

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сапроптерин Dipharma 100 mg разтворими таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка разтворима таблетка съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид (sapropterin dihydrochloride), еквивалентни на 77 mg сапроптерин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтворими таблетки

Почти бели до светложълти кръгли таблетки с размер приблизително 10 mm x 3,65 mm, с вдлъбнато релефно означение „11“ от едната страна и с делителна черта от другата.

Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сапроптерин Dipharma е показан за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) при възрастни и деца от всички възрасти с фенилкетонурия (ФКУ), които са показали отговор на терапията (вж. точка 4.2).

Сапроптерин Dipharma е показан също за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) при възрастни и деца от всички възрасти с тетрахидробиоптеринов (ВН4) дефицит, които са показали отговор на терапията (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията със сапроптерин дихидрохлорид трябва да се започне и да се следи от лекар с достатъчно опит в лечението на ФКУ и ВН4 дефицит.

Необходимо е да се следи активно за приема на фенилаланин и на общото количество белтъци с храната, докато пациентите приемат този лекарствен продукт, с оглед осигуряване на адекватен контрол на фенилаланиновите нива в кръвта и на хранителния баланс.

Тъй като хиперфенилаланинемията (ХФА) вследствие на дефицит на ФКУ или ВН4 е хронично състояние, след доказването на отговор Сапроптерин Dipharma е показан за продължителна употреба (вж. точка 5.1).

Дозировка

ФКУ

Началната доза на сапроптерин дихидрохлорид при възрастни и деца с ФКУ е 10 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Дозата се адаптира обикновено между 5 и 20 mg/kg/ден, за постигане и поддържане на съответни нива на фенилаланин в кръвта съгласно предварително зададените от лекаря стойности.

ВН4 дефицит

Началната доза на сапроптерин дихидрохлорид при възрастни и деца с ВН4 дефицит е 2 до 5 mg/kg телесно тегло обща дневна доза. Дозите могат да бъдат променяни до общо 20 mg/kg на ден.

Сапроптерин Dipharma се предлага под формата на таблетки от 100 mg. Изчислената дневна доза на базата на телесното тегло трябва да се закръгли към най-близките 100 mg и да се приложи съответния брой таблетки. Например при изчислена доза от 401 до 450 mg закръглянето трябва да бъде към 400 mg и да се приемат 4 таблетки. Изчислена доза от 451 mg до 499 mg трябва да се закръгли към 500 mg и да се приемат 5 таблетки.

Коригиране на дозата

Лечението със сапроптерин дихидрохлорид може да доведе до намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта под желаното терапевтично ниво. Може да се наложи коригиране на дозата на сапроптерин дихидрохлорид или количеството фенилаланин, приеман с храната, с цел достигане и поддържане на нивата на фенилаланин в кръвта в желаните терапевтични граници.

Нивата на фенилаланин и тирозин в кръвта трябва да се изследват, особено в педиатричната популация, една до две седмици след всяко коригиране на дозата и след това често да се проследяват под ръководството на лекуващия лекар.

Ако по време на лечението със сапроптерин дихидрохлорид се наблюдава недостатъчен контрол на нивата на фенилаланин в кръвта, трябва да се провери дали пациентът спазва предписаното лечение и хранителния режим, преди да се обмисли коригиране на дозата на сапроптерин.

Прекратяването на лечението трябва да става само под лекарско наблюдение. Може да се наложи по-често проследяване, тъй като е възможно да се повишат нивата на фенилаланин в кръвта. Може да се наложи промяна в хранителния режим с цел поддържане нивата на фенилаланин в кръвта в желаните терапевтични граници.

Определяне на отговора

От изключително значение е възможно най-ранното начало на лечението с оглед предотвратяване на появата на необратими клинични прояви на неврологични смущения при децата и когнитивни дефицити и психични нарушения при възрастните пациенти, поради трайно повишените нива на фенилаланин в кръвта.

Отговорът към този лекарствен продукт се определя чрез намаляване на нивото на фенилаланин в кръвта. Изследванията на фенилаланиновите нива в кръвта трябва да се проведат преди прилагане на сапроптерин дихидрохлорид и след една седмица употреба при препоръчителната начална доза. Ако се наблюдава незадоволително намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта, дозата на сапроптерин дихидрохлорид може да бъде увеличавана всяка седмица до максимум 20 mg/kg/ден с продължаващо ежеседмично изследване на нивата на фенилаланин в кръвта за период от един месец. През цялото време приемът на фенилаланин с храната трябва да се задържа на постоянно ниво.

Като задоволителен се определя отговор, който води до $\geq 30\%$ намаление на нивото на фенилаланин в кръвта или до достигане на терапевтичните цели за нивото на фенилаланин в кръвта, зададени за отделния пациент от лекуващия лекар. Пациентите, които не успяват да достигнат това ниво на отговор в рамките на описания едномесечен пробен период, трябва да се смятат за неповлияващи се от лечението; тези пациенти не трябва да бъдат лекувани със сапроптерин дихидрохлорид и прилагането на сапроптерин дихидрохлорид трябва да се преустанови.

След установяване на отговор към лекарствения продукт дозата може да се адаптира в рамките на 5 до 20 mg/kg/ден в зависимост от отговора към терапията.

Препоръчва се изследване нивата на фенилаланин и тирозин в кръвта една или две седмици след всяка промяна на дозата и честото им проследяване след това под ръководството на лекуващия лекар. Пациентите на терапия със сапроптерин дихидрохлорид трябва да спазват хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин и да се подлагат на периодична оценка на клиничното им състояние (напр. Проследяване на кръвните нива на фенилаланин и тирозин, прием на хранителни вещества и психомоторно развитие).

Специални популации

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на сапроптерин дихидрохлорид при пациенти на възраст над 65 години не са установени. Да се предписва с повишено внимание на пациенти в старческа възраст.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на сапроптерин дихидрохлорид при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност не са установени. Да се предписва с повишено внимание на такива пациенти.

Педиатрична популация

Дозировката е еднаква при възрастни, деца и юноши.

Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетките Сапроптерин Dipharma трябва да се приемат с храна с цел подобряване на абсорбцията.

При пациенти с ФКУ Сапроптерин Dipharma трябва да се приема като единична дневна доза и по едно и също време на денонощието, за предпочитане сутрин.

При пациенти с ВН4 дефицит общата дневна доза се разделя на 2 или 3 приема, разпределени през целия ден.

Предписаният брой таблетки трябва да се поставят в стъклена или порцеланова чаша с вода или ябълков сок и да се разбъркват, докато се разтворят. Това може да отнеме до няколко минути. Ако искате да разтворите таблетките по-бързо, можете първо да ги смачкате. В разтвора може да се забележи наличие на твърди частици с малки размери, но това няма отношение към ефективността на лекарствения продукт. Разтворът трябва да се изпие в рамките на 15 – 20 минути.

Разтворимите таблетки Сапроптерин Dipharma могат също да се натрошат и след това да се смесят с малко количество мека храна, като ябълково пюре или пудинг.

Предписаната доза Сапроптерин Dipharma разтворими таблетки, разтворени във вода, както е описано по-горе, може да се прилага чрез сонда за ентéralно хранене ≥ 4 Fr (по френската скала за диаметри на катетри). За начина на прилагане на лекарствения продукт следвайте указанията на производителя на сондата за хранене. За да се осигури адекватно дозиране, след прилагане на пероралния разтвор сондата за ентéralно хранене трябва да се промие с вода. За повече информация вижте точка 6.6.

Пациенти с телесно тегло над 20 kg

Предписаният брой таблетки трябва да се поставят в стъклена или порцеланова чаша с 60 до 240 ml вода или ябълков сок и да се разбъркват, докато се разтворят.

Деца с телесно тегло до 20 kg

Мерителните устройства, необходими за прилагане при деца с телесно тегло до 20 kg (т.е.

чашка с градуирани деления 20, 40, 60, 80 ml; спринцовки за перорални форми от 10 ml и 20 ml, с градуирани деления по 1 ml) не са включени в опаковката на Сапроптерин Dipharma. Тези устройства се доставят на специализираните педиатрични центрове за вродени нарушения в метаболизма, за да се предоставят на болногледачите на пациентите.

В зависимост от дозата (mg/kg/ден) съответният брой таблетки трябва да се разтворят в определен обем вода или ябълков сок, както е посочено в таблици 1–4, при което обемът на разтвора за прилагане се изчислява съобразно предписаната обща дневна доза. Предписаният брой таблетки за доза 2, 5, 10 и 20 mg/kg/ден трябва да се поставят в чаша (подходящо градуирана с деления за 20, 40, 60 и 80 ml) с количеството вода или ябълков сок, посочено в таблици 1–4 и да се разбъркват, докато се разтворят. За дози, равни на 100 mg и кратни на 100 mg, разтворимите таблетки могат също да се смесват с малко количество меки храни, като ябълково пюре или пудинг.

Ако се налага да се приема само част от този разтвор, трябва да се използва спринцовка за перорални форми, за да се изтегли обемът разтвор, който трябва да се приложи. След това разтворът може да се прехвърли в друга чашка за прилагане на лекарствения продукт. За кърмачета може да се използва спринцовка за перорални форми. Спринцовка за перорални форми от 10 ml трябва да се използва за приложение на обеми 10 ml, а спринцовка за перорално перорални форми от 20 ml - за приложение на обеми >10 ml.

Таблица 1: Таблица за прилагане на 2 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой таблетки за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (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

*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 20 минути след разтварянето на таблетките.

Таблица 2: Таблица за прилагане на 5 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой таблетки за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (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

*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 20 минути след разтварянето на таблетките.

Таблица 3: Таблица за прилагане на 10 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой таблетки за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (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

*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 20 минути след разтварянето на таблетките.

Таблица 4: Таблица за прилагане на 20 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой таблетки за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (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

*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 20 минути след разтварянето на таблетките.

За почистване, буталото трябва да се извади от тялото на спринцовката за перорални форми. Двете части на спринцовката за перорални форми и чашката трябва да се измият с топла вода и да се оставят да изсъхнат на въздух. Когато спринцовката за перорални форми изсъхне, буталото трябва да се постави отново в тялото. Спринцовката за перорални форми и чашката трябва да се съхраняват за следваща употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Прием с храната

Пациентите на терапия със сапроптерин дихидрохлорид трябва да спазват хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин и да преминават през периодична оценка на клиничното им състояние (напр. проследяване на кръвните нива на фенилаланин и тирозин, прием на хранителни вещества и психомоторно развитие).

Ниски нива на фенилаланин и тирозин в кръвта

Продължителната или повтаряща се дисфункция на метаболитния път фенилаланин-тирозин-дихидрокси-L-фенилаланин (DOPA) може да доведе до недостатъчен синтез на белтъци и невротрансмитери в организма. Продължителната експозиция на ниски нива на фенилаланин и тирозин в кръвта в кърмаческа възраст се свързва с нарушения в развитието на нервната система. Необходима е активна намеса за поддържане на приема на

фенилаланин и на протеини с храната по време на терапията със сапроптерин дихидрохлорид с оглед осигуряване на адекватен контрол на кръвните нива на фенилаланин и тирозин и хранителния баланс.

Здравословни проблеми

По време на заболяване се препоръчва консултация с лекар, тъй като нивото на фенилаланин в кръвта може да се повиши.

Конвулсивни нарушения

Необходимо е повишено внимание при предписване на сапроптерин дихидрохлорид на пациенти, лекувани с леводопа. При едновременно приложение на леводопа и сапроптерин при пациенти с дефицит на ВН4 са наблюдавани случаи на гърчове, изостряне на гърчовата симптоматика, повишена възбудимост и раздразнителност (вж. точка 4.5).

Прекратяване на лечението

Ребаунд ефект, дефиниран като повишаване на нивата на фенилаланин в кръвта над тези, регистрирани преди започване на терапията, може да възникне при спиране на лечението.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че не са правени проучвания за ефекта от едновременното въвеждане на инхибитори на дихидрофолатредуктазата (напр. метотрексат, триметоприм), съществува вероятност тези лекарствени продукти да окажат влияние върху метаболизма на ВН4. Препоръчва се внимание при прилагане на сапроптерин дихидрохлорид едновременно с тези лекарствени продукти.

ВН4 е кофактор на синтетазата на азотния оксид. Препоръчва се внимателно прилагане на сапроптерин дихидрохлорид едновременно с лекарствени продукти, които предизвикват вазодилатация, включително и тези с локално приложение, посредством повлияване на метаболизма или действието на азотния оксид (NO), включително класически NO-донори (напр. глицерил тринитрат (GTN), изосорбид динитрат (ISDN), нитропрусид натрий (SNP), молсидомин), инхибитори на фосфодиестеразата тип 5 (PDE-5) и миноксидил.

Сапроптерин дихидрохлорид трябва да се прилага внимателно при пациенти, които се лекуват с леводопа. При пациенти с ВН4 дефицит са наблюдавани случаи на гърчове, изостряне на гърчовата симптоматика, повишена възбудимост и раздразнителност при едновременно приложение на леводопа и сапроптерин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на сапроптерин дихидрохлорид при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

Наличните данни за свързания със заболяването риск за майката и/или зародиша и плода от Колаборативното проучване за фенилкетонурия при майките (*Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) на неговия брой бременности и живи раждания (от 300 до 1000) при засегнати от ФКУ жени показват, че неконтролираните нива на фенилаланин над 600 $\mu\text{mol/l}$ са

свързани с много висока честота на неврологични, сърдечни и растежни аномалии, и лицев дисморфизъм.

Поради тази причина нивата на фенилаланин в кръвта на майката подлежат на строг контрол преди и по време на бременността. Липсата на стриктен контрол върху нивата на фенилаланин при майката преди и по време на бременността може да навреди на майката и на плода. Ограничаване на приемания с храната фенилаланин под лекарски надзор преди и по време на бременността е терапия на първи избор при тази група пациенти.

Към прилагане на сапроптерин дихидрохлорид трябва да се прибегва само ако строгият контрол на хранителния режим не води до достатъчно намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта. На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене

Не е известно дали сапроптерин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Сапроптерин дихидрохлорид не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

При предклиничните проучвания не са наблюдавани ефекти на сапроптерин върху фертилитета при мъжки и женски животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сапроптерин Dipharma не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежелани реакции се наблюдават при приблизително 35% от 579 пациенти на възраст 4 и повече години, лекувани със сапроптерин дихидрохлорид (5 до 20 mg/kg/ден) в хода на клиничните проучвания на сапроптерин. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие и хрема.

В едно допълнително клинично проучване, нежелани реакции се наблюдават при приблизително 30% от 27 деца на възраст под 4 години, лекувани със сапроптерин дихидрохлорид (10 или 20 mg/kg/ден). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са „понижени нива на аминокиселините” (хипофенилаланинемия), повръщане и ринит.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В хода на основните клинични проучвания и от постмаркетинговия опит със сапроптерин са идентифицирани следните нежелани лекарствени реакции:

За използваната по-долу терминология за честотата важат следните определения: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

В рамките на всяка група нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Реакции на свръхчувствителност (включително сериозни алергични

реакции) и обрив

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Хипофенилаланинемия

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много чести: Ринорея

Чести: Фаринголарингеална болка, назална конгестия, кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария, повръщане, коремна болка, диспепсия, гадене

С неизвестна честота: Гастрит, езофагит

Педиатрична популация

Честотата, типът и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца по същество са сходни с тези при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Съобщава се за случаи на главоболие и замаяност след прием на сапроптерин дихидрохлорид над препоръчителната максимална доза от 20 mg/kg/ден. Терапията при предозиране трябва да се определя от симптомите. При проучване с единична супратерапевтична доза от 100 mg/kg (5 пъти максималната препоръчителна доза) е установено скъсяване на QT-интервала (-8,32 msec); това трябва да се вземе предвид при лечението на пациенти със скъсен QT интервал (напр. пациенти с наследствен синдром на скъсен QT-интервал).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма; разни продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX07

Механизъм на действие

Хиперфенилаланинемията (НРА) се диагностицира като патологично повишаване нивата на фенилаланин в кръвта и обикновено се причинява от автозомно-рецесивни мутации в гените, кодиращи ензима фенилаланинхидроксилаза (при фенилкетонурия, ФКУ) или ензимите, ангажирани в биосинтеза или регенерацията на 6R-тетрахидробиоптерин (6R-BH4) (при BH4 дефицит). С понятието BH4 дефицит се означават група нарушения, причинявани от мутации или делеции на гените, кодиращи един от петте ензима, участващи в биосинтеза или рециклирането на BH4. И в двата случая фенилаланинът не може ефективно да бъде трансформиран в аминокиселината тирозин, което води до повишени нива на фенилаланин в кръвта.

Сапроптерин е синтетичен аналог на природния продукт 6R-ВН4, който представлява кофактор на хидроксилазите за фенилаланин, тирозин и триптофан.

Причината за прилагането на сапроптерин дихидрохлорид при пациенти с ФКУ, поддаващи се на отговор към ВН4, е да повиши активността на дефектната фенилаланинхидроксилаза и по този начин да ускори или запази оксидативния метаболизъм на фенилаланин, който е достатъчен за намаляване или поддържане на фенилаланиновите нива в кръвта, да предотврати или намали по-нататък натрупването на фенилаланин и да завиши поносимостта към приема на фенилаланин с храната. Причината за прилагането на сапроптерин дихидрохлорид при пациенти с ВН4-дефицит е попълване на дефицитните нива на ВН4, като по този начин се възстановява активността на фенилаланин-хидроксилазата.

Клинична ефикасност

Фаза III на Програмата за клинично разработване на сапроптерин включва две рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания върху пациенти с фенилкетонурия. Резултатите от тези изследвания разкриват ефективността на сапроптерин за намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта и увеличаване на поносимостта към прием на фенилаланин с храната.

При 88 пациенти с недостатъчно контролирана фенилкетонурия, които при скрининга са със завишени нива на фенилаланин в кръвта, приемът на сапроптерин дихидрохлорид в доза 10 mg/kg/ден води до значително намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта в сравнение с плацебо. Изходните нива на фенилаланин в кръвта при групата със сапроптерин и плацебо групата са сходни, със средна стойност $\pm$ SD изходни нива на фенилаланин в кръвта съответно от $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ и $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Средното намаление $\pm$ SD от изходното ниво в нивото на фенилаланин в кръвта в края на 6-седмичния период на проучването е $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ за пациентите със сапроптерин ($n=41$) в сравнение с повишаване от $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ при плацебо групата ($n=47$) ($p < 0,001$). При пациентите с изходни нива на фенилаланин в кръвта $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ 41,9% (13/31) от лекуваните със сапроптерин и 13,2% (5/38) от получаващите плацебо са с нива на фенилаланин в кръвта $< 600 \mu\text{mol/l}$ в края на 6-седмичния период на проучването ($p=0,012$).

В отделно 10-седмично плацебо контролирано проучване 45 пациенти с фенилкетонурия с нива на фенилаланин в кръвта, контролирани с помощта на стабилен хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин (фенилаланин в кръвта $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ при включване в проучването), са рандомизирани в съотношение 3:1 за лечение със сапроптерин дихидрохлорид в доза 20 mg/kg/ден ($n=33$) или прием на плацебо ($n=12$). След третата седмица на терапия със сапроптерин дихидрохлорид 20 mg/kg/ден се наблюдава значително намаляване на нивото на фенилаланин в кръвта; средното $\pm$ SD намаление от изходното ниво за стойностите на фенилаланин в кръвта в рамките на тази група е $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). След края на третата седмица пациентите от групата със сапроптерин и плацебо групата продължават хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин, а приемът на фенилаланин с храната е увеличен или намален с помощта на стандартни фенилаланинови добавки, с цел поддържане стойности на фенилаланин в кръвта $< 360 \mu\text{mol/l}$. Наблюдава се съществено различие в поносимостта към приемания с храната фенилаланин в групата на терапия със сапроптерин в сравнение с плацебо групата. Средното $\pm$ SD нарастване на поносимостта на приемания с храната фенилаланин е $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/ден}$ за групата на терапия със сапроптерин дихидрохлорид при доза 20 mg/kg/ден, в сравнение с $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/ден}$ за плацебо групата ($p = 0,006$). За групата на терапия със сапроптерин средната $\pm$ SD обща поносимост към приемания с храната фенилаланин е $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/ден}$ по време на терапия със сапроптерин дихидрохлорид при доза 20 mg/kg/ден, в сравнение с $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/ден}$ преди терапията.

Педиатрична популация

Безопасността, ефикасността и популационната фармакокинетика на сапроптерин при педиатрични пациенти на възраст < 7 години са проучени в две открити проучвания.

Първото проучване е било многоцентрово, открито, рандомизирано, контролирано проучване при деца на възраст <4 години с потвърдена диагноза ФКУ. 56 педиатрични пациенти с ФКУ, на възраст <4 години, са рандомизирани 1:1 да получават или 10 mg/kg/ден сапроптерин във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин (n=27), или само хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин (n=29) в продължение на 26-седмичния период на проучването.

Било е предвидено при всички пациенти да се поддържат нива на фенилаланин в кръвта в граници 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (определени като ≥ 120 до <360 $\mu\text{mol/l}$) чрез контролиран прием с храната по време на 26-седмичния период на проучването. Ако след приблизително 4 седмици поносимостта на пациентите към фенилаланин не се е повишила с $>20\%$ спрямо изходното ниво, дозата на сапроптерин е била увеличена с една стъпка до 20 mg/kg/ден. Резултатите от това проучване доказват, че ежедневното прилагане на 10 или 20 mg/kg/ден сапроптерин във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин, води до статистически значимо подобрение в поносимостта към приемания с храната фенилаланин в сравнение с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин самостоятелно, докато нивата на фенилаланин в кръвта се поддържат в таргетните граници (≥ 120 до <360 $\mu\text{mol/l}$). Коригираната средна поносимост към приемания с храната фенилаланин в групата на сапроптерин във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин е 80,6 mg/kg/ден и е статистически значимо по-голяма ($p<0,001$) от коригираната средна поносимост към приемания с храната фенилаланин в групата само на хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин (50,1 mg/kg/ден). В периода на продължение на клиничното проучване пациентите поддържат поносимост към приемания с храната фенилаланин, докато са на лечение със сапроптерин във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин, демонстрирайки трайна полза в течение на 3,5 години.

Второто проучване е било многоцентрово, неконтролирано, открито проучване, предназначено да оцени безопасността и ефекта върху запазването на неврокогнитивната функция на сапроптерин 20 mg/kg/ден в комбинация с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин при деца с ФКУ на възраст под 7 години при включване в проучването. В Част 1 от проучването (4 седмици) е оценен отговорът на пациентите към сапроптерин; в Част 2 от проучването (до 7 години проследяване) е оценена неврокогнитивната функция чрез подходящи за възрастта критерии и е наблюдавана безопасността при дългосрочна употреба при пациенти с отговор към сапроптерин. Пациенти с вече съществуващи когнитивни увреждания (IQ <80) са изключени от проучването. Деветдесет и трима пациенти са включени в Част 1 и 65 пациенти са включени в Част 2, от които 49 (75%) пациенти са завършили проучването и 27 (42%) пациенти са предоставили пълномащабни IQ (FSIQ) данни в година 7.

Средните показатели за контрол на хранителния режим (Mean Indices of Dietary Control) са поддържани между 133 $\mu\text{mol/l}$ и 375 $\mu\text{mol/l}$ фенилаланин в кръвта за всички възрастови групи във всички времеви точки. На изходно ниво средният Bayley-III скор (102, SD=9,1, n=27), WPPSI-III скорът (101, SD=11, n=34) и WISC-IV скорът (113, SD=9,8, n=4) са попадали в рамките на средните стойности за нормативната популация.

Сред 62 пациенти с минимум две FSIQ оценки долната граница на доверителен интервал 95% на средната промяна за период средно 2 години е била -1,6 точки, в рамките на клинично очакваната вариация от ± 5 точки. Не са идентифицирани допълнителни нежелани реакции при дългосрочна употреба на сапроптерин при деца на възраст под 7 години.

Направени са ограничен брой проучвания при пациенти под 4-годишна възраст с ВН4 дефицит, при които е използван друг препарат на същото активно вещество (сапроптерин) или нерегистриран препарат на ВН4.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Сапроптерин се абсорбира след перорално приложение на разтворената таблетка и достига максимална концентрация в кръвта ($C_{\max}$) 3 до 4 часа след приемане на дозата на гладно. Скоростта и степента на абсорбция на сапроптерин се повлиява от приема на храна. Абсорбцията на сапроптерин е по-висока след прием на висококалорична храна, с високо съдържание на мазнини, в сравнение с прием на гладно, 4 до 5 часа след приемането води до достигане средно на 40 – 85% по-високи максимални концентрации в кръвта.

Абсолютната бионаличност или бионаличността при хора след прием през устата остава неизвестна.

Разпределение

В хода на неклинични проучвания сапроптерин се разпределя предимно в бъбреците, надбъбречните жлези и черния дроб, съгласно измерените концентрации на общия или намаления биоптерин. При плъхове след въвеждане на маркиран с радиоактивен изотоп сапроптерин радиоактивността преминава във фетусите. При плъхове се наблюдава излъчване на общия биоптерин в млякото след интравенозно въвеждане. При пероралното въвеждане обаче не се наблюдава нарастване на концентрациите на общия биоптерин нито във фетусите, нито в млякото при плъхове след прием през устата на 10 mg/kg сапроптерин дихидрохлорид.

Биотрансформация

Сапроптерин дихидрохлорид се метаболизира основно в черния дроб до дихидробиоптерин и биоптерин. Тъй като сапроптерин дихидрохлорид е синтетичен вариант на срещания в природата 6R-BH₄, може логично да се очаква да претърпява същия метаболизъм, включително и регенериране на 6R-BH₄.

Елиминиране

След интравенозно въвеждане при плъхове сапроптерин дихидрохлорид се екскретира основно чрез урината. След перорален прием излъчването е предимно с фецеса, като малка част се екскретира и с урината.

Популационна фармакокинетика

Популационният фармакокинетичен анализ на резултатите за сапроптерин, включващ пациенти от раждането до 49-годишна възраст показва, че телесното тегло е единствената ковариата със съществено влияние върху клирънса или обема на разпределение.

Взаимодействия с лекарства

In vitro проучвания

In vitro сапроптерин не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5, нито индуцира CYP1A2, 2B6 или 3A4/5.

На база на *in vitro* проучване е установен потенциал сапроптерин дихидрохлорид да инхибира Р-гликопротеина (Р-gr) и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) в червата при терапевтични дози. Необходима е по-висока концентрация на сапроптерин в червата за инхибиране на BCRP, отколкото за инхибиране на Р-gr, тъй като потенциалът за инхибиране на BCRP в червата ($IC_{50}=267 \mu M$) е по-нисък, отколкото за Р-gr ($IC_{50}=158 \mu M$).

In vivo проучвания

При здрави участници приложението на единична доза сапроптерин при максимална терапевтична доза 20 mg/kg няма ефект върху фармакокинетиката на единична доза дигоксин (P- gr субстрат), приложен съпътстващо. На базата на *in vitro* и *in vivo* резултати едновременно приложение на сапроптерин е малко вероятно да увеличи системната експозиция на лекарства, които са субстрати на BCRP.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност (ЦНС, дихателна, сърдечно-съдова и пикочно-полова системи) и репродуктивна токсичност.

Повишена честота на измененията в бъбречната хистоморфология (базофилия на събирателните каналчета) се наблюдава при плъхове след хроничен перорален прием на сапроптерин дихидрохлорид, при експозиции, равни на или малко по-високи от максимално препоръчителната доза при хора.

Сапроптерин е със слаба мутагенна активност в бактериалните клетки, а при клетките на белия дроб и яйчниците на китайски хамстер се наблюдава увеличаване на хромозомните аберации. Все пак обаче сапроптерин не проявява генотоксичност при *in vitro* теста с човешки лимфоцити, както и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

При проучване върху карциногенността при мишки след перорален прием на дози до 250 mg/kg/ден (12,5 до 50 пъти надхвърлящи терапевтичния дозов интервал при хората) не се наблюдава туморогенна активност.

Повръщане се наблюдава както в проучванията за фармакологичната безопасност, така и за токсичността при многократно прилагане. Смята се, че повръщането е свързано с рН на разтвора, съдържащ сапроптерин.

Няма категорични данни за тератогенно действие при плъхове и зайци при прилагане на дози, приблизително 3 и 10 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза при хора, изчислени на базата на телесната повърхност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Кросповидон тип А
Коповидон К 28
Аскорбинова киселина (E300)
Натриев стеарилфумарат
Рибофлавин (E101)
Колоиден безводен силициев диоксид (E551)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте бутилката плътно затворена за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца капачка на винт, съдържаща сушител (силикагел)

Всяка бутилка съдържа 30 или 120 разтворими таблетки.

1 бутилка в картонена опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне и прилагане

Разтворимите таблетки Сапроптерин Dipharma трябва да се поставят във вода или ябълков сок и да се разбъркват, докато се разтворят. Разтворимите таблетки могат също да се смесват с малко количество меки храни (като ябълково пюре или пудинг). Разтворът трябва да се приложи в рамките на 15 – 20 минути. За указания за употреба вижте точка 4.2.

Прилагане чрез сонди за ентéralно хранене

Предписаната доза разтворени във вода Сапроптерин Dipharma разтворими таблетки, може да се прилага чрез сонда за ентéralно хранене ≥ 4 Fr (по френската скала за диаметри на катетри). В случай на прилагане чрез сонда за ентéralно хранене, медицинският специалист трябва да избере подходящата от предлаганите в търговската мрежа.

Установено е, че назогастралните сонди за хранене, изработени от поливинилхлорид (PVC) и полиуретан (PUR), както и сондите за перкутанна (ендоскопска) гастростомия (PEG), изработени от силикон, са съвместими с пероралния разтвор. Размерът на сондата, подходящ за предвидената употреба и възрастова група, е от 4 до 18 Fr, т.е. малки до средни сонди за хранене за педиатрични пациенти и възрастни. За начина на прилагане на лекарствения продукт следвайте указанията на производителя на сондата за хранене. За да се осигури адекватно дозиране, след прилагане на пероралния разтвор сондата за ентéralно хранене трябва да се промие с вода. Препоръчителният размер на сондата за ентéralно хранене и обемите за промивка с оглед достигане на пълна доза са посочени в таблицата по-долу.

Таблица 5: Препоръчителен размер на сондата за ентéralно хранене и обем за промивка

Препоръчителен размер на сондата (диаметър)	Препоръчителен обем за промивка (на базата на дължината на сондата)
4 Fr	1 ml (50 cm)
8 Fr	10 ml (125 cm)
10 Fr	15 ml (100 cm)
18 Fr	40 ml (125 cm)

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16/02/2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сапроптерин Dipharma 100 mg прах за перорален разтвор
Сапроптерин Dipharma 500 mg прах за перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Сапроптерин Dipharma 100 mg прах за перорален разтвор

Всяко саше съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид (sapropterin dihydrochloride), еквивалентни на 77 mg сапроптерин.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяко саше съдържа 0,3 mmol (11,7 mg) калий.

Сапроптерин Dipharma 500 mg прах за перорален разтвор

Всяко саше съдържа 500 mg сапроптерин дихидрохлорид (sapropterin dihydrochloride), еквивалентни на 384 mg сапроптерин.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяко саше съдържа 1,6 mmol (62,6 mg) калий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорален разтвор.

Бял до жълтеникав прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сапроптерин Dipharma е показан за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) при възрастни и деца от всички възрасти с фенилкетонурия (ФКУ), които са показали отговор на терапията (вж. точка 4.2).

Сапроптерин Dipharma е показан също за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) при възрастни и деца от всички възрасти с тетрахидробиптеринов (ВН4) дефицит, които са показали отговор на терапията (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията със сапроптерин дихидрохлорид трябва да се започне и да се следи от лекар с достатъчно опит в лечението на ФКУ и ВН4 дефицит.

Необходимо е да се следи активно за приема на фенилаланин и на общото количество белтъци с храната, докато пациентите приемат този лекарствен продукт, с оглед осигуряване на адекватен контрол на фенилаланиновите нива в кръвта и на хранителния баланс.

Тъй като хиперфенилаланинемията (ХФА) вследствие на дефицит на ФКУ или ВН4 е хронично състояние, след доказването на отговор сапроптерин дихидрохлорид е показан за

продължителна употреба (вж. точка 5.1).

Дозировка

ФКУ

Началната доза на сапроптерин дихидрохлорид при възрастни и деца с ФКУ е 10 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Дозата се адаптира обикновено между 5 и 20 mg/kg/ден, за постигане и поддържане на съответни нива на фенилаланин в кръвта съгласно предварително зададените от лекаря стойности.

ВН4 дефицит

Началната доза на сапроптерин дихидрохлорид при възрастни и деца с ВН4 дефицит е 2 до 5 mg/kg телесно тегло обща дневна доза. Дозите могат да бъдат променяни до общо 20 mg/kg на ден.

За пациенти с телесно тегло над 20 kg изчислената дневна доза на базата на телесното тегло трябва да се закръгли към най-близката кратна на 100 mg.

Коригиране на дозата

Лечението със сапроптерин може да доведе до намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта под желаното терапевтично ниво. Може да се наложи коригиране на дозата на сапроптерин дихидрохлорид или количеството фенилаланин, приеман с храната, с цел достигане и поддържане на нивата на фенилаланин в кръвта в желаните терапевтични граници.

Нивата на фенилаланин и тирозин в кръвта трябва да се изследват, особено в педиатричната популация, една до две седмици след всяко коригиране на дозата и след това често да се проследяват под ръководството на лекуващия лекар.

Ако по време на лечението със сапроптерин дихидрохлорид се наблюдава недостатъчен контрол на нивата на фенилаланин в кръвта, трябва да се провери дали пациентът спазва предписаното лечение и хранителния режим, преди да се обмисли коригиране на дозата на сапроптерин.

Прекратяването на лечението трябва да става само под лекарско наблюдение. Може да се наложи по-често проследяване, тъй като е възможно да се повишат нивата на фенилаланин в кръвта. Може да се наложи промяна в хранителния режим с цел поддържане нивата на фенилаланин в кръвта в желаните терапевтични граници.

Определяне на отговора

От изключително значение е възможно най-ранното начало на лечението с оглед предотвратяване на появата на необратими клинични прояви на неврологични смущения при децата и когнитивни дефицити и психични нарушения при възрастните пациенти, поради трайно повишените нива на фенилаланин в кръвта.

Отговорът към този лекарствен продукт се определя чрез намаляване на нивото на фенилаланин в кръвта. Изследванията на фенилаланиновите нива в кръвта трябва да се проведат преди прилагане на сапроптерин дихидрохлорид и след една седмица употреба – при препоръчителната начална доза. Ако се наблюдава незадоволително намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта, дозата на сапроптерин дихидрохлорид може да бъде увеличавана всяка седмица до максимум 20 mg/kg/ден с продължаващо ежеседмично изследване на нивата на фенилаланин в кръвта за период от един месец. През цялото време приемът на фенилаланин с храната трябва да се задържа на постоянно ниво.

Като задоволителен се определя отговор, който води до $\geq 30\%$ намаление на нивото на фенилаланин в кръвта или до достигане на терапевтичните цели за нивото на фенилаланин в кръвта, зададени за отделния пациент от лекуващия лекар. Пациентите, които не успяват да достигнат това ниво на отговор в рамките на описания едномесечен пробен период, трябва да

се смятат за неповлияващи се от лечението; тези пациенти не трябва да бъдат лекувани със сапроптерин дихидрохлорид и прилагането на сапроптерин дихидрохлорид трябва да се преустанови.

След установяване на отговор към лекарствения продукт дозата може да се адаптира в рамките на 5 до 20 mg/kg/ден в зависимост от отговора към терапията.

Препоръчва се изследване нивата на фенилаланин и тирозин в кръвта една или две седмици след всяка промяна на дозата и честото им проследяване след това под ръководството на лекуващия лекар. Пациентите на терапия със сапроптерин дихидрохлорид трябва да спазват хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин и да се подлагат на периодична оценка на клиничното им състояние (напр. Проследяване на кръвните нива на фенилаланин и тирозин, прием на хранителни вещества и психомоторно развитие).

Специални популации

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на сапроптерин дихидрохлорид при пациенти на възраст над 65 години не са установени. Да се предписва с повишено внимание на пациенти в старческа възраст.

Бъбречноили чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на сапроптерин дихидрохлорид при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност не са установени. Да се предписва с повишено внимание на такива пациенти.

Педиатрична популация

Дозировката е еднаква при възрастни, деца и юноши.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Сапроптерин Dipharma трябва да се приема с храна, с цел подобряване на абсорбцията.

При пациенти с ФКУ Сапроптерин Dipharma трябва да се приема като единична дневна доза и по едно и също време на денонощието, за предпочитане сутрин.

При пациенти с ВН4 дефицит общата дневна доза се разделя на 2 или 3 приема, разпределени през целия ден.

Разтворът трябва да се приеме в рамките на 30 минути след първоначалното разтваряне. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли след приложението.

Предписаната доза Сапроптерин Dipharma прах за перорален разтвор, разтворен във вода, може да се прилага чрез сонда за ентéralно хранене ≥ 4 Fr (по френската скала за диаметри на катетри). За начина на прилагане на лекарствения продукт следвайте инструкциите на производителя на сондата за хранене. За да се осигури адекватно дозиране, след прилагане на пероралния разтвор сондата за ентéralно хранене трябва да се промие с вода. За повече информация вижте точка 6.6.

Пациенти с телесно тегло над 20 kg

Съдържанието на сашето(тата) трябва да се изсипе в 60 – 240 ml вода или ябълков сок и да се разбърква, докато се разтвори. Прахът за перорален разтвор може също да се смеси с малко количество меки храни (като ябълково пюре или пудинг).

Деца с телесно тегло до 20 kg (използвайте само сашета от 100 mg прах)

Мерителните устройства, необходими за прилагане при деца с телесно тегло до 20 kg (т.е.

чашка с градуирани деления 20, 40, 60, 80 ml; спринцовки за перорални форми от 10 ml и 20 ml, с градуирани деления по 1 ml) не са включени в опаковката на Сапроптерин Dipharma. Тези устройства се доставят на специализираните педиатрични центрове за вродени нарушения в метаболизма, за да се предоставят на болногледачите на пациентите.

Съответният брой сашета от 100 mg трябва да се разтворят в обема вода или ябълков сок, посочен в таблици 1–4 на базата на предписаната обща дневна доза. За дози, равни на 100 mg и кратни на 100 mg, прахът за перорален разтвор може също да се смеси в малко количество меки храни, като ябълково пюре или пудинг.

Ако се налага да се приема само част от този разтвор, трябва да се използва спринцовка за перорални форми, за да се изтегли обемът разтвор, който трябва да се приложи. След това разтворът може да се прехвърли в друга чашка за прилагане на лекарствения продукт. За кърмачета може да се използва спринцовка за перорални форми. Спринцовка за перорални форми от 10 ml трябва да се използва за приложение на обеми ≤ 10 ml, а спринцовка за перорално перорални форми от 20 ml - за приложение на обеми >10 ml.

Таблица 1: Таблица за прилагане на 2 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой сашета за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (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

*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 30 минути след разтварянето на праха.

Таблица 2: Таблица за прилагане на 5 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой сашета за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (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

*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 30 минути след разтварянето на праха.

Таблица 3: Таблица за прилагане на 10 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой сашета за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (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

*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 30 минути след разтварянето на праха.

Таблица 4: Таблица за прилагане на 20 mg/kg дневно при деца с тегло до 20 kg

Тегло (kg)	Обща доза (mg/ден)	Брой сашета за разтваряне (само за количество на активното вещество 100 mg)	Обем на разтваряне (ml)	Обем на разтвора, който трябва да се приложи (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

*Отразява обема на общата дневна доза.

Изхвърлете неизползвания разтвор до 30 минути след разтварянето на праха.

За почистване, буталото трябва да се извади от тялото на спринцовката за перорални форми. Двете части на спринцовката за перорални форми и чашката трябва да се измият с топла вода и да се оставят да изсъхнат на въздух. Когато спринцовката за перорални форми изсъхне, буталото трябва да се постави отново в тялото. Спринцовката за перорални форми и чашката трябва да се съхраняват за следваща употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Прием с храната

Пациентите на терапия със сапроптерин дихидрохлорид трябва да спазват хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин и да преминават през периодична оценка на клиничното им състояние (напр. проследяване на кръвните нива на фенилаланин и тирозин, прием на хранителни вещества и психомоторно развитие).

Ниски нива на фенилаланин и тирозин в кръвта

Продължителната или повтаряща се дисфункция на метаболитния път фенилаланин-тирозин-дихидрокси-L-фенилаланин (DOPA) може да доведе до недостатъчен синтез на белтъци и невротрансмитери в организма. Продължителната експозиция на ниски нива на фенилаланин и тирозин в кръвта в кърмаческа възраст се свързва с нарушения в развитието на нервната система. Необходима е активна намеса за поддържане на приема на фенилаланин и на протеини с храната по време на терапията със сапроптерин дихидрохлорид с оглед осигуряване на адекватен контрол на кръвните нива на фенилаланин и тирозин и хранителния баланс.

Здравословни проблеми

По време на заболяване се препоръчва консултация с лекар, тъй като нивото на фенилаланин в

кръвта може да се повиши.

Конвулсивни нарушения

Необходимо е повишено внимание при предписване на сапроптерин дихидрохлорид на пациенти, лекувани с леводопа. При едновременно приложение на леводопа и сапроптерин при пациенти с дефицит на ВН4 са наблюдавани случаи на гърчове, изостряне на гърчовата симптоматика, повишена възбудимост и раздразнителност (вж. точка 4.5).

Прекратяване на лечението

Ребаунд ефект, дефиниран като повишаване на нивата на фенилаланин в кръвта над тези, регистрирани преди започване на терапията, може да възникне при спиране на лечението.

Съдържание на калий

Сапроптерин Dipharma 100 mg прах за перорален разтвор

Този лекарствен продукт съдържа 0,3 mmol (11,7 mg) калий на саше. Това трябва да се има предвид от пациенти с намалена бъбречна функция или пациенти на хранителен режим с контролиран прием на калий.

Сапроптерин Dipharma 500 mg прах за перорален разтвор

Този лекарствен продукт съдържа 1,6 mmol (62,6 mg) калий в саше. Това трябва да се има предвид от пациенти с намалена бъбречна функция или пациенти на хранителен режим с контролиран прием на калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че не са правени проучвания за ефекта от едновременното въвеждане на инхибитори на дихидрофолатредуктазата (напр. метотрексат, триметоприм), съществува вероятност тези лекарствени продукти да окажат влияние върху метаболизма на ВН4. Препоръчва се внимание при прилагане на сапроптерин дихидрохлорид едновременно с тези лекарствени продукти.

ВН4 е кофактор на синтетазата на азотния оксид. Препоръчва се внимателно прилагане на сапроптерин дихидрохлорид едновременно с лекарствени продукти, които предизвикват вазодилатация, включително и тези с локално приложение, посредством повлияване на метаболизма или действието на азотния оксид (NO), включително класически NO-донори (напр. глицерил тринитрат (GTN), изосорбид динитрат (ISDN), нитропрусид натрий (SNP), молсидомин), инхибитори на фосфодиестеразата тип 5 (PDE-5) и миноксидил.

Сапроптерин дихидрохлорид трябва да се прилага внимателно при пациенти, които се лекуват с леводопа. При пациенти с ВН4 дефицит са наблюдавани случаи на гърчове, изостряне на гърчовата симптоматика, повишена възбудимост и раздразнителност при едновременно приложение на леводопа и сапроптерин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на сапроптерин дихидрохлорид при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

Наличните данни за свързания със заболяването риск за майката и/или зародиша и плода от Колаборативното проучване за фенилкетонурия при майките (*Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) на неголям брой бременности и живи раждания (от 300 до 1 000) при засегнати от ФКУ жени показват, че неконтролираните нива на фенилаланин над 600 $\mu\text{mol/l}$ са

свързани с много висока честота на неврологични, сърдечни и растежни аномалии, и лицев дисморфизъм.

Поради тази причина нивата на фенилаланин в кръвта на майката подлежат на строг контрол преди и по време на бременността. Липсата на стриктен контрол върху майчините фенилаланинови нива преди и по време на бременността може да навреди на майката и на плода. Ограничаване на приемания с храната фенилаланин под лекарски надзор преди и по време на бременността е терапия на първи избор при тази група пациенти.

Към прилагане на сапроптерин дихидрохлорид трябва да се прибегва само ако строгият контрол на хранителния режим не води до достатъчно намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта. На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене

Не е известно дали сапроптерин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. сапроптерин дихидрохлорид не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

При предклиничните проучвания не са наблюдавани ефекти на сапроптерин върху фертилитета при мъжки и женски животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сапроптерин Dipharma не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежелани реакции се наблюдават при приблизително 35% от 579 пациенти на възраст 4 и повече години, лекувани със сапроптерин дихидрохлорид (5 до 20 mg/kg/ден) в хода на клиничните проучвания на сапроптерин. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие и хрема.

В едно допълнително клинично проучване, нежелани реакции се наблюдават при приблизително 30% от 27 деца на възраст под 4 години, лекувани със сапроптерин дихидрохлорид (10 или 20 mg/kg/ден). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са „понижени нива на аминокиселините” (хипофенилаланинемия), повръщане и ринит.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В хода на основните клинични проучвания и от постмаркетинговия опит със сапроптерин са идентифицирани следните нежелани лекарствени реакции:

За използваната по-долу терминология за честотата важат следните определения: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

В рамките на всяка група нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Реакции на свръхчувствителност (включително сериозни алергични

реакции) и обрив

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Хипофенилаланинемия

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много чести: Ринорея

Чести: Фаринголарингеална болка, назална конгестия, кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария, повръщане, коремна болка, диспепсия, гадене

С неизвестна честота: Гастрит, езофагит

Педиатрична популация

Честотата, типът и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца по същество са сходни с тези при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Съобщава се за случаи на главоболие и замаяност след прием на сапроптерин дихидрохлорид над препоръчителната максимална доза от 20 mg/kg/ден. Терапията при предозиране трябва да се определя от симптомите. При проучване с единична супратерапевтична доза от 100 mg/kg (5 пъти максималната препоръчителна доза) е установено скъсяване на QT-интервала (-8,32 msec); това трябва да се вземе предвид при лечението на пациенти със скъсен QT интервал (напр. пациенти с наследствен синдром на скъсен QT-интервал).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма; разни продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX07

Механизъм на действие

Хиперфенилаланинемията (НРА) се диагностицира като патологично повишаване нивата на фенилаланин в кръвта и обикновено се причинява от автозомно-рецесивни мутации в гените, кодиращи ензима фенилаланинхидроксилаза (при фенилкетонурия, ФКУ) или ензимите, ангажирани в биосинтеза или регенерацията на 6R-тетрахидробиоптерин (6R-BH4) (при BH4 дефицит). С понятието BH4 дефицит се означават група нарушения, причинявани от мутации или делеции на гените, кодиращи един от петте ензима, участващи в биосинтеза или рециклирането на BH4. И в двата случая фенилаланинът не може ефективно да бъде трансформиран в аминокиселината тирозин, което води до повишени нива на фенилаланин в кръвта.

Сапроптерин е синтетичен аналог на природния продукт 6R-BH₄, който представлява кофактор на хидроксилазите за фенилаланин, тирозин и триптофан.

Причината за прилагането на сапроптерин дихидрохлорид при пациенти с ФКУ, поддаващи се на отговор към BH₄, е да повиши активността на дефектната фенилаланинхидроксилаза и по този начин да ускори или запази оксидативния метаболизъм на фенилаланин, който е достатъчен за намаляване или поддържане на фенилаланиновите нива в кръвта, да предотврати или намали по-нататък натрупването на фенилаланин и да завиши поносимостта към приема на фенилаланин с храната. Причината за прилагането на сапроптерин дихидрохлорид при пациенти с BH₄-дефицит е попълване на дефицитните нива на BH₄, като по този начин се възстановява активността на фенилаланин-хидроксилазата.

Клинична ефикасност

Фаза III на Програмата за клинично разработване на сапроптерин включва две рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания върху пациенти с фенилкетонурия. Резултатите от тези изследвания разкриват ефективността на сапроптерин за намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта и увеличаване на поносимостта към прием на фенилаланин с храната.

При 88 пациенти с недостатъчно контролирана фенилкетонурия, които при скрининга са със завишени нива на фенилаланин в кръвта, приемът на сапроптерин дихидрохлорид в доза 10 mg/kg/ден води до значително намаляване на нивата на фенилаланин в кръвта в сравнение с плацебо. Изходните нива на фенилаланин в кръвта при групата със сапроптерин и плацебо групата са сходни, със средна стойност $\pm$ SD изходни нива на фенилаланин в кръвта съответно от $843 \pm 300 \mu\text{mol/l}$ и $888 \pm 323 \mu\text{mol/l}$. Средното намаление $\pm$ SD от изходното ниво в нивото на фенилаланин в кръвта в края на 6-седмичния период на проучването е $236 \pm 257 \mu\text{mol/l}$ за пациентите със сапроптерин ($n=41$) в сравнение с повишаване от $2,9 \pm 240 \mu\text{mol/l}$ при плацебо групата ($n=47$) ($p < 0,001$). При пациентите с изходни нива на фенилаланин в кръвта $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ 41,9% (13/31) от лекуваните със сапроптерин и 13,2% (5/38) от получаващите плацебо са с нива на фенилаланин в кръвта $< 600 \mu\text{mol/l}$ в края на 6-седмичния период на проучването ($p=0,012$).

В отделно 10-седмично плацебо контролирано проучване 45 пациенти с фенилкетонурия с нива на фенилаланин в кръвта, контролирани с помощта на стабилен хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин (фенилаланин в кръвта $\leq 480 \mu\text{mol/l}$ при включване в проучването), са рандомизирани в съотношение 3:1 за лечение със сапроптерин дихидрохлорид в доза 20 mg/kg/ден ($n=33$) или прием на плацебо ($n=12$). След третата седмица на терапия със сапроптерин дихидрохлорид 20 mg/kg/ден се наблюдава значително намаляване на нивото на фенилаланин в кръвта; средното $\pm$ SD намаление от изходното ниво за стойностите на фенилаланин в кръвта в рамките на тази група е $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). След края на третата седмица пациентите от групата със сапроптерин и плацебо групата продължават хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин, а приемът на фенилаланин с храната е увеличен или намален с помощта на стандартни фенилаланинови добавки, с цел поддържане стойности на фенилаланин в кръвта $< 360 \mu\text{mol/l}$. Наблюдава се съществено различие в поносимостта към приемания с храната фенилаланин в групата на терапия със сапроптерин в сравнение с плацебо групата. Средното $\pm$ SD нарастване на поносимостта на приемания с храната фенилаланин е $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/ден}$ за групата на терапия със сапроптерин дихидрохлорид при доза 20 mg/kg/ден, в сравнение с $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/ден}$ за плацебо групата ($p = 0,006$). За групата на терапия със сапроптерин средната $\pm$ SD обща поносимост към приемания с храната фенилаланин е $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/ден}$ по време на терапия със сапроптерин дихидрохлорид при доза 20 mg/kg/ден, в сравнение с $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/ден}$ преди терапията.

Педиатрична популация

Безопасността, ефикасността и популационната фармакокинетика на сапроптерин са проучени при педиатрични пациенти на възраст < 7 години в две открити проучвания.

Първото проучване е било многоцентрово, открито, рандомизирано, контролирано проучване при деца на възраст <4 години с потвърдена диагноза ФКУ.

56 педиатрични пациенти с ФКУ, на възраст <4 години, са рандомизирани 1:1 да получават или 10 mg/kg/ден сапроптерин във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин (n=27), или само хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин (n=29) в продължение на 26-седмичния период на проучването.

Било е предвидено при всички пациенти да се поддържат нива на фенилаланин в кръвта в граници 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (определени като ≥ 120 до <360 $\mu\text{mol/l}$) чрез контролиран прием с храната по време на 26-седмичния период на проучването. Ако след приблизително 4 седмици поносимостта на пациентите към фенилаланин не се е повишила с $>20\%$ спрямо изходното ниво, дозата на сапроптерин е била увеличена с една стъпка до 20 mg/kg/ден.

Резултатите от това проучване доказват, че ежедневното прилагане на 10 или 20 mg/kg/ден сапроптерин във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин, води до статистически значимо подобрене в поносимостта към приемания с храната фенилаланин в сравнение с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин самостоятелно, докато нивата на фенилаланин в кръвта се поддържат в таргетните граници (≥ 120 до <360 $\mu\text{mol/l}$). Коригираната средна поносимост към приемания с храната фенилаланин в групата на сапроптерин във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин е 80,6 mg/kg/ден и е статистически значимо по-голяма ($p<0,001$) от коригираната средна поносимост към приемания с храната фенилаланин в групата само на хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин (50,1 mg/kg/ден). В периода на продължение на клиничното проучване пациентите поддържат поносимост към приемания с храната фенилаланин, докато са на лечение със сапроптерин във връзка с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин, демонстрирайки трайна полза в течение на 3,5 години.

Второто проучване е било многоцентрово, неконтролирано, открито проучване, предназначено да оцени безопасността и ефекта върху запазването на неврокогнитивната функция на сапроптерин 20 mg/kg/ден в комбинация с хранителен режим с ограничен прием на фенилаланин при деца с ФКУ на възраст под 7 години при включване в проучването. В Част 1 от проучването (4 седмици) е оценен отговорът на пациентите към сапроптерин; в Част 2 от проучването (до 7 години проследяване) е оценена неврокогнитивната функция чрез подходящи за възрастта критерии и е наблюдавана безопасността при дългосрочна употреба при пациенти с отговор към сапроптерин. Пациенти с вече съществуващи когнитивни увреждания (IQ <80) са изключени от проучването. Деветдесет и трима пациенти са включени в Част 1 и 65 пациенти са включени в Част 2, от които 49 (75%) пациенти са завършили проучването и 27 (42%) пациенти са предоставили пълномащабни IQ (FSIQ) данни в година 7.

Средните показатели за контрол на хранителния режим (Mean Indices of Dietary Control) са поддържани между 133 $\mu\text{mol/l}$ и 375 $\mu\text{mol/l}$ фенилаланин в кръвта за всички възрастови групи във всички времеви точки. На изходно ниво средният Bayley-III скор (102, SD=9,1, n=27), WPPSI-III скорът (101, SD=11, n=34) и WISC-IV скорът (113, SD=9,8, n=4) са попадали в рамките на средните стойности за нормативната популация.

Сред 62 пациенти с минимум две FSIQ оценки долната граница на доверителен интервал от 95% на средната промяна за период средно 2 години е била -1,6 точки, в рамките на клинично очакваната вариация от ± 5 точки. Не са идентифицирани допълнителни нежелани реакции при дългосрочна употреба на сапроптерин при деца на възраст под 7 години.

Направени са ограничен брой проучвания при пациенти под 4-годишна възраст с ВН4 дефицит, при които е използван друг препарат на същото активно вещество (сапроптерин) или нерегистриран препарат на ВН4.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Сапроптерин се абсорбира след перорално приложение на разтворената таблетка и достига максимална концентрация в кръвта ($C_{\max}$) 3 до 4 часа след приемане на дозата на гладно. Скоростта и степента на абсорбция на сапроптерин се повлиява от приема на храна. Абсорбцията на сапроптерин е по-висока след прием на висококалорична храна, с високо съдържание на мазнини, в сравнение с прием на гладно, 4 до 5 часа след приемането води до достигане средно на 40 – 85% по-високи максимални концентрации в кръвта.

Абсолютната бионаличност или бионаличността при хора след прием през устата остава неизвестна.

Разпределение

В хода на неклинични проучвания сапроптерин се разпределя предимно в бъбреците, надбъбречните жлези и черния дроб, съгласно измерените концентрации на общия или намаления биоптерин. При плъхове след въвеждане на маркиран с радиоактивен изотоп сапроптерин радиоактивността преминава във фетусите. При плъхове се наблюдава излъчване на общия биоптерин в млякото след интравенозно въвеждане. При пероралното въвеждане обаче не се наблюдава нарастване на концентрациите на общия биоптерин нито във фетусите, нито в млякото при плъхове след прием през устата на 10 mg/kg сапроптерин дихидрохлорид.

Биотрансформация

Сапроптерин дихидрохлорид се метаболизира основно в черния дроб до дихидробиоптерин и биоптерин. Тъй като сапроптерин дихидрохлорид е синтетичен вариант на срещания в природата 6R-BH₄, може логично да се очаква да претърпява същия метаболизъм, включително и регенериране на 6R-BH₄.

Елиминиране

След интравенозно въвеждане при плъхове сапроптерин дихидрохлорид се екскретира основно чрез урината. След перорален прием излъчването е предимно с фецеса, като малка част се екскретира и с урината.

Популационна фармакокинетика

Популационният фармакокинетичен анализ на резултатите за сапроптерин, включващ пациенти от раждането до 49-годишна възраст показва, че телесното тегло е единствената ковариата със съществено влияние върху клирънса или обема на разпределение.

Взаимодействия с лекарства

In vitro проучвания

In vitro сапроптерин не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5, нито индуцира CYP1A2, 2B6 или 3A4/5.

На база на *in vitro* проучване е установен потенциал сапроптерин дихидрохлорид да инхибира Р-гликопротеина (Р-gr) и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) в червата при терапевтични дози. Необходима е по-висока концентрация на сапроптерин в червата за инхибиране на BCRP, отколкото за инхибиране на Р-gr, тъй като потенциалът за инхибиране на BCRP в червата ($IC_{50}=267 \mu M$) е по-нисък, отколкото за Р-gr ($IC_{50}=158 \mu M$).

In vivo проучвания

При здрави участници приложението на единична доза сапроптерин при максимална

терапевтична доза 20 mg/kg няма ефект върху фармакокинетиката на единична доза дигоксин (P- gr субстрат), приложен съпътстващо. На базата на *in vitro* и *in vivo* резултати едновременното приложение на сапроптерин е малко вероятно да увеличи системната експозиция на лекарства, които са субстрати на BCRP.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност (ЦНС, дихателна, сърдечно-съдова и пикочно-полова системи) и репродуктивна токсичност.

Повишена честота на измененията в бъбречната хистоморфология (базофилия на събирателните каналчета) се наблюдава при плъхове след хроничен перорален прием на сапроптерин дихидрохлорид, при експозиции, равни на или малко по-високи от максимално препоръчителната доза при хора.

Сапроптерин е със слаба мутагенна активност в бактериалните клетки, а при клетките на белия дроб и яйчниците на китайски хамстер се наблюдава увеличаване на хромозомните аберации. Все пак обаче сапроптерин не проявява генотоксичност при *in vitro* теста с човешки лимфоцити, както и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

При проучване върху карциногенността при мишки след перорален прием на дози до 250 mg/kg/ден (12,5 до 50 пъти надхвърлящи терапевтичния дозов интервал при хората) не се наблюдава туморогенна активност.

Повръщане се наблюдава както в проучванията за фармакологичната безопасност, така и за токсичността при многократно прилагане. Смята се, че повръщането е свързано с рН на разтвора, съдържащ сапроптерин.

Няма категорични данни за тератогенно действие при плъхове и зайци при прилагане на дози, приблизително 3 и 10 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза при хора, изчислени на базата на телесната повърхност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Калиев цитрат (E332)
Сукралоза (E955)
Аскорбинова киселина (E300)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този медицински продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Саше от полиетилен терефталат, алуминий, полиетилен ламинат, топлинно запечатано от четирите страни. В ъгъла на сашето има прорез за откъсване, за да се улесни отварянето.

Всяка картонена опаковка съдържа 30 сашета.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне и прилагане

Сапроптерин Dipharma прах за перорален разтвор трябва да се постави във вода или ябълков сок и да се разбърква, докато се разтвори. Прахът за перорален разтвор може също да се смеси с малко количество меки храни (като ябълково пюре или пудинг). След разтваряне на Сапроптерин Dipharma прах за перорален разтвор във вода разтворът е бистър, безцветен до жълт. Разтворът трябва да се приложи в рамките на 30 минути. За указания за употреба вижте точка 4.2

Прилагане чрез сонди за ентерално хранене

Предписаната доза Сапроптерин Dipharma прах за перорален разтвор, разтворен във вода, може да се прилага чрез сонда за ентерално хранене ≥ 4 Fr (по френската скала за диаметри на катетри). В случай на прилагане чрез сонда за ентерално хранене, медицинският специалист трябва да избере подходящата от предлаганите в търговската мрежа.

Установено е, че назогастралните сонди за хранене, изработени от поливинилхлорид (PVC) и полиуретан (PUR), както и сондите за перкутанна (ендоскопска) гастростомия (PEG), изработени от силикон, са съвместими с пероралния разтвор. Размерът на сондата, подходящ за предвидената употреба и възрастова група, е от 4 до 18 Fr, т.е. малки до средни сонди за хранене на педиатрични пациенти и възрастни. За начина на прилагане на лекарствения продукт следвайте инструкциите на производителя на сондата за хранене. За да се осигури адекватно дозиране, след прилагане на пероралния разтвор сондата за ентерално хранене трябва да се промие с вода. Препоръчителният размер на сондата за ентерално хранене и обемите за промивка с оглед достигане на пълна доза са посочени в таблицата по-долу.

Таблица 5: Препоръчителен размер на сондата за ентерално хранене и обем за промивка

Препоръчителен размер на сондата (диаметър)	Препоръчителен обем за промивка (на базата на дължината на сондата)
4 Fr	1 ml (50 cm)
8 Fr	10 ml (125 cm)
10 Fr	15 ml (100 cm)
18 Fr	40 ml (125 cm)

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16/02/2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Depo-Pack S.r.l.
Via Libertà 121
20824 Lazzate (MB)
Италия

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

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Франция

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида..

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешително за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ВЪРХУ ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сапроптерин Dipharma 100 mg разтворими таблетки

сапроптерин дихидрохлорид (sapropterin dihydrochloride ЕТИКЕТ ВЪРХУ ФЛАКОНА)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид, еквивалентни на 77 mg сапроптерин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

разтворима таблетка

30 разтворими таблетки

120 разтворими таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

(Само върху картонената опаковка)
Сапроптерин Dipharma 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

(Само върху картонената опаковка)
Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

(Само върху картонената опаковка)
PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 100 mg прах за перорален разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сапроптерин Dipharma 100 mg прах за перорален разтвор

сапроптерин дихидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид, еквивалентни на 77 mg сапроптерин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Това лекарство съдържа и калий. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

прах за перорален разтвор

30 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Сашета за еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА

**ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1620/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Сапроптерин Dipharma 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕ 100 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Сапроптерин Dipharma 100 mg прах за перорален разтвор

sapropterin dihydrochloride

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Перорално приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Exp

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 500 mg прах за перорален разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сапроптерин Dipharma 500 mg прах за перорален разтвор

сапроптерин дихидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 500 mg сапроптерин дихидрохлорид, еквивалентни на 384 mg сапроптерин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Това лекарство съдържа и калий. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

прах за перорален разтвор

30 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Сашета за еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1620/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Сапроптерин Dipharma 500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕ 500 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Сапроптерин Dipharma 500 mg прах за перорален разтвор

sapropterin dihydrochloride

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Exp

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Сапроптерин Dipharma 100 mg разтворими таблетки сапроптерин дихидрохлорид (sapropterin dihydrochloride)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Сапроптерин Dipharma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Сапроптерин Dipharma
3. Как да приемате Сапроптерин Dipharma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Сапроптерин Dipharma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Сапроптерин Dipharma и за какво се използва

Сапроптерин Dipharma съдържа активното вещество сапроптерин, което е синтетичен аналог на вещество, което се среща в човешкия организъм и което се нарича тетрахидробиоптерин (BH4). Организмът се нуждае от BH4, за да усвои аминокиселината фенилаланин с цел да изгради друга аминокиселина, наречена тирозин.

Сапроптерин Dipharma се използва за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) или фенилкетонурия (ФКУ) при пациенти от всички възрасти. ХФА и ФКУ са вследствие на по-високи от нормалните нива на фенилаланин в кръвта, които могат да предизвикат увреждания. Сапроптерин Dipharma намалява тези нива при някои пациенти, които се повлияват от лечение с BH4, и може да увеличи количеството фенилаланин, който може да бъде приеман с храната.

Това лекарство се използва и за лечение на наследствено заболяване, известно като BH4 дефицит при пациенти от всички възрасти, при което организмът не може да произведе достатъчно количество BH4. Поради много ниските нива на BH4 фенилаланинът не може да се използва правилно и неговите нива нарастват до патологични размери. Като замества именно молекулата BH4, която организмът не може да произведе, Сапроптерин Dipharma намалява вредата от прекалено високите нива на фенилаланин в кръвта и увеличава поносимостта към приема на фенилаланин с храната.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Сапроптерин Dipharma

Не приемайте Сапроптерин Dipharma

- Ако сте алергични към сапроптерин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Сапроптерин Dipharma, особено в следните случаи:

- ако сте на 65 или повече години;
- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб;
- ако в момента имате заболяване; препоръчва се консултация с лекар по време на боледуване, тъй като нивата на фенилаланин в кръвта могат да нараснат;
- ако имате предразположение към гърчове.

Докато приемате Сапроптерин Dipharma, Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да проверява нивата на фенилаланин и тирозин в нея, и може да прецени да промени или дозата на Сапроптерин Dipharma, или хранителния Ви режим, ако е необходимо.

Трябва да продължавате с хранителния режим както Ви е препоръчал лекарят. Не променяйте начина си на хранене, без да се консултирате с Вашия лекар. Дори и да приемате Сапроптерин Dipharma, ако нивата на фенилаланин в кръвта Ви не са добре контролирани, можете да развиете тежки неврологични проблеми. Вашият лекар трябва да продължи да проследява често нивата на фенилаланин в кръвта Ви по време на лечение с Сапроптерин Dipharma, **за да се увери, че те не са прекалено високи или прекалено ниски.**

Други лекарства и Сапроптерин Dipharma

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. По-специално трябва да информирате Вашия лекар ако използвате:

- леводопа (използван за лечение на Паркинсонова болест)
- лекарства за лечение на рак (напр. метотрексат)
- лекарства за лечение на бактериални инфекции (напр. триметоприм)
- лекарства, причиняващи разширяване на кръвоносните съдове, (като глицерил тринитрат (GTN), изосорбид динитрат (ISDN), нитропрусид натрий (SNP), молсидомин, миноксидил).

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, Вашият лекар ще Ви обясни как правилно да контролирате нивата на фенилаланин. Ако контролът не е стриктен преди или когато забременеете, това може да е вредно за Вас и бебето Ви. Вашият лекар ще проследява ограничаването на приема на фенилаланин с храната преди и по време на бременността.

Ако строгият хранителен режим не доведе до достатъчно понижение на количеството на фенилаланин в кръвта Ви, Вашият лекар ще прецени дали трябва да приемате това лекарство.

Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Сапроптерин Dipharma да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Сапроптерин Дифарма съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Сапроптерин Dipharma

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Прилагане при ФКУ

Препоръчителната начална доза на Сапроптерин Dipharma при пациенти с ФКУ е 10 mg за

всеки kg телесно тегло. Приемайте Сапроптерин Dipharma като еднократна дневна доза с храна за повишаване на абсорбцията и по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутринта. Вашият лекар може да адаптира дозата Ви, обикновено между 5 и 20 mg на kg телесно тегло дневно, в зависимост от Вашето състояние.

Прилагане при ВН4 дефицит

Препоръчителната начална доза на Сапроптерин Dipharma при пациенти с ВН4 дефицит е 2 до 5 mg/kg телесно тегло. Приемайте Сапроптерин Dipharma с храна за повишаване на абсорбцията. Разделяйте общата дневна доза на 2 или 3 приема в рамките на деня. Вашият лекар може да адаптира дозата Ви до 20 mg на kg телесно тегло дневно в зависимост от Вашето състояние.

На таблицата по-долу е посочен пример за изчисляване на подходящата доза.

Телесно тегло (kg)	Брой таблетки от 100 mg (доза 10 mg/kg)	Брой таблетки от 100 mg (доза 20 mg/kg)
10	1	2
20	2	4
30	3	6
40	4	8
50	5	10

Начин на приложение

При пациенти с ФКУ общата дневна доза се приема веднъж дневно по едно и също време на денонощието, за предпочитане сутрин.

При пациенти с ВН4 дефицит общата дневна доза се разделя на 2 или 3 приема в рамките на деня.

Употреба при всички пациенти

Поставете предписания брой таблетки в стъклена или порцеланова чаша с вода или ябълков сок, точно както е описано по-долу, и разбърквайте, докато се разтворят.

Може да минат няколко минути, преди таблетките да се разтворят. Ако искате таблетките да се разтворят по-бързо, може да ги разтрошите. В разтвора може да се забелязват твърди частици с малки размери, но това няма отношение към ефективността на лекарството. Изпийте приготвения разтвор на Сапроптерин Dipharma с храна в рамките на 15 до 20 минути след приготвянето му.

Разтворимите таблетки Сапроптерин Dipharma могат също да се натрошат и след това да се смесят с малко количество мека храна, като ябълково пюре или пудинг.

Ако е необходимо, Сапроптерин Dipharma разтворими таблетки може да се прилага чрез сонда за ентéralно хранене. За подробности относно този начин на приложение, моля, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Употреба при пациенти с телесно тегло над 20 kg

Поставете таблетките в стъклена или порцеланова чаша (60 до 240 ml), пълна с вода или ябълков сок, и разбърквайте, докато се разтворят. Разтворимите таблетки могат да се смесят и с малко количество мека храна.

Употреба при деца с телесно тегло до 20 kg

Дозата е базирана на телесното тегло. Тя ще се променя с възрастта на Вашето дете. Вашият лекар ще Ви уведоми за:

- броя на необходимите таблетки Сапроптерин Dipharma за една доза
- количеството вода или ябълков сок, необходимо за приготвяне на една доза Сапроптерин Dipharma
- количеството разтвор, което трябва да дадете на Вашето дете за предписаната му доза

Вашето дете трябва да изпива разтвора с храна.

Давайте на Вашето дете предписаното количество разтвор в рамките на 15 до 20 минути след разтварянето. Ако не можете да му дадете дозата в рамките на 15 до 20 минути след разтварянето на таблетките, ще трябва да разтворите нова доза, тъй като неизползваният разтвор не трябва да се приема по-късно от 20 минути след приготвянето му. За дози, равни на 100 mg и кратни на 100 mg, разтворимите таблетки могат също да се смесват с малко количество меки храни, като ябълково пюре или пудинг.

Всичко необходимо, за да пригответе и да дадете на Вашето дете дозата Сапроптерин Dipharma

- необходимият брой таблетки Сапроптерин Dipharma за една доза
- мерителна чашка (за лекарства) – градуирана, с деления за 20, 40, 60 и 80 ml
- стъклена или друга чаша
- малка лъжичка или чиста бъркалка
- спринцовка за перорални форми (с градуирани деления по 1 ml) (спринцовка от 10 ml за приложение на обеми ≤ 10 ml или спринцовка от 20 ml за приложение на обеми > 10 ml)

Помолете Вашия лекар за мерителна чашка за разтваряне на таблетките и спринцовка за перорални форми от 10 ml или 20 ml, ако не разполагате с такива.

Стъпки за приготвяне и приемане на Вашата доза:

- Поставете предписания брой таблетки в мерителната чашка. Налейте количеството вода или ябълков сок в мерителната чашка, както е указано от Вашия лекар (напр. Вашият лекар Ви е казал да използвате 20 ml за разтваряне на една таблетка Сапроптерин Dipharma). Проверете, за да се уверите, че количеството течност отговаря на количеството, което Вашият лекар Ви е казал. Разбъркайте с малката лъжичка или чистата бъркалка, докато таблетките се разтворят.
- Ако Вашият лекар Ви е казал да прилагате само част от разтвора, поставете върха на спринцовката за перорални форми в мерителната чашка. Бавно издърпайте назад буталото, за да изтеглите указаното от Вашия лекар количество.
- Прехвърлете разтвора, като натиснете бавно буталото, докато цялото количество разтвор в спринцовката за перорални форми се прехвърли в чашата за прилагане на лекарството (например, ако Вашият лекар Ви е казал да разтворите две таблетки Сапроптерин Dipharma в 40 ml вода или ябълков сок и да дадете 30 ml на Вашето дете, Вие трябва да използвате спринцовката за перорални форми от 20 ml два пъти, за да изтеглите 30 ml (напр. 20 ml + 10 ml) от разтвора и да го прехвърлите в чашата за прилагане на лекарството). Използвайте спринцовка за перорални форми от 10 ml за приложение на обеми ≤ 10 ml или спринцовка за перорални форми от 20 ml за приложение на обеми > 10 ml.
- Ако Вашето бебе е твърде малко да пие от чаша, Вие може да дадете разтвора със спринцовката за перорални форми. Изтеглете предписания обем от приготвения разтвор в мерителната чашка и поставете върха на спринцовката за перорални форми в устата на Вашето бебе. Насочете върха на спринцовката за перорални форми към едната буза. Бавно натиснете буталото, за да изтича малко по малко, докато дадете цялото количество разтвор от спринцовката за перорални форми.
- Изхвърлете цялото количество останал разтвор. Извадете буталото от тялото на спринцовката за перорални форми. Измийте двете части на спринцовката за перорални форми и мерителната чашка с топла вода и ги оставете да изсъхнат на въздух. Когато спринцовката за перорални форми изсъхне, поставете буталото обратно в тялото. Съхранявайте спринцовката за перорални форми и мерителната чашка за следваща употреба.

Ако сте приели повече от необходимата доза Сапроптерин Dipharma

Ако приемете повече от предписаното количество Сапроптерин Dipharma, може да получите

нежелани реакции, които могат да включват главоболие и замаяност. Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемете повече от предписаното количество Сапроптерин Dipharma.

Ако сте пропуснали да приемете Сапроптерин Dipharma

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на Сапроптерин Dipharma

Не спирайте да приемате Сапроптерин Dipharma, без предварително да сте обсъдили това с Вашия лекар, тъй като нивата на фенилаланин в кръвта Ви могат да нараснат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщава се за няколко случая на алергични реакции (като кожен обрив и сериозни реакции). Честотата им е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Ако получите зачервени, сърбящи, надигнати участъци (уртикария), хрема, ускорен или неравномерен пулс, подуване на езика и гърлото, кихане, хриптене, сериозно затруднение в дишането или замаяност, е възможно да сте получили сериозна алергична реакция към лекарството. Ако забележите такива признаци, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

Главоболие и хрема.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Възпалено гърло, запушен нос, кашлица, диария, повръщане, стомашни болки, твърде ниски нива на фенилаланин при изследване на кръвта, лошо храносмилане и гадене (вижте точка 2: „Предупреждения и предпазни мерки“).

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Гастрит (възпаление на лигавицата на стомаха), езофагит (възпаление на лигавицата на хранопровода).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Сапроптерин Dipharma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и кутията след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.
Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Сапроптерин Dipharma

- Активното вещество е сапроптерин дихидрохлорид. Всяка таблетка съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид (еквивалентни на 77 mg сапроптерин).
- Другите съставки са манитол (E421), кросповидон тип А, коповидон К 28, аскорбинова киселина (E300), натриев стеарилфумарат, рибофлавин (E101), колоиден безводен силициев диоксид (E551). Вижте раздел 2. „Сапроптерин Dipharma съдържа натрий.“

Как изглежда Сапроптерин Dipharma и какво съдържа опаковката

Сапроптерин Dipharma 100 mg са почти бели до светложълти разтворими кръгли таблетки, с размер приблизително 10 mm x 3,65 mm, с вдлъбнато релефно означение „11“ от едната страна и с делителна черта от другата.

Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

Предлага се в бутилки със защитена от деца капачка на винт, съдържаща сушител (силикагел).
Всяка бутилка съдържа 30 или 120 разтворими таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Depo-Pack S.r.l.
Via Libertà 121
20824 Lazzate (MB)
Италия

или

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

или

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Сапроптерин Dipharma 100 mg прах за перорален разтвор Сапроптерин Dipharma 500 mg прах за перорален разтвор сапроптерин дихидрохлорид (sapropterin dihydrochloride)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Сапроптерин Dipharma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Сапроптерин Dipharma
3. Как да приемате Сапроптерин Dipharma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Сапроптерин Dipharma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Сапроптерин Dipharma и за какво се използва

Сапроптерин Dipharma съдържа активното вещество сапроптерин, което е синтетичен аналог на вещество, което се среща в човешкия организъм и което се нарича тетрахидробиоптерин (BH4). Организмът се нуждае от BH4, за да усвои аминокиселината фенилаланин с цел да изгради друга аминокиселина, наречена тирозин.

Сапроптерин Dipharma се използва за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) или фенилкетонурия (ФКУ) при пациенти от всички възрасти. ХФА и ФКУ са вследствие на по-високи от нормалните нива на фенилаланин в кръвта, които могат да предизвикат увреждания. Сапроптерин Dipharma намалява тези нива при някои пациенти, които се повлияват от лечение с BH4, и може да увеличи количеството фенилаланин, който може да бъде приеман с храната.

Това лекарство се използва и за лечение на наследствено заболяване, известно като BH4 дефицит при пациенти от всички възрасти, при което организмът не може да произведе достатъчно количество BH4. Поради много ниските нива на BH4 фенилаланинът не може да се използва правилно и неговите нива нарастват до патологични размери. Като замества именно молекулата BH4, която организмът не може да произведе, Сапроптерин Dipharma намалява вредата от прекалено високите нива на фенилаланин в кръвта и увеличава поносимостта към приема на фенилаланин с храната.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Сапроптерин Dipharma

Не приемайте Сапроптерин Dipharma

- ако сте алергични към сапроптерин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Сапроптерин Dipharma, особено в следните случаи:

- ако сте на 65 или повече години;
- ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб;
- ако в момента имате заболяване; препоръчва се консултация с лекар по време на боледуване, тъй като нивата на фенилаланин в кръвта могат да нараснат;
- ако имате предразположение към гърчове.

Докато приемате Сапроптерин Dipharma, Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да проверява нивата на фенилаланин и тирозин в нея, и може да прецени да промени или дозата на Сапроптерин Dipharma, или хранителния Ви режим, ако е необходимо.

Трябва да продължавате с хранителния режим както Ви е препоръчал лекарят. Не променяйте начина си на хранене, без да се консултирате с Вашия лекар. Дори и да приемате Сапроптерин Dipharma, ако нивата на фенилаланин в кръвта Ви не са добре контролирани, можете да развиете тежки неврологични проблеми. Вашият лекар трябва да продължи да проследява често нивата на фенилаланин в кръвта Ви по време на лечение с Сапроптерин Dipharma, **за да се увери, че те не са прекалено високи или прекалено ниски.**

Други лекарства и Сапроптерин Dipharma

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. По-специално трябва да информирате Вашия лекар ако използвате:

- леводопа (използван за лечение на Паркинсонова болест)
- лекарства за лечение на рак (напр. метотрексат)
- лекарства за лечение на бактериални инфекции (напр. триметоприм)
- лекарства, причиняващи разширяване на кръвоносните съдове, (като глицерил тринитрат (GTN), изосорбид динитрат (ISDN), нитропрусид натрий (SNP), молсидомин, миноксидил).

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, Вашият лекар ще Ви обясни как правилно да контролирате нивата на фенилаланин. Ако контролът не е стриктен преди или когато забременеете, това може да е вредно за Вас и бебето Ви. Вашият лекар ще проследява ограничаването на приема на фенилаланин с храната преди и по време на бременността.

Ако строгият хранителен режим не доведе до достатъчно понижение на количеството на фенилаланин в кръвта Ви, Вашият лекар ще прецени дали трябва да приемате това лекарство.

Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Сапроптерин Dipharma да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Сапроптерин Dipharma съдържа калий

Сапроптерин Dipharma 100 mg прах за перорален разтвор

Този лекарствен продукт съдържа 0,3 mmol (11,7 mg) калий на саше. Това трябва да се има предвид от пациенти с намалена бъбречна функция или пациенти на диета с контролиран прием на калий.

Сапроптерин Dipharma 500 mg прах за перорален разтвор

Този лекарствен продукт съдържа 1,6 mmol (62,6 mg) калий на саше. Това трябва да се има предвид от пациенти с намалена бъбречна функция или пациенти на диета с контролиран

прием на калий.

3. Как да приемате Сапроптерин Dipharma

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Сапроптерин Dipharma 500 mg е предназначен само за пациенти с телесно тегло над 25 kg.

Прилагане при ФКУ

Препоръчителната начална доза на Сапроптерин Dipharma при пациенти с ФКУ е 10 mg за всеки kg телесно тегло. Приемайте Сапроптерин Dipharma като еднократна дневна доза с храна за повишаване на абсорбцията и по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутринта. Вашият лекар може да адаптира дозата Ви, обикновено между 5 и 20 mg на kg телесно тегло дневно, в зависимост от Вашето състояние.

Прилагане при ВН4 дефицит

Препоръчителната начална доза на Сапроптерин Dipharma при пациенти с ВН4 дефицит е 2 до 5 mg/kg телесно тегло. Приемайте Сапроптерин Dipharma с храна за повишаване на абсорбцията. Разделяйте общата дневна доза на 2 или 3 приема в рамките на деня. Вашият лекар може да адаптира дозата Ви до 20 mg на kg телесно тегло дневно в зависимост от Вашето състояние.

На таблицата по-долу е посочен пример за изчисляване на подходящата доза.

Телесно тегло (kg)	Брой сашета по 100 mg (доза 10 mg/kg)	Брой сашета по 100 mg (доза 20 mg/kg)	Брой сашета по 500 mg (доза 10 mg/kg)	Брой сашета по 500 mg (доза 20 mg/kg)
10	1	2	-	-
20	2	4	-	-
30	3	6	-	-
40	4	8	-	-
50	5	10	1	2

Начин на приложение

При пациенти с ФКУ общата дневна доза се приема веднъж дневно по едно и също време на денонощието, за предпочитане сутрин.

При пациенти с ВН4 дефицит общата дневна доза се разделя на 2 или 3 приема в рамките на деня.

Употреба при пациенти с телесно тегло над 20 kg

Трябва да сте сигурни каква доза Сапроптерин Dipharma прах е предписал Вашият лекар.

Сапроптерин Dipharma 100 mg прах за перорален разтвор

При по-високи дози, Вашият лекар може да предпише и Сапроптерин Dipharma прах за перорален разтвор от 500 mg.

Сапроптерин Dipharma 500 mg прах за перорален разтвор

За по-точно отмерване на дозата Вашият лекар може да предпише и Сапроптерин Dipharma 100 mg прах за перорален разтвор.

Трябва да сте сигурни дали за приготвяне на Вашата доза трябва да използвате сашета Сапроптерин Dipharma прах за перорален разтвор от 100 mg или от 500 mg, или и двете лекарства.

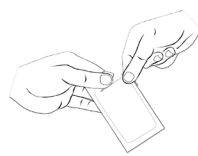
Отваряйте сашетата само когато сте готови да ги използвате.

Приготвяне на сашетата

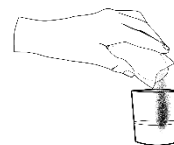
- Отворете сашето(ата) Сапроптерин Dipharma прах за перорален разтвор, като сгънете (1) и скъсате (2), или срежете по пунктираната линия в горния десен ъгъл на сашето.
- Изсипете (3) съдържанието на сашето(ата) в 60 ml до 240 ml вода или ябълков сок. След разтваряне на Сапроптерин Dipharma прах във вода разтворът трябва да е бистър, безцветен до жълт. Прахът за перорален разтвор може също да се смеси с малко количество меки храни, като ябълково пюре или пудинг.



(1)



(2)



(3)

Приемане на лекарството

- Разтворът трябва да бъде изпит или сместа да бъде приета в рамките на 30 минути.

Ако е необходимо, Сапроптерин Dipharma прах за перорален разтвор може да се прилага чрез сонда за ентéralно хранене. За подробности относно този начин на приложение, моля, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Употреба при деца с телесно тегло до 20 kg

За деца с телесно тегло до 20 kg използвайте само сашета Сапроптерин Dipharma от 100 mg.

Дозата е базирана на телесното тегло. Тя ще се променя с възрастта на Вашето дете. Вашият лекар ще Ви уведоми за:

- необходимия брой сашета Сапроптерин Dipharma от 100 mg за една доза
- количеството вода или ябълков сок, необходимо за приготвяне на една доза Сапроптерин Dipharma
- количеството разтвор, което трябва да дадете на Вашето дете за предписаната му доза

Вашето дете трябва да изпива разтвора с храна.

Давайте на Вашето дете предписаното количество разтвор в рамките на 30 минути след разтварянето. Ако не можете да му дадете дозата в рамките на 30 минути след разтварянето на праха, ще трябва да разтворите нова доза, тъй като неизползваният разтвор не трябва да се приема по-късно от 30 минути след приготвянето му. За дози, равни на 100 mg и кратни на 100 mg, прахът за перорален разтвор може също да се смеси в малко количество меки храни, като ябълково пюре или пудинг.

Всичко необходимо, за да пригответе и да дадете на Вашето дете дозата Сапроптерин Dipharma

- необходимият брой сашета Сапроптерин Dipharma от 100 mg за една доза
- мерителна чашка (за лекарства) – градуирана, с деления за 20, 40, 60 и 80 ml
- стъклена или друга чаша
- малка лъжичка или чиста бъркалка
- спринцовка за перорални форми (с градуирани деления по 1 ml) (спринцовка от 10 ml за приложение на обеми ≤ 10 ml или спринцовка от 20 ml за приложение на обеми > 10 ml)

Помолете Вашия лекар за мерителна чашка за разтваряне на сашетата и спринцовка за перорални форми от 10 ml или 20 ml, ако не разполагате с такива.

Стъпки за приготвяне и приемане на Вашата доза:

- Поставете предписания брой сашета Сапроптерин Dipharma от 100 mg в мерителната чашка. Налейте количеството вода или ябълков сок в чашката, както е указано от Вашия

лекар (напр. Вашият лекар Ви е казал да използвате 20 ml за разтваряне на едно саше Сапроптерин Dipharma). Проверете, за да се уверите, че количеството течност отговаря на количеството, което Вашият лекар Ви е казал. Разбъркайте с малката лъжичка или чистата бъркалка, докато прахът се разтвори. След разтваряне на праха във вода разтворът трябва да е бистър, безцветен до жълт.

- Ако Вашият лекар Ви е казал да прилагате само част от разтвора, поставете върха на спринцовката за перорални форми в мерителната чашка. Бавно издърпайте назад буталото, за да изтеглите указаното от Вашия лекар количество.
- Прехвърлете разтвора, като натиснете бавно буталото, докато цялото количество разтвор в спринцовката за перорални форми се прехвърли в чашата за прилагане на лекарството (например, ако Вашият лекар Ви е казал да разтворите две сашета Сапроптерин Dipharma от 100 mg в 40 ml вода или ябълков сок и да дадете 30 ml на Вашето дете, Вие трябва да използвате спринцовката за перорални форми от 20 ml два пъти, за да изтеглите 30 ml (напр. 20 ml + 10 ml) разтвор и да го прехвърлите в чашата за прилагане на лекарството.). Използвайте спринцовка за перорални форми от 10 ml за приложение на обеми ≤ 10 ml или спринцовка за перорални форми от 20 ml за приложение на обеми > 10 ml.
- Ако Вашето бебе е твърде малко да пие от чаша, Вие може да дадете разтвора със спринцовката за перорални форми. Изтеглете предписания обем от приготвения разтвор в мерителната чашка и поставете върха на спринцовката за перорални форми в устата на Вашето бебе. Насочете върха на спринцовката за перорални форми към едната буза. Бавно натиснете буталото, за да изтича малко по малко, докато дадете цялото количество разтвор от спринцовката за перорални форми.
- Изхвърлете цялото количество останал разтвор. Извадете буталото от тялото на спринцовката за перорални форми. Измийте двете части на спринцовката за перорални форми и мерителната чашка с топла вода и ги оставете да изсъхнат на въздух. Когато спринцовката за перорални форми изсъхне, поставете буталото обратно в тялото. Съхранявайте спринцовката за перорални форми и мерителната чашка за следваща употреба.

Ако сте приели повече от необходимата доза Сапроптерин Dipharma

Ако приемете повече от предписаното количество Сапроптерин Dipharma, може да получите нежелани реакции, които могат да включват главоболие и замаяност. Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемете повече от предписаното количество Сапроптерин Dipharma.

Ако сте пропуснали да приемете Сапроптерин Dipharma

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на Сапроптерин Dipharma

Не спирайте да приемате Сапроптерин Dipharma, без предварително да сте обсъдили това с Вашия лекар, тъй като нивата на фенилаланин в кръвта Ви могат да нараснат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщава се за няколко случая на алергични реакции (като кожен обрив и сериозни реакции). Честотата им е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Ако получите зачервени, сърбящи, надигнати участъци (уртикария), хрема, ускорен или неравномерен пулс, подуване на езика и гърлото, кихане, хриптене, сериозно затруднение в дишането или замаяност, е възможно да сте получили сериозна алергична реакция към

лекарството. Ако забележите такива признаци, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

Главоболие и хрема.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Възпалено гърло, запушен нос, кашлица, диария, повръщане, стомашни болки, твърде ниски нива на фенилаланин при изследване на кръвта, лошо храносмилане и гадене (вж. точка 2: „Предупреждения и предпазни мерки“).

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Гастрит (възпаление на лигавицата на стомаха), езофагит (възпаление на лигавицата на хранопровода).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Сапроптерин Dipharma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху сашето и кутията след „EXP/Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Сапроптерин Dipharma

- Активното вещество е сапроптерин дихидрохлорид.
Сапроптерин Dipharma 100 mg: Всяко саше съдържа 100 mg сапроптерин дихидрохлорид (еквивалентни на 77 mg сапроптерин).
Сапроптерин Dipharma 500 mg: Всяко саше съдържа 500 mg сапроптерин дихидрохлорид (еквивалентни на 384 mg сапроптерин)
- Другите съставки са манитол (E421), калиев цитрат (E332), сукралоза (E955), аскорбинова киселина (E300). Вижте раздел 2. „Сапроптерин Dipharma съдържа натрий“.

Как изглежда Сапроптерин Dipharma и какво съдържа опаковката

Прахът за перорален разтвор представлява бял до жълтеникав на цвят прах. Прахът е опакован в сашета с единични дози, съдържащи 100 mg или 500 mg сапроптерин дихидрохлорид.

Опаковки по 30 сашета.

Притежател на разрешението за употреба

Dipharma Arzneimittel GmbH
Offheimer Weg 33

65549 Limburg a. d. Lahn
Германия

Производител
Depo-Pack S.r.l.
Via Libertà 121
20824 Lazzate (MB)
Италия

или

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

или

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Най-новата одобрена информация „Приготвяне на сашето (сашетата)“ за това лекарство е достъпна чрез сканиране със смартфон на QR кода на външната картонена опаковка. Същата информация е достъпна и на следния URL адрес: <https://leafletsapropterin.ch/>