno jak ve farmakologických studiích bezpečnosti, tak ve studiích toxicity po opakovaném podávání. Předpokládá se, že zvracení souvisí s pH roztoku obsahujícího sapropterin.

Nebyl zjištěn žádný jednoznačný důkaz o teratogenních účincích u potkanů a králíků v dávkách přibližně

3 až 10krát vyšších, než je maximální doporučená dávka u člověka vypočtená podle plochy povrchu těla.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Krospovidon (E 1202)
Riboflavin (E 101)
Kyselina askorbová (E 300)
Natrium-stearyl-fumarát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem. Neodstraňujte vysoušedlo.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem. Lahvička obsahuje 30 nebo 120 tablet. Lahvičky jsou uzavřeny hliníkovým uzávěrem. Každá lahvička obsahuje malou plastovou tubu s vysoušedlem (silikagel).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Zacházení s přípravkem

Pacienti mají být informováni, aby nepolykali tobolku s vysoušedlem, která se nachází v lahvičce.

Návod pro použití viz bod 4.2.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIAM Farmaceutici S.p.A.
Via XII Ottobre 10
CAP 16121 Janov
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

87/259/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 8. 2026

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 8. 2026